

Relation entre le niveau de pression artérielle et la survenue de périodes de " burst suppression " au cours d'une anesthésie intra-veineuse

Jean-Paul Lopes

▶ **To cite this version:**

Jean-Paul Lopes. Relation entre le niveau de pression artérielle et la survenue de périodes de " burst suppression " au cours d'une anesthésie intra-veineuse . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01649588

HAL Id: dumas-01649588

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01649588

Submitted on 27 Nov 2017

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

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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016 N° 263

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Relation entre le niveau de pression artérielle et la survenue de périodes de « burst suppression » au cours d'une anesthésie intra-veineuse.

Présentée et soutenue publiquement

le 19 octobre 2016

Par

Jean-Paul LOPES

Né le 10 Octobre 1986 à Rambouillet (78)

Dirigée par Le Docteur Fabrice Vallée

Jury :

M. Le Professeur Alexandre Mebazaa, PU-PH ..... Président

M. Le Docteur Etienne Gayat, MCU-PH

M. Le Professeur Bernard Cholley, PU-PH

M. Le Docteur Joaquim Mateo, Praticien Hospitalier

M. Le Docteur Ngai Liu, Praticien Hospitalier

Except where otherwise noted, this work is licensed under **http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/**

REMERCIEMENTS

*Au président du jury, Mr le Professeur Alexandre Mebazaa***,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre aide et pour le temps que vous m'avez consacré au cours de mon internat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À Mr le Docteur Fabrice Vallée,

Merci de m'avoir fait confiance en acceptant de diriger cette thèse, de m'avoir fait découvrir le ''temple'', merci pour ta disponibilité sans faille pendant tout mon internat et surtout pour ta bienveillance. A travers ces quelques mots je te prie de trouver ma profonde reconnaissance.

Au Docteur et MCU-PH Etienne Gayat,

Merci de m'avoir accompagné durant l'élaboration de ce travail. Merci pour ton indéfectible disponibilité, c'est grace à toi et ton expertise en biostatistique que ce travail a pu aboutir.

À Mr le Docteur Joaquim Mateo,

Merci pour tout tes conseils avisés durant l'élaboration de cette thèse, pour ta gentillesse et ta disponibilité. Je te prie de trouver ici, l'expression de mes remerciements et de ma sincere gratitude.

À Mr le Docteur Ngai Liu,

Merci d'avoir accepter de faire partie du jury et d'ainsi nous faire partager ton expertise sur le sujet. Travailler à tes côtés a été un immense plaisir. Je te prie de trouver dans ces mots mon sincère respect.

À Mr le Professeur Bernard Cholley,

Tu me fais l'honneur d'être membre de ce jury. Merci pour ta disponibilité, ta sympathie, ainsi que pour l'apprentissage à tes cotés de l'hémodynamique et de l'échographie cardiaque, outil indispensable dans la pratique de notre métier. Je te prie de trouver dans ces quelques lignes ma sincère admiration et reconnaissance.

A tous mes anciens chefs,

Vous m'avez tous apporté un peu de votre savoir et pour cela merci.

A tous mes amis,

Ludo, Jo, Nico, Falex, Félix, Seb, Dric, Fre, Fab, Gui, Adrien, Reda, Naycer, Pierre, Yo, Julie, Barbie, Elsa, Julia, Emilie, Alice, Morgane, Hélène, merci de votre soutien pendant ces longues années.

A mes anciens co-internes et amis,

Hannan, Caro, Adrien, Clem, graçe à vous ces années d'internats ont été géniales

Je tiens à remercier tout particulièrement :

Mes Parents,

Sans vous je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui, vous m'avez appris que la gentillesse est une force et que la volonté peut plus que le talent, vous êtes mes modèles de combativité, ma réussite est la vôtre. Merci pour tout.

A mon grand frère,

Sans toi, je ne serais pas là. Tu as été ce mur que j'ai cherché à dépasser, tu m'as ouvert la voie et veillé à ce que je ne m'égare pas. Merci pour ta bienveillance infaillible pendant toute ces années.

A ma grande sœur,

Merci pour ton soutien sans faille, ta gentillesse et ta joie de vivre. Ton exceptionnelle réussite malgré vents et marées dans les hautes sphères de la juridiction me comble de joie et de fierté.

A Lucie,

Tu fais maintenant partie de ma vie, tu es la gentillesse incarnée, merci pour ton amour, ta patience et ton soutien sans faille. Le plus beau reste à venir.

Encore un grand merci à tous, pour m'avoir conduit à ce jour mémorable.

Table des matières

REMERCIEMENTS....2

INTRODUCTION....7

1) Rappels neurophysiologique et électroencéphalogramme :....8

a) Principe de l'EEG :....8

b) Les rythmes cérébraux :....9

c) Recueil et traitement du signal EEG comme moniteur de la profondeur de l'anesthésie :....12

i) Analyse temporelle :....13

ii) Analyse en fréquence ou spectrale et transformée de Fourrier :....13

iii) Paramètres dérivés de l'analyse spectrale :....15

iiii) Analyse bispectrale:....16

2) Le BIS en anesthésie :....17

a) De l'EEG au BIS :....17

b) EEG, BIS et agents anesthésiques :....19

c) Intérêt du BIS :....24

d) AIVOC, BIS et administration automatisée d'anesthésie : ''la boucle fermée'' :....27

i. AIVOC : anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration....27

ii. La boucle fermée :....30

3) BIS, RS et Hémodynamique :....31

a) Rappel de physiologie de la perfusion cérébrale :....31

b) Hypotension per-opératoire et morbi-mortalité :....33

c) Relation BIS, RS et pression de perfusion cérébrale :....34

d) Paramètres influençant la survenue de RS :....35

4) But de l'étude....37

MATERIELS ET METHODES....39

1) Type d'étude :....39

a) Critères d'inclusions :....39

b) Critères de non inclusions et d'exclusions :....39

2) Monitorage et protocole anesthésique :....39

3) Définitions des paramètres hémodynamiques et mesure correctrice des épisodes hypotensifs: 43

4) Définition du Ratio de Suppression :....43

5) Recueil de données et analyses statistiques :....44

RESULTATS 46
1) Patients : 46
2) Groupes RS+ et RS- 49
3) Différents types de RS : 51
a) Episodes RS_{A+} : Phase d'induction 51
b) Episodes RS_{B+}: Phase d'entretien de l'anesthésie 53
CAS CLINIQUE 56
DISCUSSION 61
CONCLUSION 71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 72

INTRODUCTION

L'anesthésie générale est un état réversible associant classiquement trois composantes que sont : l'hypnose, l'analgésie et le relâchement musculaire. Son objectif est d'assurer à la fois l'absence de réaction aux stimuli chirurgicaux ainsi qu'une amnésie totale de l'acte opératoire. Afin de pouvoir les garantir, l'idée de développer des outils capables de monitorer la profondeur de l'anesthésie et de l'hypnose s'est naturellement imposée. L'électroencéphalogramme (EEG) a été un des premiers outils employés, cependant la complexité de son analyse a entravé son utilisation en pratique clinique courante. C'est ainsi qu'il a fallu attendre la sortie de moniteur plus simple d'utilisation tel que l'index bispectral (BIS) commercialisé en 1994 par Aspect Medical Systems Inc pour rendre possible en routine le monitorage de la profondeur de l'anesthésie. Ce dernier repose sur l'analyse bispectrale du signal électroencéphalographique retranscrit à l'aide de différents algorithmes en plusieurs indices tels que le ''BIS''. Afin d'établir le cadre de notre étude, nous développerons au cours de cette introduction : dans une première partie un rappel sur les bases neurophysiologiques de l'électroencéphalogramme, dans une seconde les principes de fonctionnement du BIS et des différents paramètres qui le caractérise, ainsi que son implication en

pratique clinique, enfin dans une troisième partie nous aborderons le lien potentiel entre hémodynamique systémique et cérébrale et la valeur du BIS, en particulier entre hypotension artérielle et survenue de période de tracé plat ou « Burst Suppression ».

1) Rappel neurophysiologique et électroencéphalogramme :

a) Principe de l'EEG :

Le neurone peut être assimilé à un système à deux pôles : un pôle récepteur somatodendritique et un pôle effecteur axonique. Le réseau synaptique quant à lui permet d'assurer l'échange neuronal. Les influx afférents atteignent la terminaison présynaptique entrainant par libération de neuromédiateurs, une modification des propriétés électriques de la membrane postsynaptique. Ces modifications peuvent être de deux types soit une dépolarisation ou potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) soit une hyperpolarisation ou potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) qui empêche le neurone de se dépolariser. Le neurone est ainsi sollicité par une multitude d'influx et la régulation de son activité se fait par addition algébrique des différents PPSE et PPSI.

La principale source des courants électriques détectés par l'EEG réside dans les variations lentes du potentiel de membrane post-synaptique excitateur et

inhibiteur à différents niveaux des neurones corticaux (soma, dendrite) et particulièrement au niveau des cellules pyramidales. L'électroencéphalogramme représente la somme des activités électriques unitaires qui se déroulent au sein d'une population considérable de neurones sous-jacents à l'électrode. En effet, seul l'activité synchrone de milliers de neurones permet de générer une activité électrique suffisante pour être enregistrer par l'EEG. Ces phénomènes de synchronisation neuronale sont à l'origine des rythmes cérébraux. La synchronisation des cellules corticales est sous la dépendance de nombreuses structures sous-corticales. Ce synchronisme de fonctionnement est intimement lié à celui des afférences. Ainsi les rythmes cérébraux résulteraient de l'activation de boucles fermés entre neurones du cortex, neurones du thalamus et d'autres groupes de neurones corticaux qui ont la propriété de décharger sur un mode rythmique à la manière d'un pacemaker. Lors des fluctuations de la vigilance, cette activation rythmique varie, ayant pour conséquence une activité électrique cérébrale plus ou moins synchronisé, ce que l'on pourra analyser sur le tracé EEG.

b) Les rythmes cérébraux :

Les rythmes cérébraux sont caractérisés par des fréquences comprises entre 0,5 à 80 Hertz environ. La somme de l'activité électrique des neurones mise en évidence

par l'électroencéphalogramme peut ainsi être décrite par la fréquence, l'amplitude et certains aspects graphiques (pointe, pointe-onde...). Les rythmes cérébraux d'un sujet normal sont variables d'un individu à l'autre mais aussi chez un même individu à la fois dans le temps et l'espace (emplacement du scalp où l'EEG est enregistré) et selon l'état d'éveil ou de sommeil. Ils peuvent être inhabituels sans être pathologiques. De façon simplifiée il existe chez l'adulte 5 types différents de rythme (**figure 1**):

- Rythme alpha : fréquence 8 à 14 Hz, amplitude variable, prédominant dans la région occipito-pariétale chez un sujet au repos les yeux fermés. Il est suspendu ou diminué par l'ouverture des yeux, l'effet de l'attention surtout visuelle et l'effort mental. Ce rythme est considéré toujours comme normal mais son absence n'est pas forcément pathologique.

- Rythme bêta : fréquence > ou égale à 14 Hz, amplitude très faible. Il occupe les aires centrales (frontales rolandique) de façon bilatérale et synchrone. Il se bloque ou diminue sous l'effet des mouvements, d'une stimulation tactile controlatérale.

- Rythme thêta: fréquence entre 4 et 7 Hz, d'amplitude moindre que le rythme alpha auquel il est habituellement associé. Il occupe les régions centro-pariéto-temporales des 2 hémisphères de façon bilatérale, symétrique et synchrone.

Aucune réactivité spécifique. Il s'agit d'une activité de veille active chez le sujet normal.

- Rythme mu : fréquence 7 à 11 Hz , amplitude assez grande (30 à 100 PV). Son siège est centropariétal, bilatéral mais non synchrone. Il ne réagit pas à l'ouverture des yeux mais se bloque ou diminue sur un hémisphère lors d'un mouvement réel ou imaginé. Il est souvent associé au rythme bêta.

- Rythme delta (δ) : fréquence < 4 Hz, amplitude grande mais très variable, n'est jamais présent chez l'adulte éveillé au repos, présent pendant le sommeil lent et profond.

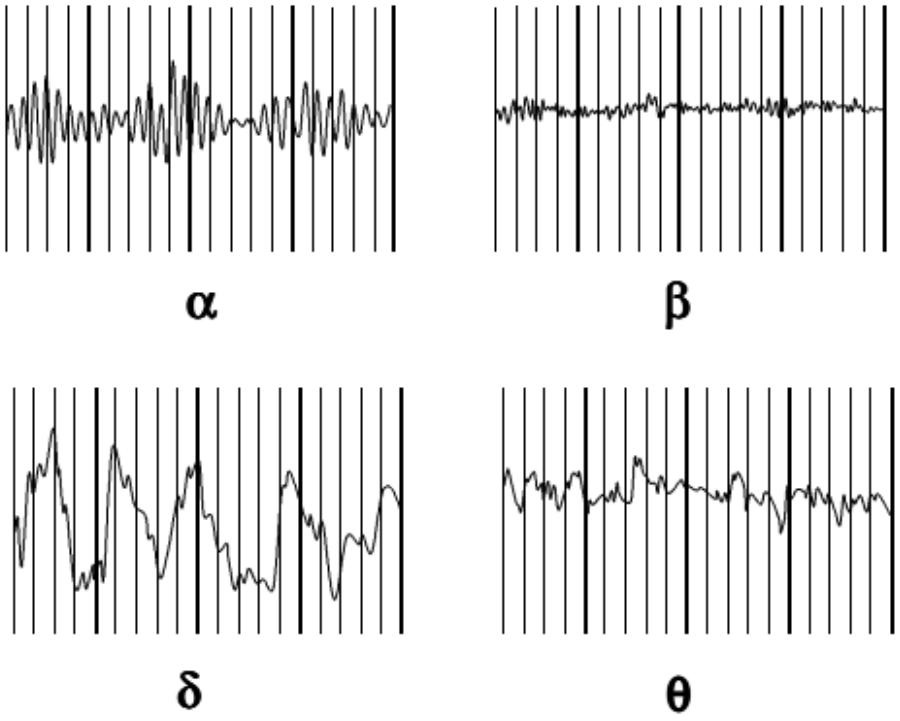


Figure 1. Principaux rythmes de l'EEG

c) Recueil et traitement du signal EEG comme moniteur de la profondeur de l'anesthésie :

L'EEG est recueilli généralement à partir de plusieurs paires d'électrodes placées de manière standardisée selon le système international. Le BIS pour le monitorage de la profondeur de l'anesthésie a réduit le montage pour n'utiliser plus que quatre électrodes disposées sur un bandeau explorant seulement un hémisphère. Le signal EEG recueilli au niveau des électrodes est faible, variant entre 5 et 50 mvolts. Pour être enregistré, ce signal doit être amplifié et ce à l'aide d'amplificateurs dont l'impédance d'entrée perturbe peu le signal car elle est très élevée. Afin d'éliminer certains artefacts le signal EEG est filtré pour ne laisser passer que certaines fréquences. En conséquence si le filtre est trop restreint il peut y avoir un parasitage important, à l'opposé s'il est trop étendu de nombreuses informations pourront être perdues. Le signal brut EEG est difficilement exploitable pour le monitorage en routine de l'anesthésie. C'est pourquoi différentes techniques d'analyse du signal ont été élaborées tel que l'analyse temporelle, l'analyse spectrale et l'analyse bispectrale.

i) Analyse temporelle :

Concernant l'analyse temporelle, différentes méthodes existent, nous parlerons uniquement du ratio de suppression (RS) ou Burst Suppression Ratio (BSR) car il est le seul entrant dans l'algorithme du BIS. Le burst suppression est défini par un signal dont l'amplitude est inférieure à 5 mV pendant au moins 500 ms. Le RS ou Burst suppression ratio (BSR) correspond à la proportion de tracé EEG plat dans un échantillon de durée défini empiriquement.

ii) Analyse en fréquence ou spectrale et transformée de Fourrier:

Une alternative à l'analyse dans le domaine temporel consiste à examiner le signal en fonction de sa fréquence c'est-à-dire à transformer le signal complexe de l'EEG en voltage (ou "puissance" = voltage²) en fonction de la fréquence. Cette analyse spectrale a été utilisée en anesthésie après la mise en évidence de l'évolution parallèle de la profondeur d'anesthésie et du ralentissement de l'EEG. En 1807 Joseph Fourier a démontré que tout signal périodique x(t), de forme quelconque est la superposition d'oscillations simples « sinusoïdales » (l'onde résultante étant la superposition des ondes sinusoïdales) d'amplitudes et de fréquences variées. En d'autre terme, plus le signal est complexe plus il contient de sinusoïdes. La transformée de Fourier et la transformée rapide de Fourier (calcul mathématique)

a ainsi rendu possible cette décomposition du signal EEG en une somme de fonctions sinusoïdales de fréquence et d'amplitude différentes (**figure 2**).

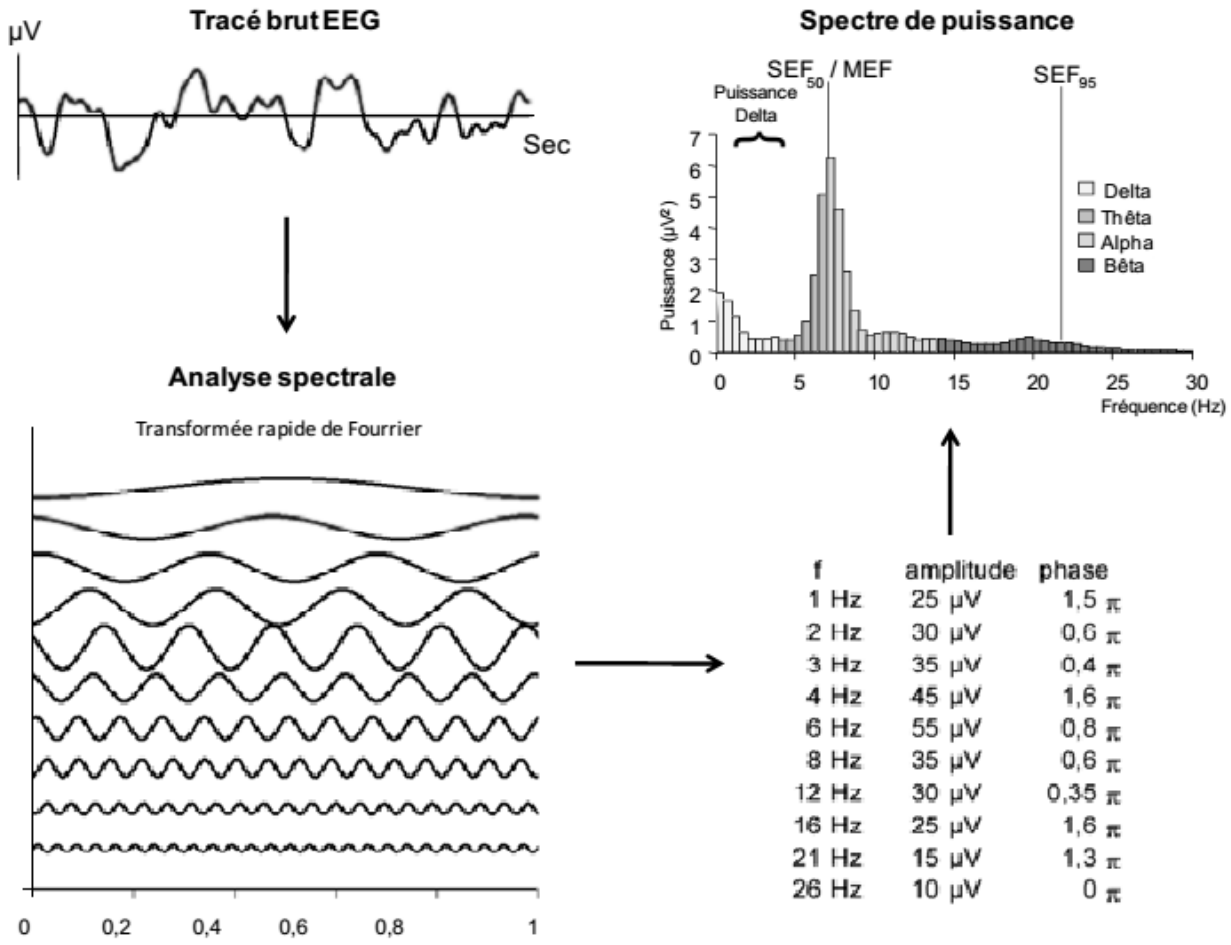


Figure 2 : Décomposition d'une seconde d'EEG grâce à la transformée rapide de Fourier. Fréquence, amplitude et phase de chacune des ondes sont représentés sous forme de tableau. Spectre de fréquences et paramètres dérivés (MEF 50, SEF 95, alpha%, beta%, teta%, Delta%)

Le spectre de puissance obtenue à partir de ce calcul représente la puissance de chaque onde composant le tracé EEG comme une fonction de la fréquence.

iii) Paramètres dérivés de l'analyse spectrale :

Cependant le signal EEG est un signal continu, ainsi pour être analysé dans le domaine spectral, il doit être individualisé en période de temps délimité arbitrairement. Cette période est appelée fenêtre d'échantillonnage. Si la durée retenue des fenêtres d'échantillonnages est trop courte, elle peut ne pas être représentative de toute l'activité, si la durée est trop longue, le délai de traitement et de restitution des données sont allongés par conséquent encore plus différés dans le temps. A partir de ce spectre et afin d'obtenir une analyse quantitative et simplifiée de l'EEG plusieurs paramètres statistiques ont été calculés. Les plus utilisés ont été :

Le front de fréquence spectrale (FFS) ou spectral edge frequency (SEF) ou SEF95 : fréquence en dessous de laquelle se trouvent concentrés 95 % de la puissance électrique totale du tracé EEG (valeur normale ≈ 25Hz);

La fréquence médiane (FM) ou mediane edge frequency (MEF) ou SEF50 : fréquence en dessous de laquelle se trouve 50 % de la puissance électrique totale du tracé EEG (valeur normale ≈ 12Hz) .

Ces paramètres ont été abandonnés du fait de leur évolution biphasique. Au cours d'une anesthésie, on observe une augmentation initiale de la MEF et de la SEF lors de l'apparition d'ondes rapides puis une diminution lors de la survenue d'ondes lentes. Ainsi, ces deux paramètres pouvaient présenter des valeurs similaires entre des sujets anesthésiés et éveillés empêchant toute détermination d'une valeur seuil. Le spectre peut également être découpé en 4 bandes de fréquences comprises entre 0,5 et 35 Hz : bêta (13-35 Hz), alpha (8-13Hz), thêta (4-8 Hz) et delta (<4 Hz) (**figure 2**). Cette séparation en bandes de fréquences permet le calcul d'autres paramètres dont le delta ratio (rapport de puissance entre fréquences rapides et fréquences lentes P0, 5-3 Hz/P0, 5-30 Hz) et le bêta ratio (logarithme de la puissance de deux bandes de fréquences déterminées de façon empirique dans la plage des ondes Bêta : Log ((P30-47 Hz) / (P11-20Hz)) et utilisé par le BIS.

iiii) Analyse bispectrale:

L'analyse bispectrale de I'EEG est un procédé mathématique qui consiste après un premier traitement du signal par une transformée de Fourier, à évaluer le degré de relation de phase ou de synchronisation existant entre les composantes du spectre de puissance. Le cerveau se comporte comme beaucoup de système biologique de manière non linéaire c'est à dire que son activité est composée d'éléments dont

certains sont reliés entre eux de façon plus ou moins importante. L'analyse bispectrale permet d'évaluer ces interactions potentielles. Pour ce faire elle mesure le degré de relation de phase entre chaque paire de fréquences du spectre sous la forme d'une variable appelée ''synchfastslow'' qui correspond au Log(0,5-47hz/40-47hz). Le synchfastslow est une variable continue variant de 0 à 100%. Lorsque cette variable est nulle elle traduit le fait que toutes les fréquences du spectre sont indépendantes donc que le signal EEG est totalement désynchronisé, lorsqu'elle est égale à 100 c'est l'inverse. De manière générale les agents anesthésiques ont tendance à synchronisé le signal. La littérature nous a montré que l'utilisation seul de la variable ''synchfastslow'' pour le monitorage de l'anesthésie était insuffisante [1,2].

2) Le BIS en anesthésie :

a) De l'EEG au BIS :

La valeur de l'index Bispectral affiché par le monitorage du BIS est obtenue à partir d'un algorithme complexe prenant en compte avec des coefficients de pondérations plusieurs paramètres : le bêta ratio, le syncfastslow, des paramètres du domaine temporel notamment le ratio de suppression et le QUAZI suppression ratio. Le QUAZI suppression ratio est un procédé permettant de détecter des

périodes de burst suppression qui aurait pu être masquées par des ondes de très faible fréquence et ainsi fausser le calcul du RS (**Figure 3**).

L'algorithme final reste la propriété de Medtronic-Covidien mais une partie a été retrouvé pour des valeurs de BIS < 30. En effet, pour un BIS<30, il existe une relation strictement linéaire entre le BIS et le RS retranscrite comme suit : BIS=50-RS/2 si RS>35%. Lorsque le BIS est compris entre 60-80 le paramètre prépondérant semble être le ''beta-ratio'' et entre 30-60 le ''synchfastslow''. En adaptant les coefficients des différents paramètres de l'EEG, une relation linéaire a ainsi pu être obtenue entre les valeurs du BIS et la profondeur d'anesthésie.

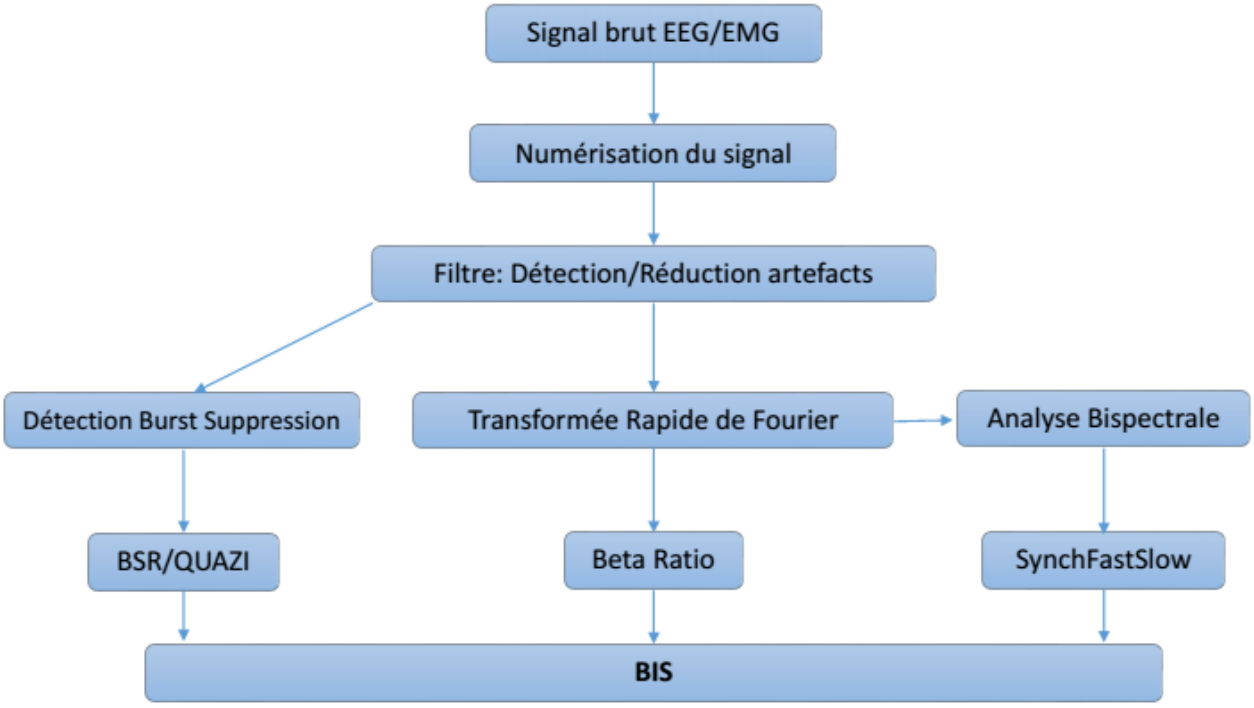


Figure 3 : algorithme de calcul du BIS

Le BIS est calculé sur une période de 15 ou de 30 secondes selon le choix de l'intervalle de lissage fait par l'utilisateur. Cependant lorsque la période d'analyse comprend des artefacts, le moniteur utilise les périodes précédentes pouvant aller jusqu'à 1 minute pour effectuer le calcul. Ceci explique les problèmes de réactivité du BIS : les valeurs du BIS pouvant être en retard de plus de 60 secondes par rapport à un événement. Parmi les autres paramètres affichés par le BIS, l'index de qualité du signal ou IQS informe sur la qualité de la mesure. Le signal EEG est fractionné en 120 fenêtres de 2 secondes se superposant les unes après les autres par période de 0,5 sec. Les 120 fenêtres superposées aboutissent à analyser 61,5 secondes d'EEG. Chacune des fenêtres sont classées en bonne ou mauvaise (fenêtre trop artefactée). L'IQS correspond au rapport du nombre des bonnes fenêtres sur le nombre total de fenêtres. Le BIS n'est plus calculé lorsque moins de 17 fenêtres sur 120 sont correctes.

b) EEG, BIS et agents anesthésiques :

Tous les agents anesthésiques modifient le tracé EEG de base. D'une façon générale, l'approfondissement de l'anesthésie s'accompagne d'une diminution de la fréquence de l'EEG, d'une synchronisation de ses composantes et parfois d'une augmentation de l'amplitude. Bien que tous les agents anesthésiques n'altèrent pas

le tracé EEG de façon similaire, l'induction de l'anesthésie est habituellement associée à une augmentation de l'activité alpha. Cette activité alpha diminue ensuite étant remplacée par une activité bêta d'amplitude basse qui correspond à une phase d'excitation corticale. Si l'anesthésie est approfondie, le tracé EEG se ralentit pour laisser place à un rythme thêta et delta de grande amplitude. Des ondes rapides peuvent se surajouter sur ce rythme lent et, selon l'agent anesthésique utilisé, ou en cas de surdosage, surviennent des périodes de tracé plat ou " burst suppression".

- *Les agents anesthésiques volatiles ou agents halogénés:* l'induction avec l'isoflurane, sévoflurane et desflurane est associée à un rythme bêta bien synchronisé, maximal en frontal et une perte du rythme alpha occipital. L'augmentation des concentrations inhalées diminue ce rythme rapide et augmente l'activité thêta et delta qui s'étend sur tout le scalp. En présence d'isoflurane, de sevoflurane et de desflurane survient dès une concentration alvéolaire minimale (MAC) à 1, des passages de tracé plat (ou burst suppression). Pour des MAC encore plus élevées, il existe une activité épileptoïde décrite avec le sevoflurane qui peut devenir une crise d'épilepsie franche si la concentration est supérieure à 1 ,5 MAC.

- *Les barbituriques* : pour des doses d'induction anesthésique, une activité delta et thêta s'installe rapidement associée à des " burst suppression ". Un tracé EEG

complètement plat ou silence électrique peut être obtenu pour des doses plus importantes.

- *La kétamine:* agent dissociatif, elle est capable de produire à la fois une excitation et une dépression de l'activité cérébrale. Il est responsable d'une activité thêta de grande amplitude avec une augmentation du rythme bêta. Il peut provoquer une activité épileptique franche chez les sujets à risque mais rarement chez le sujet sain.

- *Le propofol:* comme pour les barbituriques, il y a une phase d'excitation puis de dépression du signal avec des burst suppression en cas de surdosage.

- *Les benzodiazépines:* utilisés comme sédatifs, ces agents provoquent une augmentation de l'activité bêta prédominant au niveau frontal. Pour des doses plus importantes, ils ralentissent le signal à des fréquences thêta et delta mais sans phénomènes de burst suppression.

- *Les morphiniques:* les agonistes ne provoquent pas (ou peu) de phase d'excitation de l'EEG. Le signal se ralentit progressivement jusqu'à une activité delta de grande amplitude. Il n'y a pas de phénomènes de burst suppression. Les morphiniques au-delà d'une certaine dose, propre à chaque agent, ne modifient plus le signal EEG.

Le BIS est donc avant tout un monitorage de la composante hypnotique de l'anesthésie. En effet comme décrit précédemment, les morphiniques modifient

peu le signal EEG. Lors d'une anesthésie balancée hypnotique-morphinique en dehors de toute stimulation douloureuse, le BIS reflète les concentrations d'hypnotique et ne varie pas en fonction des concentrations de morphiniques associées[3].Néanmoins, avant un stimulus nociceptif, pour des concentrations identiques d'hypnotiques et des valeurs identiques de BIS, l'augmentation de BIS constatée lors de la stimulation est moindre lorsque la concentration de morphinique augmente[3]. L'augmentation des valeurs de BIS après stimuli douloureux résulte d'une réaction d'éveil cortical à traduire comme un défaut d'analgésie plutôt qu'à un défaut d'hypnose. Au cours de l'administration exclusive d'hypnotique, les valeurs du BIS sont corrélées avec les scores de sédation et diminuent avec l'augmentation de concentration de la plupart de ces agents : propofol[4–6], sévoflurane[7], thiopental, midazolam, isoflurane. Cependant différents travaux ont observé que pour certaines plages de concentrations d'hypnotiques la relation avec le BIS n'était pas strictement linéaire. Pour de faible concentration de propofol la relation avec le BIS n'est pas linéaire, de même que pour le sevoflurane à des concentrations téléexpiratoires inférieures à 0,2% ou supérieures à 1,4%.[7,8] Des modifications importantes de concentration peuvent alors être associées à de faible variation de l'index bispectral (**figure 4**).

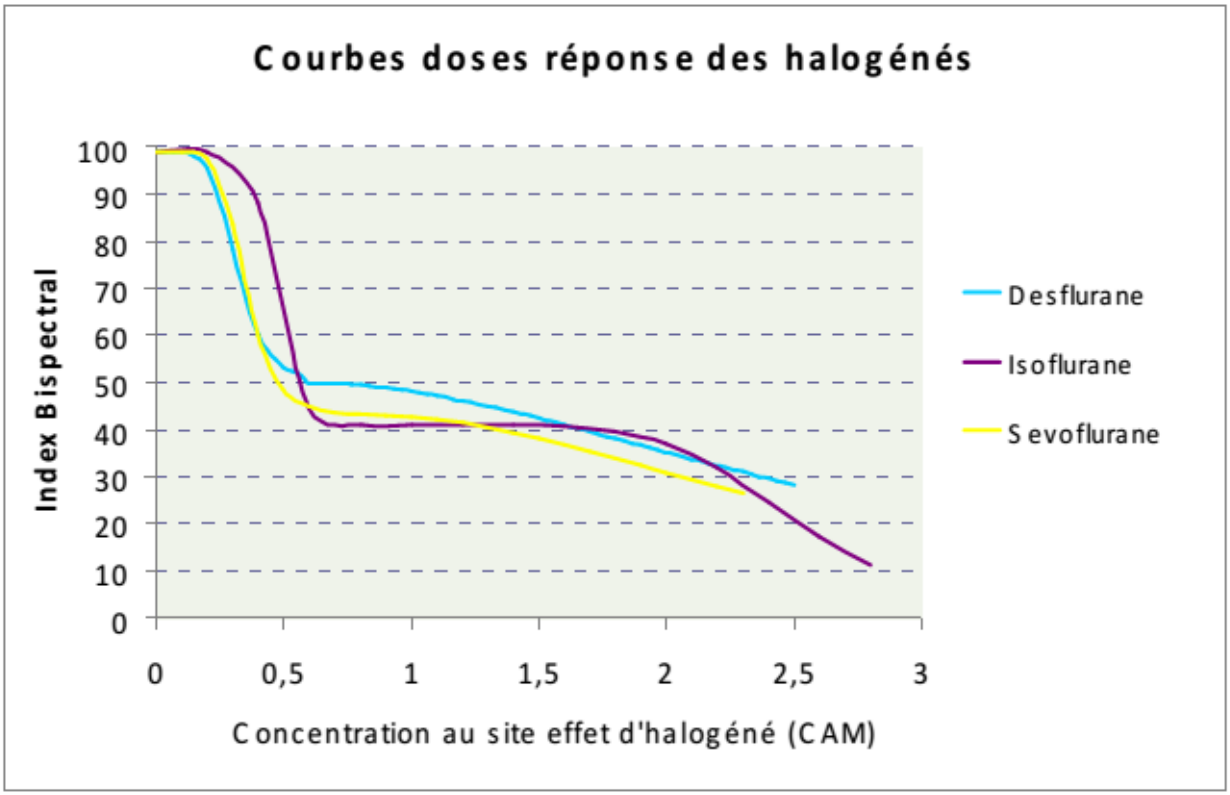


Figure 4. Relation BIS - concentrations halogénés

La valeur de BIS n'est pas corrélée avec l'effet sédatif de tous les agents hypnotiques, en particulier celui de la kétamine. [9,10] La kétamine a la particularité d'induire une activité électrique cérébrale de haute fréquence associé à un niveau d'hypnose profond. Ainsi lors d'une anesthésie associant propofol et kétamine, pour un même degré d'hypnose, la valeur de BIS est plus élevée que sous propofol seul.[9]

c) Intérêt du BIS :

Une vaste littérature a montré les différents bénéfices du monitorage de l'anesthésie par le BIS. Premièrement en terme de réduction de consommation d'agents hypnotiques : en effet de nombreuses études comparant monitorage de l'anesthésie par le BIS au monitorage clinique standard rapportent une consommation moindre dans les groupes monitorés par le BIS.[11–17] Cette réduction concerne à la fois une anesthésie par propofol et par agents halogénés, avec des niveaux de réduction variables en fonction des séries. La méta-analyse de Punjasawadwong et al composé de 20 études regroupant plus de 4000 patients observait une réduction de consommation de propofol de 1,30 mg/kg/h (IC 95% : 0,62-1,97) et des agents halogénés de 0,17 équivalents concentration alvéolaire minimale (CAM) (IC 95% ; 0,07-0,27). Celle de Liu et al élaborée à partir de 11 études incluant un peu moins de 1400 patients retrouvait une diminution globale de la consommation d'hypnotique de 19% (IC 95% : 11-27%).[18,19]

Deuxièmement, en termes de réveil et délai de récupération : de nombreuses études observent qu'un monitorage par le BIS est associé à un raccourcissement des délais de réveil, une extubation plus rapide et des durées de séjours en SSPI plus court.[15,19–22] Il a aussi été retrouvé une diminution des NVPO chez les patients

monitorés. Concernant la réduction des phénomènes de mémorisation le bénéfice du monitorage par le BIS est controversé, de tels épisodes ayant été décrit pour des valeurs de BIS<60. Malgré tous, les objectifs de BIS retenue dans la littérature pour assurer l'acte opératoire en limitant les phénomènes de mémorisation est de 40-60.[23,24]

Enfin différents auteurs ont cherché à montrer que le BIS, en améliorant la conduite de l'anesthésie, pouvaient impacter sur la morbi-mortalité. Monk et al en 2005 retrouvait en chirurgie non cardiaque qu'un temps cumulé de BIS<45 est associé à une surmortalité[25]. En 2009 Lindholm observait également qu'un temps cumulé de BIS<45 était associé à une mortalité à 1 et 2 ans plus importante.[26] Leslie en 2010, retrouvait un meilleur pronostic et une moindre morbi-mortalité chez les patients n'ayant pas eu en per-opératoire de période de BIS<40 pendant plus de 5 minutes. Sessler et al observait que les patients associant BIS, pression artérielle et MAC basse (le concept du « Triple LOW ») avaient un moins bon pronostic. Néanmoins, toute cette littérature reste très controversée, Kertai et al, ne retrouvaient pas parmis une populations de 1473 patients de chirurgie non cardiaque une association entre une valeur de BIS < 40-45 et morbi-mortalité post-opératoire.[27,28]

Une récente littérature semble retrouver un intérêt du monitorage par le BIS pour l'amélioration du pronostic neurologique. En effet il est observé une réduction de

la dysfonction cognitive post-opératoire ‘’POCD’’ chez les patients monitorés. En 2013 Chan et al retrouvait dans un essai randomisé incluant 921 patients âgés bénéficiant d’une chirurgie majeure non cardiaque une moindre incidence de POCD dans le groupe monitoré par le BIS : 15,6% contre 24,1% dans le groupe non monitoré. [29] Radtke et al eux aussi observait dans un essai randomisé qui incluait 1277 patients de plus de 60 ans opérés de chirurgie tout venant une diminution de l’incidence d’épisode confusionnelle post-opératoire dans le groupe monitoré par le BIS 16,7% contre 21,4% dans le groupe sans BIS.[30] Par ailleurs, ils avaient également mis en évidence que des épisodes de BIS très bas <20 était prédictif de confusion post-opératoire. Or, il est établi que pour des valeurs de BIS <30 il y a une relation linéaire avec le RS, ainsi plus que la valeur du BIS celle du RS était fortement associée à la dysfonction cognitive. En 2015, Soehle et al dans une étude prospective qui incluait 81 patients de chirurgie cardiaque retrouvait également une association entre durée totale passée avec du RS et la présence d’une confusion post-opératoire. L’étude de Fritz et al en 2016, retrouvait aussi dans leur cohorte prospective de 727 patients la même relation.

d) AIVOC, BIS et administration automatisée d'anesthésie : ''la boucle fermée'' :

i. AIVOC : anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration

Lorsque l'anesthésiste administre une posologie donnée d'un agent médicamenteux (hypnotique, morphinique, curare…) afin d'obtenir un effet (hypnose, analgésie...), cet effet recherché est directement fonction de la concentration au site d'action de la molécule. Ce raisonnement en débit massique (mg/kg/heure ou min) met en jeu, même de façon implicite, un raisonnement en objectif de concentration. La cinétique des agents anesthésiques obéit à un modèle tri-compartimental associé à un compartiment effet : un compartiment central (sang circulant et tissus richement vascularisés), deux compartiments périphériques où l'agent se distribue plus ou moins rapidement et un compartiment effet de volume négligeable par rapport aux autres. Ce modèle peut être entièrement décrit par le volume des compartiments (V) et les différentes constantes de transfert (k) entre les différents compartiments.

Les valeurs de ces paramètres sont dépendantes d'un certain nombre de covariables tels que : la taille, le poids, l'âge, la masse maigre, etc (**figure 5**).[31]

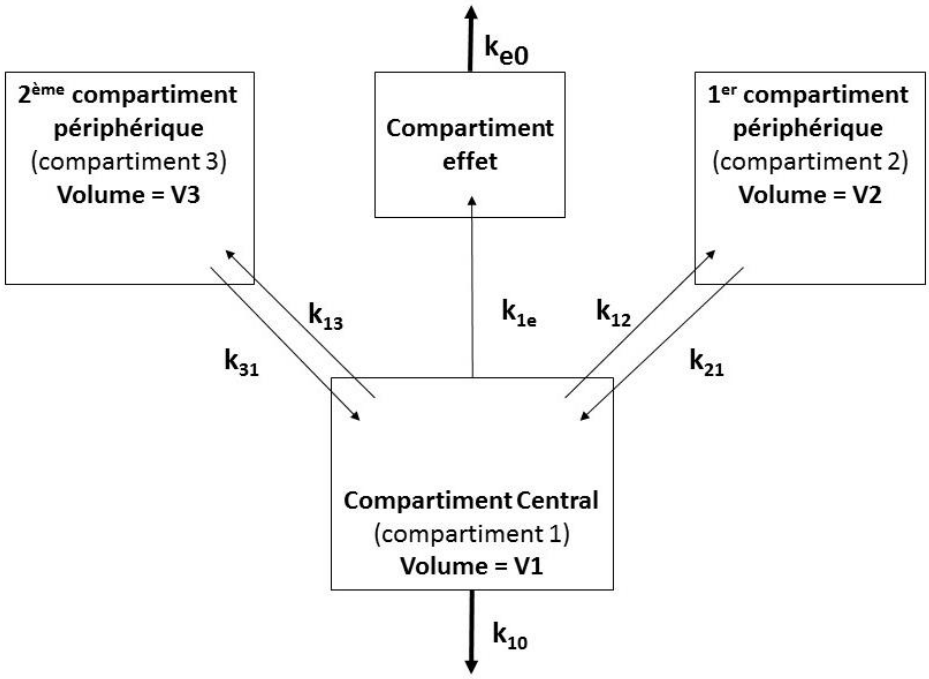


Figure 5. Représentation d'un modèle pharmacocinétique tricompartimental associé à un compartiment effet. Ce modèle est paramétré par les volumes de ses compartiments (V1, V2, V3), par ses constantes de transfert (k_{12}, k_{21}, k_{13}, k_{31}) et par sa constante d'élimination (k_{e0} ou k_{10})[31]

Comme dit précédemment l'effet recherché d'un agent anesthésique varie en fait selon sa concentration cérébrale. Le transfert entre le sang et le système nerveux cérébral n'est pas instantané. Le délai d'action de la molécule est estimé par la mesure d'un effet pharmacodynamique (analyse EEG, perte du reflexe ciliaire par exemple) et ainsi permettre à partir des résultats obtenus, de décrire la constante de transfert **ke0** qui relie la concentration plasmatique à la concentration au site d'action ou site effet. La valeur de **ke0** est très débattue, car pour une même drogue, il existe autant de **ke0** que d'effet pharmacodynamique choisie. Nous ne développerons pas ce point de controverse dans cette introduction. L'anesthésie

intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) est le dispositif qui va déterminer de façon automatiser, à l'aide d'un modèle pharmacocinétique (comme décrit précédemment), les bolus et vitesses d'administrations nécessaire pour atteindre et maintenir la concentration plasmatique ou au site effet fixé par l'anesthésiste. Ainsi, différents modèles ont été élaboré à partir du concept tricompartimental pour les différents agents anesthésiques. Pour le propofol, deux principaux modèles existent : le modèle historique de Marsch dont la seule covariable est le poids et plus récemment le modèle de Schnider en analyse de population et qui prend en compte l'âge, le poids et la masse maigre. Le modèle de Marsch a été délaissé car moins performant que celui de Schnider pour les âges extrêmes.[32,33] Concernant les morphiniques : aucunes covariables n'ont été retenues dans les modèles pour l'alfentanil et le sufentanil. Pour le remifentanil, c'est le modèle de Minto qui est utilisé. Ce dernier a été obtenue à partir de sujets âgés de 20 à 85 ans, pesant 45 à 110 kg et dont les covariables retenues étaient l'âge et le poids.[34] En permettant, pour un produit donné, l'atteinte et un maintien plus stable des concentrations (plasmatique ou au site effet) souhaitées par l'anesthésiste, l'AIVOC a montré de nombreux avantages en pratique clinique que ce soit en termes de stabilité d'un effet pharmacodynamique (AG en ventilation spontanée par exemple), de stabilité

hémodynamique, ou bien encore en termes de réduction de consommation totale médicamenteuse.[35,36]

ii. La boucle fermée :

Les dispositifs d'AIVOC actuels sont des systèmes dits à boucle ouverte : c'est l'anesthésiste qui fixe et adapte une concentration cible. Dans un système en boucle fermée, le changement de consigne (concentration cible ou débit d'un pousse seringue classique) est réalisé automatiquement en fonction d'un paramètre physiologique ou issu d'un monitorage : fréquence cardiaque, index bispectral, etc. Différents dispositifs ont été élaborés, celui développé par l'équipe de l'hôpital Foch est particulièrement intéressant. En effet, ils ont créé une double-boucle fermée : celle-ci permet l'administration automatisée d'un hypnotique le propofol et d'un morphinique le rémifentanil en se guidant sur le BIS avec pour valeurs cibles un BIS entre 40-60. Diverses études ont permis de conclure à la faisabilité en pratique clinique de ce système, notamment chez des patients à haut risque (ASA 3-4) au cours de chirurgie majeure (chirurgie cardiaque, transplantation pulmonaire). [37–39]

3) BIS, RS et Hémodynamique :

a) Rappel de physiologie de la perfusion cérébrale :

Le cerveau est dépourvu de réserves d'oxygène et de glucose. Il est donc étroitement dépendant des apports extérieurs de ces deux substrats énergétiques, donc d'un débit sanguin cérébral important comparativement aux autres organes. Le DSC peut être défini par la formule suivante tel que DSC=PPC/RVC. En situation physiologique les résistances vasculaires cérébrales RVC dépendent essentiellement du calibre des artères et artérioles cérébrales. La PPC est la différence entre pression artérielle à l'entrée et la pression veineuse cérébrale. La pression veineuse cérébrale est négligeable dans les conditions normales, on peut donc assimiler pression artérielle systémique et pression de perfusion cérébrale.

La PPC est ainsi défini : PPC=PAM-PIC. L'autorégulation cérébrale correspond aux propriétés vasculaires artérielles cérébrales, capable de modifier activement leur diamètre afin d'adapter la RVC aux variations de la PPC pour maintenir constant le DSC (**figure 6**).

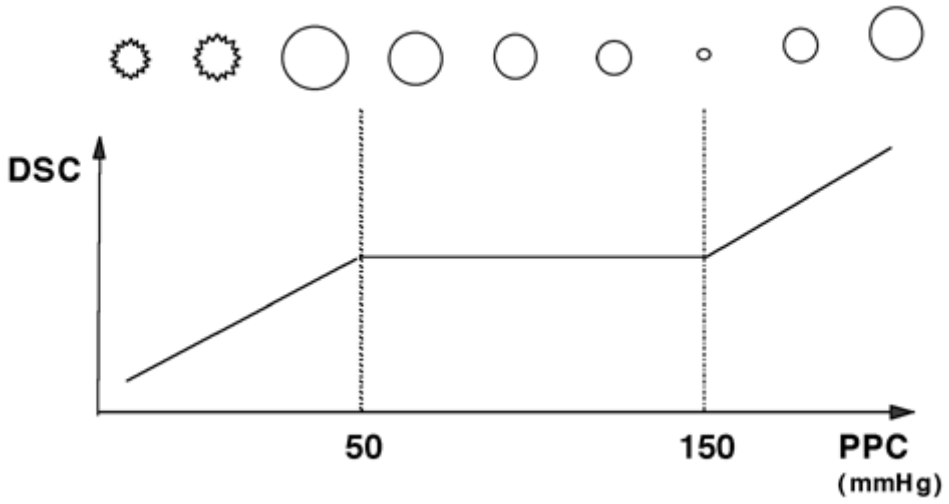


Figure 6. Autorégulation cérébrale : relation PPC, DSC et tonus vasculaire.

Ce mécanisme physiologique de protection, permet d'empêcher l'ischémie en cas de chute de la pression artérielle et la formation d'œdème en cas d'augmentation de la pression artérielle. Chez l'homme sain il est admis que le plateau d'autorégulation cérébrale est compris entre 60 à 150mmHg. Au-delà le DSC suit l'évolution de la PPC. [40] Ce mécanisme d'autorégulation semble également présent dans lit vasculaire rénale et mésentérique. Chez les patients âgés, hypertendus, cette courbe d'autorégulation est déplacée vers la droite (**figure 7**). Ainsi chez ces patients fragiles ou la limite inférieure d'autorégulation est plus élevée les épisodes hypotensifs sont à plus haut risque de générer une baisse du DSC.

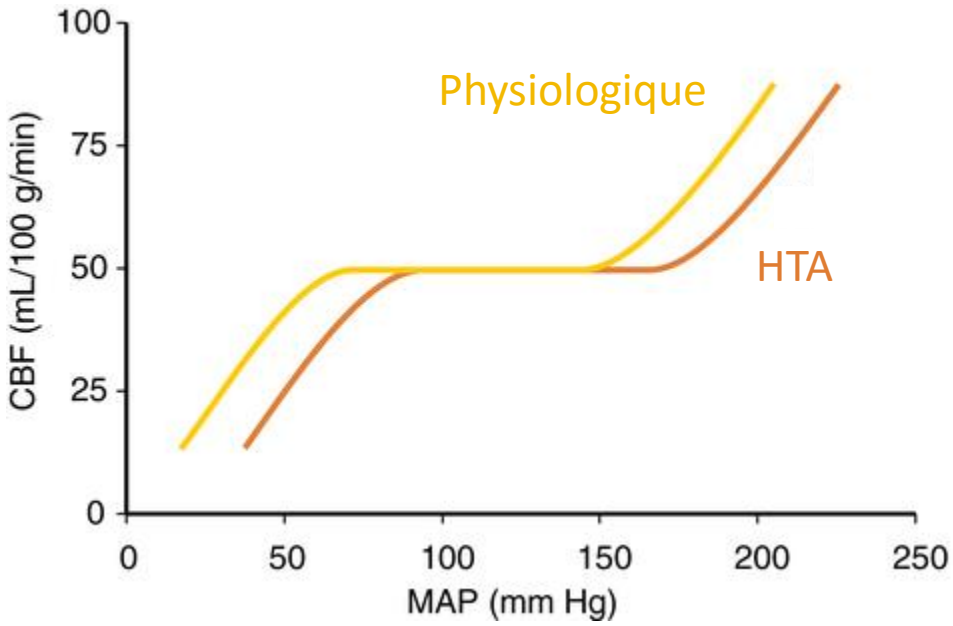


Figure 7. Autorégulation cérébrale : situation physiologique et HTA

b) Hypotension per-opératoire et morbi-mortalité :

Une large littérature a mis en évidence l'importance sur la morbi-mortalité des épisodes d'hypotension per-opératoire, que ce soit en termes de pronostic cardiovasculaire, rénale ou bien encore neurologique. En 2012 dans une cohorte rétrospective de 48241 patients, Bijker et al retrouvaient une association entre la survenue d'AVC ischémique et l'hypotension per-opératoire avec comme valeurs seuil une chute de 30% de la PAM par rapport à la ''PAM de référence''.[41] En 2015, Sun et al dans une étude rétrospective incluant 5127 patients opérés de chirurgie non cardiaque observait une association entre insuffisance rénale aiguë et hypotension définie par PAM<55mmhg pendant 20min (OR=2,34).[42] La même

année dans une cohorte rétrospective de 18756 patients de chirurgie non cardiaque, Monk et al retrouvait une association entre mortalité à 30 jours et hypotension per-opératoire avec un OR=2,89 (1,7 ;4,8) lorsque PAS<70mmhg pendant plus de 5 minutes.[43] A travers ces différentes études, nous pouvons constater la difficulté de trouver une définition universelle de l'hypotension per-opératoire. Néanmoins l'ESA a retenu que des chutes de PAM>20% par rapport à une PAM de référence était un facteur de mauvais pronostic, qu'il fallait s'employer à éviter. [41,44,45]

c) Relation BIS, RS et pression de perfusion cérébrale :

Le rationnel d'un monitorage de l'hémodynamique cérébrale par le BIS et ces paramètres notamment le RS repose sur le fait qu'il existe une forte corrélation entre le débit sanguin cérébral et l'électrogénèse cérébrale. En effet, 60 % de la consommation d'oxygène cérébral est dédiée à cette dernière. Ainsi, lorsque le DSC devient inférieur à 25-35 ml/100g/min, on observe dans les secondes qui suivent des modifications de l'électrogénèse (disparition progressive des ondes rapides) qui peuvent déjà être détectées par une analyse quantitative de l'EEG. A un stade plus avancé survient un ralentissement important de l'électrogénèse lié à l'apparition d'ondes delta, puis lorsque le DSC est inférieur à 8-10 ml/100g/min, les lésions

neuronales deviennent irréversibles, et apparaissent des « burst suppression » ou un tracé isoélectrique (**tableau 1**).

DSC (ml/100g/min)	Altérations EEG	Fréquences (Hz)
25-35	Perte des fréquences rapides bêta	<13
18-25	Ralentissement de l'électrogénèse	5-7
12-18	Apparition d'ondes lentes delta	1-4
<8-10	Aplatissement de l'EEG	<1
	- Burst suppression	
	- Tracé plat	

Tableau 1. Modification de L'EEG en fonction des variations de débit sanguin cérébrale

d) Paramètres influençant la survenue de RS :

On voit donc que différents facteurs peuvent être à l'origine de survenue de BSR : comme un surdosage en médicaments anesthésisques[46] mais également une diminution de la perfusion cérébrale. On peut noter que l'hypothermie,[47] l'hypoxie et l'hypoglycémie peuvent également favoriser l'apparition de RS, mais cependant les burst suppression ne sont jamais retrouvé en état de situation physiologique.[48–52]

Le NIRS (Near InfraRed Spectroscopy) ou oxymétrie cérébrale est un monitorage continu, non invasif de la saturation cérébrale en oxygène (ScO_2). La ScO_2 mesurée représente essentiellement le compartiment veineux cérébral, ainsi de façon analogue à une mesure de SjO_2 tout épisode de désaturation démasque une inadéquation entre besoin et apport cérébrale en oxygène. En 2003, Hayashida retrouvait chez des enfants bénéficiant d'une chirurgie cardiaque l'apparition de BSR lors d'épisode aigue hypotensif associé à une chute de la saturation tissulaire cérébrale mesurée par la technique de NIRS. Différentes études ont conclu que l'EEG multicanal était un outil intéressant pour la détection des épisodes d'ischémies cérébrales per-opératoires.[53] De nombreux cas cliniques et séries de cas ont également observé cette relation entre chute du BIS, survenue de BSR et épisode hypotensif à priori sans rapport avec l'anesthésie, notamment au cours de chirurgie carotidienne et de chirurgie cardiaque sous CEC.[54–56] En 2013, afin de vérifier l'hypothèse d'un lien entre la valeur du BIS et hypoperfusion cérébrale, Nebout et al ont réalisé, en dehors de toute anesthésie, chez 28 patients éveillés une épreuve de clampage carotidien temporaire par voie endovasculaire. Les auteurs avaient constaté, chez les patients ayant mal toléré cliniquement cette épreuve, une chute concomitante des valeurs du BIS passant de 96 à 50 et une normalisation des valeurs du BIS immédiatement après déclampage.[57] Il a souvent

été opposé à cette idée que dans une situation de bas débit cérébral, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents anesthésiques pouvaient expliquer ces variations des valeurs du BIS de manière indépendante des conditions hémodynamiques. Cependant il existe une étude expérimentale dans un modèle animale de choc hémorragique réanimé au cours de laquelle l'évolution du BIS, du RS, des concentrations de propofol et de pressions de perfusions cérébrales ont été mesurées. Les auteurs avaient observé que pour une hypnose stable (concentrations stables de propofol), les valeurs de BIS et la survenue puis la régression de RS suivait celle de la perfusion cérébrale. [58]

4) But de l'étude

Nous voyons donc que la valeur du BIS et la survenue d'épisodes de RS peut être influencé certes par la profondeur de l'anesthésie générale et la quantité de produit anesthésiant utilisé, mais également par la qualité de la perfusion cérébrale. Pour poursuivre ce type d'observation et tenter de discerner l'importance de ces deux paramètres sur la valeur du BIS et la survenue d'épisodes de RS, nous avons étudié l'influence de l'hypotension artérielle sur la survenue d'épisodes de RS au cours de l'induction ainsi que de lors l'entretien de l'anesthésie générale. Pour cela nous avons standardisé l'administration de produits anesthésiants par mode AIVOC en

fixant un niveau de concentration de Propofol et de Rémifentanil identique chez l'ensemble des patients. Ainsi, nous avons pu étudier, chez différents types de patients, à même concentration de produits anesthésiant, l'influence de la valeur de la PAM sur la valeur du BIS et sur l'apparition d'épisodes de RS.

MATERIELS ET METHODES

1) Type d'étude :

Cette étude prospective observationnelle monocentrique a été menée entre novembre 2014 et juillet 2015, dans le service d'anesthésie-réanimation du Groupe hospitalo-universitaire Lariboisière, Saint-Louis, Fernand Widal à Paris. Elle a été approuvée par le comité d'éthique (CESRLF n°11-356).

a) Critères d'inclusions :

Tous les patients majeurs qui avaient bénéficié d'une procédure de neuroradiologie interventionnelle non urgente et d'un monitorage par le BIS ont été inclus.

b) Critères de non inclusions et d'exclusions :

Les patients mineurs et ceux n'ayant pas donné leur consentement n'ont pas été inclus. Les patients ayant présenté un écart au protocole anesthésique ont été exclus de l'analyse (cf infra).

2) Monitorage et protocole anesthésique :

A l'arrivée en salle de neuroradiologie, tous les patients bénéficiaient d'un monitorage standard : mesure de la pression artérielle par brassard

oscillométrique, un électrocardiogramme 5 dérivations, d'une saturation transcutanée en oxygène (SpO_2) et de l'$EtCO_2$. Avant le début de la procédure, les patients étaient équipés d'un monitorage par le BIS au moyen d'une électrode cutanée frontale unilatérale (en controlatérale de la lésion traitée) connectée à un module de BIS (XP system). L'impédance de l'électrode du BIS était testée, la période d'échantillonnage réglée à 15 secondes afin d'assurer une réactivité optimale et les valeurs du BIS étaient acceptées pour tout Index de Qualité du Signal (IQS) supérieur à 50.

Le protocole anesthésique consistait en une anesthésie générale intraveineuse totale (AIVOC) par propofol et remifentanil selon les modèles de Schnider et Minto respectivement. Le schéma d'induction et d'entretien était standardisé pour tous les patients, selon le protocole de notre service comme décrit ci-après :

- Installation du patient en décubitus dorsal
- Monitorage : ECG, SpO_2, PA non-invasive au brassard avec intervalle de prise toutes les minutes à l'induction puis toutes les 3-5 minutes pendant la phase d'entretien ou PA invasive (radiale ou fémorale)
- Monitorage du BIS : pose d'une électrode cutanée frontale unilatérale (BIS™ Quatro sensor) connectée au module de BIS™ controlatérale à la lésion traitée par les neuroradiologues.

    - Test d'impédance de l'électrode : si impédance élevée ajout de gel échographique sur les 4 électrodes du BIS, si échec pose d'une nouvelle électrode de BIS
    - Réglage de la fenêtre d'échantillonnage à 15 secondes
- Pose 1 voie veineuse périphérique avec prolongateur triples lumières au plus près du cathéter.
- Connection sur le prolongateur triples lumières : Propofol, Rémifentanil
- Pré oxygénation en fiO_2 100% jusqu'à $feO_2 \geq 90\%$
- Induction sous AIVOC à la base PRIMEA™:
    - REMIFENTANIL : cible 5ng/ml au site effet (modèle Minto) puis 1 min après
    - PROPOFOL : cible 5µg/ml au site effet (modèle Schnider)
    - Cibles maintenues jusqu'à l'intubation orotrachéale
- Curarisation par ATRACURIUM 0,5mg/kg à la perte du reflexe ciliaire avec vérification d'une ventilation manuelle possible
- Intubation orotrachéale après vérification de l'absence de réponse au TOF : sonde n°7 (femme) ; sonde n°7,5 (homme)

- Mise sous ventilation mécanique : Vt=6-7ml/kg poids idéal théorique ; pep=5 ; Fréquence Respiratoire réglée pour objectif d'etCO_2 = 35 mmHg ; fiO2 réglée pour spO2 ≥ 95%
- Entretien anesthésique : AIVOC REMIFENTANIL-PROPOFOL
    - Objectif de BIS 40
    - REMIFENTANIL : cible 3,5ng/ml au site effet
    - PROPOFOL : cible 3,5µg/ml au site effet
    - Pas de recurarisation
    - En cas d'hypotension : EPHEDRINE 9mg ou NORADRENALINE (5µ/ml) bolus de 1 ou 2 cc à répéter, si nécessaire perfusion continue

L'objectif de cette étude étant de mesurer, à concentration d'anesthésique identique, l'influence de la chute de la PA sur la valeur du BIS et sur l'apparition de RS, le protocole d'administration d'agents anesthésiants a été standardisé pour tous les patients avec des cibles identiques de Propofol et de Rémifentanil équivalentes à savoir de 5 à l'induction et 3,5 lors de l'entretien de l'anesthésie. L'anesthésiste en charge du patient étant bien entendu libre de changer les concentrations d'administration s'il le jugeait nécessaire mais cela entrainait l'exclusion du patient de l'analyse.

3) Définitions des paramètres hémodynamiques et mesure correctrice des épisodes hypotensifs :

Chez tous les patients, la pression artérielle moyenne de référence (PAMref) était définie par la moyenne de la PAM prise lors de la consultation d'anesthésie et de celle de la visite pré-anesthésique. Le deltaPAM correspondait à la différence entre la PAMref et la PAM lors de l'intervention. Le ''deltaPAM induction '' était lui égale à la différence entre la PAMref et la PAM moyenne au cours de l'induction, enfin le ''deltaPAM$_{max}$ induction'' correspondait à la différence entre la PAMref et la PAM minimale lors de l'induction.

Les épisodes d'hypotensions artérielles étaient définis par une chute de la PAM de plus de 20% par rapport à la PAMref. Ils étaient corrigés par un ou plusieurs bolus de 9mg d'Ephedrine ou 5µg de Noradrénaline suivie si nécessaire d'une perfusion continue. Le choix du vasoconstricteur était laissé libre au choix de l'anesthésiste en charge du patient.

4) Définition du Ratio de Suppression :

Nous avons repris les définitions posées par Besch et al dans leurs études parue en 2011 sur les facteurs de risque de survenue de RS.[59] Ainsi de façon empirique le RS

a été défini par un RS>10 pendant plus de 60 secondes consécutives. Trois sous type de RS avait également été décrit[59]:

-> **RS de type A :** correspondait à la présence d'un BIS >60 dans les 5 minutes précédant la survenue d'un épisode de RS

-> **RS de type B** : correspondait à la présence d'un BIS<40 au moment de l'épisode de RS et l'absence de BIS>60 dans les 5 minutes précédant le RS

-> **RS de type C :** correspondait à la présence d'un BIS entre 40 et 60 lors des 5 minutes précédant et également pendant l'épisode de RS

5) Recueil de données et analyses statistiques :

Les données démographiques des patients ont été récupérées à l'aide du fichier patient informatisé de notre établissement. Les variables per-opératoires suivantes : FC, PA, SpO_2, $etCO_2$, BIS, RS, IQS obtenues à partir de moniteurs Philips MP60™ connectés à un module de BIS™ ont été enregistrées en continue (une valeur toutes les 5 secondes) à l'aide de DataCollect®, un logiciel de recueil de données centralisé informatisé.

Deux groupes ont été formés et comparés :

- ''RS+'' composé des patients ayant eu au moins un épisode de RS

- ‘’RS-‘’ formé par les patients n’ayant eu aucun épisode de RS.

Une analyse en sous-groupe dans le groupe RS+ a également été réalisée afin de comparer :

- Les sujets ayant eu du RS de type A (RS_{A+}) aux patients n’en ayant pas présenté (RS_{A-})
- Les patients pour lesquels est survenue du RS de type B (RS_{B+}) à ceux n’en ayant pas développé.

Les différents tests statistiques ont été effectués à l’aide du logiciel R. Le seuil de significativité des résultats était retenu pour une valeur $p<0.05$

RESULTATS

1) Patients :

Entre novembre 2014 et juillet 2015, 648 patients ont bénéficié d'un acte de neuroradiologie interventionnelle sous anesthésie générale dont 258 en urgence donc exclus de l'analyse. Parmi les restants, 189 patients ont bénéficié d'un monitorage complet per-opératoire par le BIS, 91 patients ont été exclus pour écart au protocole anesthésique et 3 pour refus oral de consentement. Au total 98 patients ont donc été analysés (**figure 8**).

L'échantillon de patients analysé était à prédominance féminine, en moyenne âgé de 62 ans et avait un score ASA ≤2 dans plus de 60% des cas. Les actes d'embolisation de malformation artério-veineuse ou d'anévrysme cérébraux ainsi que la pose de stent dans les sinus veineux cérébraux constituaient à eux trois plus de 75% des interventions. Les différentes données démographiques et cliniques des patients sont résumées dans le **tableau 2**.

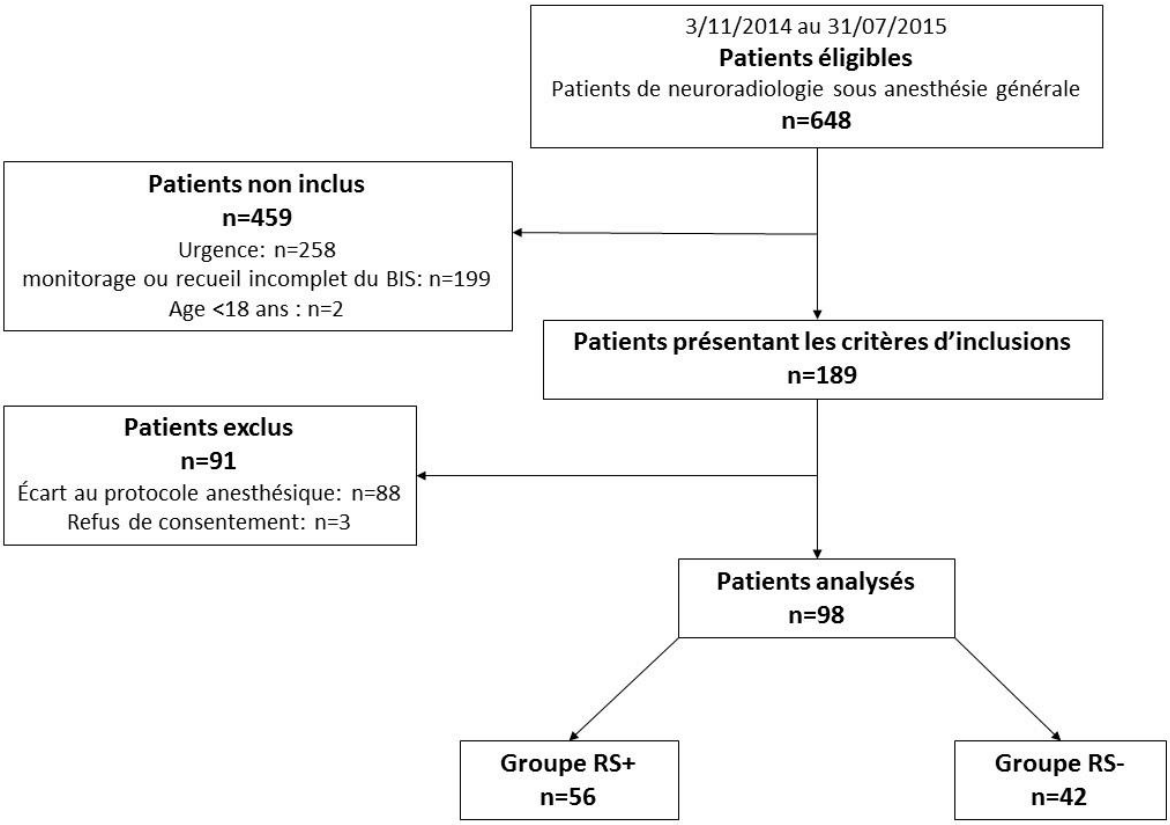


Figure 8. Diagramme de flux

variables	Patients n=98
Age années ±DS	62 ±14
Genre - homme (%) - femme (%)	 41 (42%) 57 (58%)
Poids kg (p25;p75)	70 (62;80)
Taille (m ±DS)	1,68 ±0,08
IMC (kg/m² ±DS)	25,9 ±5,3
Score ASA - ASA 1 - ASA 2 - ASA 3 - ASA 4	 38 (38,8%) 33 (33,7%) 27 (27,5%) 0 (0%)
Facteurs de risque cardio-vasculaire - Tabac - Dyslipidémie - HTA - Diabète - Insuffisance rénale - Insuffisance cardiaque	 35 (35,7%) 9 (9,2%) 30 (30,6%) 5 (5,1%) 6 (6,1%) 8 (8,3%)
Type d'acte de neuroradiologie - Embolisation de MAV - Embolisation d'anévrysme - Pose stent sinus latéral - Autres (fistule durale, ORL,..)	 22 (22,4%) 40 (40,8%) 12 (12,2%) 24 (24,6%)

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.

2) Groupes RS+ et RS-

Chez les 98 patients inclus, 56 (57%) ont présenté au moins un épisode de RS>10% pendant plus d'une minute et ont ainsi constitué le groupe RS+ contre 42 chez lesquels aucun épisode de RS n'est survenu. Par ailleurs, 116 épisodes de RS ont été enregistrés.

On observait que les patients du groupe RS+ étaient significativement plus âgés, avaient plus de facteurs de risque cardio-vasculaire ainsi qu'un score ASA plus élevé que les patients RS-. Aucune différence en termes de durée d'intervention n'était rapportée entre les groupes. Le BIS moyen et minimal au cours de l'intervention était plus bas chez les patients du groupe RS+ : 34.4 [30.8 ; 40.6] versus 40 [35.1 ; 46.7], $p<0.05$. Cependant, la PAM moyenne au cours de l'intervention était comparable chez les patients des deux groupes : 73.6 [69.9 ; 78.1] versus 71.9 [64.5 ; 80.1], $p<0.001$. Par contre dans le groupe RS+ la chute de la PAM par rapport à la PAMref (DeltaPAM) était plus importante que dans le groupe RS- : -19 [-26 ; -13] versus -12 [-17 ; -5], $p<0.001$ (**tableau 3**).

	RS- (n=42)	RS+ (n=56)	p value
Age (années)	45 [31 ; 53]	54 [40 ; 62]	0.0066
IMC (kg/m²)	25 [23.3 ; 27.8]	24.7 [22.9 ; 28.2]	0.85
ASA 2-4 (%)	21 (51.2)	39 (70.9)	0.049
Au moins 1 FRCV	18 (43.9)	37 (68.5)	0.016
Tabagisme	9 (21.4)	26 (46.4)	0.011
HTA	8 (19)	22 (39.3)	0.031
Dyslipidémie	1 (2.4)	8 (14.3)	0.043
Diabète	3 (7.1)	2 (3.6)	0.43
Insuffisance Cardiaque chronique	5 (11.9)	3 (5.4)	0.24
Insuffisance Rénale chronique	1 (2.4)	5 (8.9)	0.18
Durée de l'intervention (h)	3.3 [2.1 ; 4.4]	3.6 [2.8 ; 4.5]	0.34
PAMref (mmHg)	83 [75.2 ; 87.5]	89 [83.2 ; 97.5]	<0.001
PAM moyenne durant l'intervention (mmhg)	71.9 [64.5 ; 80.1]	73.6 [69.9 ; 78.1]	0.36
DeltaPAM (%)	-12 [-17 ; -5]	-19 [-26 ; -13]	0.01
PAM minimale durant l'intervention	51 [41.5 ; 57]	51 [40 ; 60]	0.6
BIS moyen durant l'intervention	40 [35.1 ; 46.7]	34.4 [30.8 ; 40.6]	0.002
BIS minimal durant l'intervention	22 [18 ; 26.2]	16 [8 ; 20]	<0.001

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques des patients entre groupe RS- et RS+

3) Différents types de RS :

Au total 116 épisodes de RS ont été enregistrés. Parmi les 56 patients du groupe RS+, 8 patients ont eu à la fois au moins un épisode de RS de type A et de type B, 12 ont eu un épisode uniquement de RS de type A, 35 ont développé que du RS de type B et enfin chez aucun des patients analysés n'est survenu de RS de type C.

Un RS_A survient exclusivement pendant la phase d'induction de l'anesthésie alors qu'un RS_{B+} survient en moyenne 42 min après le début de l'induction.

La durée moyenne du RS_{A+} était plus courte que celle du RS_{B+} 6 minutes et 20 secondes [3 min 55 sec ; 20 min 57 sec] versus 17 minutes et 40 secondes [3 min 49 sec ; 31 min 53 sec] mais avait une amplitude maximale plus grande 32 [21, 7 ; 39] % versus 21 [15,5 ; 27,1].%.

a) Episodes RS_{A+} : Phase d'induction

Tous les épisodes de RS de type A (n=20), parmi les 20 sujets concernés (groupe RS_{A+}), sont survenus au cours de la phase d'induction de l'anesthésie. Aucun épisode de RS de type A n'a été retrouvé durant la phase d'entretien de l'anesthésie.

La phase d'induction a duré en moyenne 7 minutes et 10 secondes [4 min 40 sec ; 22 min 01 sec]. Le BIS moyen et minimal pendant cette phase était plus bas dans le groupe RS_{A+} : 40 [36 ; 43] et 14 [8 ; 19] versus 53 [46 ; 61] et 24 [20 ; 29], p<0.05. La PAM moyenne d'induction de ces derniers n'était pas différente de celle du groupe des sujets contrôles (RS_{A-}): 70 [64 ;73] versus 75[67 ; 84], p<0.05. Le ''deltaPAM induction'' était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté du RS de typeA : -22 [-28 ; -18] versus -10 [-16 ; -2], p<0.05. Le ''deltaPAM$_{max}$ induction'' bien que plus élevé chez les patients ayant présenté du RS de type A n'était pas significatif (**tableau 4**).

	RS_{A+} patients (n=20)	**RS_{A-}** patients (n=78)	p
PAMref	90 [84 ; 103]	85 [79 ; 91]	0,021
PAM_Induction moyenne	70 [64 ;73]	75[67 ; 84]	0,11
DeltaPAM induction (%)	-22 [-28 ; -18]	-10 [-16 ; -2]	<0,001
DeltaPAM$_{max}$ Induction (%)	-40 [-50 ; -30]	-32 [-40 ; -26]	0,062
BIS moyen induction	40 [36 ; 43]	53 [46 ; 61]	<0,001
BIS minimal induction	14 [8 ; 19]	24 [20 ; 29]	<0,001

Tableau 4 Comparaison des paramètres hémodynamiques et du BIS entre patients RS type A+ et RS type A-

b) Episodes RS_{B+}: Phase d'entretien de l'anesthésie

Quarante-six patients ont présenté du RS de type B, avec au total 96 épisodes enregistrés.

Les épisodes de type B arrivaient en moyenne 42 minutes après le début de l'induction et 35 minutes après la fin de l'induction. La durée moyenne du RS_{B+} était de 17 minutes et 40 secondes [3 min 49 sec ; 31 min 53 sec].

Dans le but de pouvoir analyser les valeurs de BIS et les paramètres hémodynamiques avant, pendant et après un épisode de RS de type B, nous avons comparé les patients ayant fait du RS_{B+} aux patients n'en ayant pas fait. Pour cela, chez les patients n'ayant pas fait de RS de type B, nous avons sélectionné une période à 42 minutes du début de l'induction et d'une durée de 17 minutes et 40 secondes correspondant au temps et à la durée de survenue moyenne d'un RS_{B+}.

Cette période a été nommée RS_{B-} . Les différents paramètres et leur comparaison entre les groupes RS_{B+} et RS_{B-} sont rassemblés dans le **tableau 5**.

Les patients ayant développé du groupe RS_{B+} ont avant, pendant et après la survenue de RS de type B un BIS plus bas par rapport aux patients RS_{B-} . On peut noter cependant que ces patients ont la même valeur de PAM autour de 70mm Hg,

par contre les deltaPAM étaient plus grand (>20%) dans le groupe RS_{B+} au moment du RS et après la fin de celui-ci (**figure 9**).

	RS_{B+}	**RS_{B-}**	**p**
Patients (n)	46	52	
BIS $_{t-5min}$	26.5 [24.8 ; 32.2]	38.2 [33.4 ; 44.6]	<0.001
BIS $_{t0}$	25.5 [23.8 ; 27.6]	38 [30.7 ; 43.2]	<0.001
BIS $_{t+5min}$	25.8 [23.2 ; 32.5]	36.5 [27.5 ; 42]	<0.001
PAM $_{t-5min}$	70 [60.8 ; 80]	68 [61.1 ; 74]	0.36
DeltaPAM $_{t-5min}$ (%)	-22.9 [-29.6 ; -11.9]	-19 [-26.6 ; -11.4]	0.33
PAM $_{t0}$	68.9 [61 ; 74.2]	68 [62.6 ; 74.8]	0.92
DeltaPAM $_{t0}$ (%)	-25.6 [-30.5 ; -21.8]	-18.2 [-21.9 ; -13.7]	<0.001
PAM $_{t+5min}$	69 [62.7 ; 78]	66 [59.9 ; 74.8]	0.26
DeltaPAM $_{t+5min}$ (%)	-23.6 [-29.5 ; -18.5]	-16.3 [-23.3 ; -10.6]	0.02

Tableau 5. Comparaison des paramètres hémodynamiques et du BIS entre patients du groupe RS_{B+} et patients du groupe RS_{B-}

BIS $_{t-5min}$: *BIS moyen des 5 minutes précédant le RS de type B ou le RS_{B-}*
BIS t0 *: BIS moyen pendant le RS de type B ou pendant le RS_{B-}*
BIS $_{t+5min}$: *BIS moyen des 5 minutes suivant le RS de type B ou le RS_{B-}*
PAM $_{t-5min}$: *PAM moyenne des 5 minutes précédant le RS_{B-} ou le RS type B*
DeltaPAM $_{t-5min}$: *Différence en % entre la PAMref et PAM $_{t-5min}$ pour le RS de type B ou le RS_{B-}*
PAM $_{t0}$: *PAM moyenne pendant le RS de type B ou le RS_{B-}*
DeltaPAM $_{t0}$: *Différence en % entre la PAMref et PAM $_{t0}$ pour le RS de type B ou le RS_{B-}*
PAM $_{t+5min}$: *PAM moyenne des 5 minutes suivant le RS de type B ou le RS_{B-}*
DeltaPAM $_{t+5min}$: *Différence en % entre la PAMref et PAM $_{t+5min}$ pour le RS de type B ou le RS_{B-}*

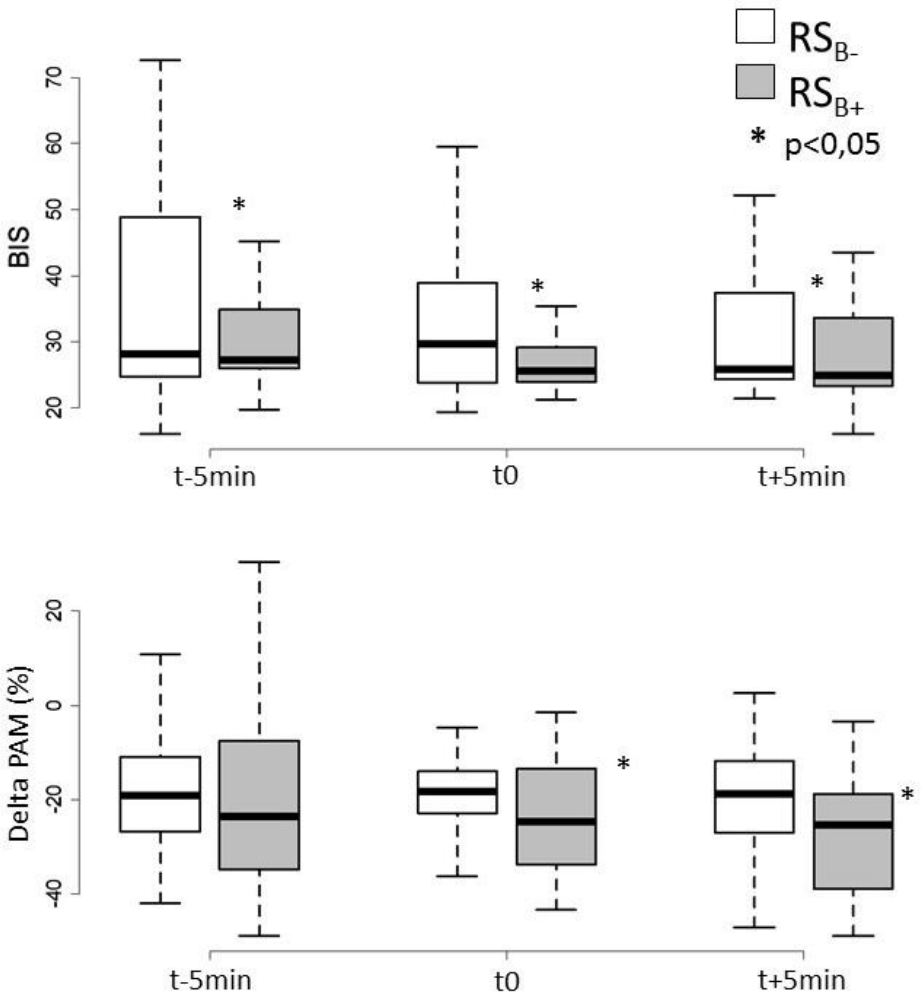


Figure 9. Comparaison des valeurs de BIS et de DeltaPAM aux trois temps entre groupe RS_{B+} et patients du groupe RS_{B-}

CAS CLINIQUE

A l'aide du cas clinique suivant nous allons essayer d'illustrer la relation entre la baisse de la pression artérielle et la survenue de RS à concentration de produits anesthésiques constants.

Il s'agit de Mr C., 66ans, 1m69, 85kg. La pression artérielle de référence du sujet était de 135/70(91) mmHg. Ce patient aux multiples facteurs de risques cardiovasculaires (Tabac, HTA, dyslipidémie, DNID) a bénéficié d'une procédure réglée d'embolisation d'un anévrysme sylvien droit. L'intervention s'est déroulée sous anesthésie générale selon le protocole de notre étude (cf matériels et méthodes). En plus du monitorage standard (PA, FC, SPO_2, ECG, BIS) nous avons réalisé à différents instant (A, B, C, D, E) des mesures de vélocités dans l'artère sylvienne moyenne gauche par doppler transcranien (DTC) pour l'évaluation du débit sanguin cérébral. La première mesure de DTC (A) a été réalisée avant toute administration d'agents anesthésiques afin de servir de valeur de référence.

Les différentes données per-opératoires sont représentées sur la figure 10.

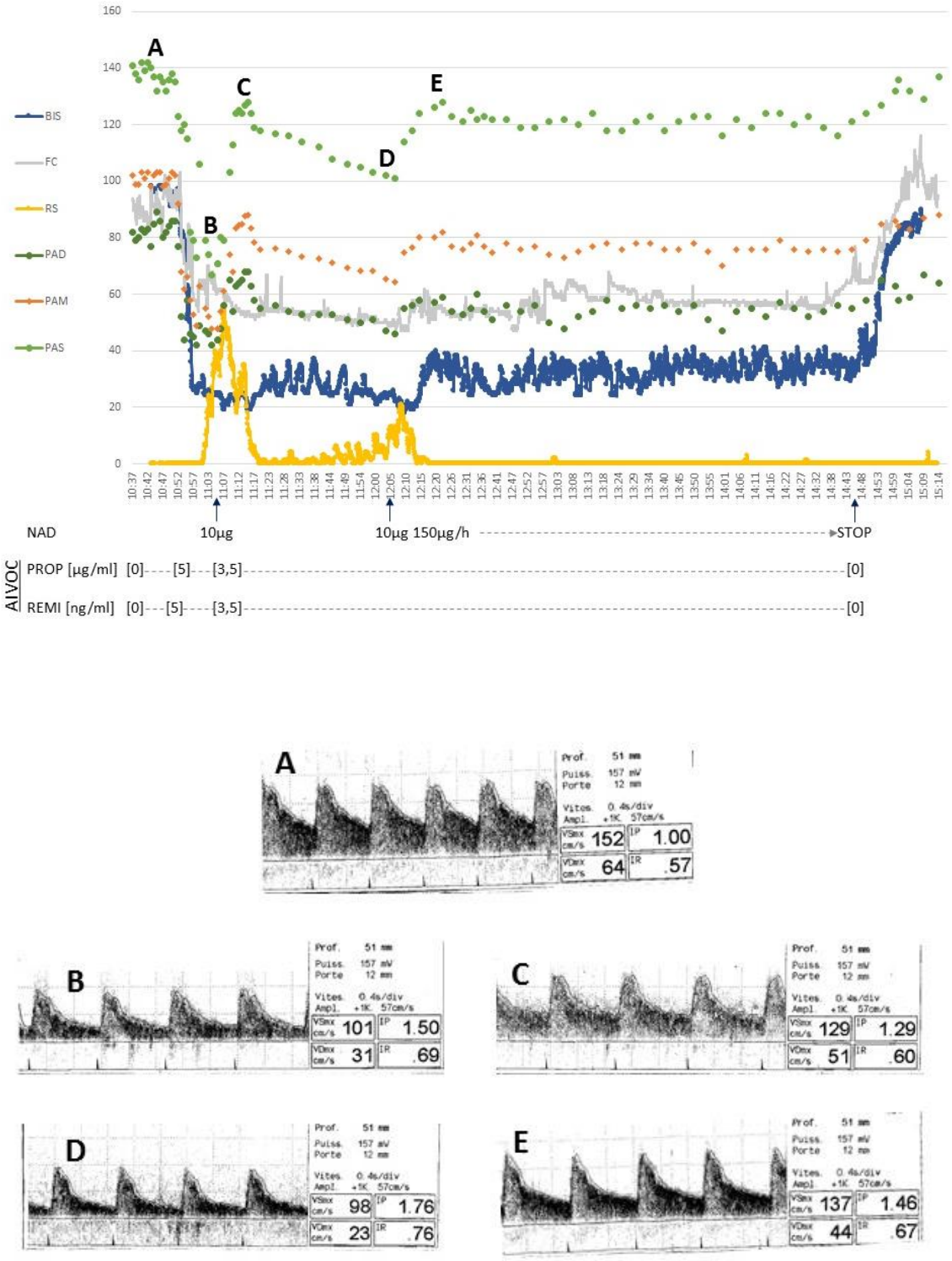


Figure 10. Paramètres per-opératoire et DTC aux 5 temps (A, B, C, D, E) de Mr C. Anesthésie générale AIVOC propofol (PROP) rémifentanil (REMI)selon protocole de l'étude. Apparition de RS lors d'épisodes hypotensif et régression après mesures correctives par noradrénaline (NAD).

Au cours de la phase d'induction anesthésique, le patient a présenté une hypotension avec un nadir de PA à 67/42(50)mmhg. Il a de façon concomitante à cet épisode hypotensif développé du RS de type A. La valeur maximale enregistrée pour ce RS était de 56%. Un second DTC (B) a été réalisé au cours de cet épisode associant hypotension et RS. Les valeurs du DTC (B) étaient altérées puisqu'on retrouvait une vélocité diastolique (Vd) à 31cm/sec et un index de pulsatilité (IP) à 1,50. Un bolus de noradrénaline de 10µg a été réalisé, ce qui a permis une correction de cette hypotension avec une PA=128/68(88)mmhg. Après normalisation tensionnelle (défini par PAM≥80%PAM_{ref} ; cf matériel et méthode) par ce bolus de noradrénaline, et diminution des cibles des agents anesthésiques (cf matériel et méthodes) un troisième DTC (C) a alors été effectué, le patient avait à cet instant une PA=125/64(86)mmhg, une FC=54/min et un RS à 23. Une amélioration des vélocités systolo-diastolique (Vs=129cm/s ; Vd=51cm/s) ainsi qu'une baisse de l'index de pulsatilité (IP=1,29) était constatée. On avait pu ainsi noter qu'après normalisation tensionnelle et baisse des cibles d'AIVOC l'amplitude du RS avait diminué pour finalement totalement régresser quelques minutes plus tard. Quarante minutes après la fin de l'induction, Mr C. a développé du RS de type B. Une nouvelle mesure de DTC (D) sylvien gauche était réalisée, les paramètres du patient au cours de cette mesure était : PA=102/47(65)mmhg ; FC=50/min ; RS=17.

De la même façon que pour le RS de type A, les vélocités étaient diminuées (Vs=98cm/sec ; Vd=23cm/sec) et l'index de pulsatilité augmenté à 1,76. Un bolus de 10µg de noradrénaline suivi d'une perfusion continue (150µg/h) ont été réalisé afin de d'obtenir une PAM≥80% de la PAM de référence. Après correction de l'hypotension, un dernier DTC(E) a alors été réalisé, ce dernier retrouvait une amélioration des éléments mesurés avec une Vs= 137cm/sec, une Vd= 44cm/sec et une diminution de l'IP à 1,46. On observait pour le RS de type B, après normalisation des chiffres tensionnelles, une diminution puis une régression complète de ce type de RS et ceci sans aucune modification des concentrations de propofol administrées.

L'exposé de ce cas permet de renforcer un peu plus l'hypothèse de départ. Notre protocole anesthésique, n'autorisant aucune modification des concentrations cibles d'AIVOC (hormis celles prédéfinies ; cf matériel et méthodes) nous a permis de restreindre la part liée aux agents anesthésiques dans la survenue de RS chez ce patient. Chez ce sujet, nous avons observé que du RS type B était survenu lors d'épisodes hypotensifs et avait régressé après normalisation tensionnelle. En effet lorsque la PAM était inférieure à 80% de la PAM de référence du patient, du burst suppression avait été enregistré par le BIS. L'hypothèse d'une altération de la perfusion cérébrale secondaire à ces épisodes hypotensifs pouvant expliquer la

genèse de RS était renforcé par la dégradation des paramètres mesurés au doppler transcranien (IP>1,2 ; Vd<40cm/sec) lors de ces périodes de burst suppression. De plus, la régression du RS et l'amélioration des éléments mesurés au DTC constaté après normalisation de la pression artérielle conforte un peu plus l'hypothèse du rôle de l'hypoperfusion cérébrale dans la survenue de ratio de suppression. Concernant le RS de type A, à travers l'exposé de ce cas, il semble que les facteurs à son origine soient mixtes : lié à l'association d'un surdosage (bolus d'induction) anesthésique et d'une hypoperfusion cérébrale (lié à l'hypotension artérielle). En effet nous avions pu constater une régression de ce type de RS après la normalisation tensionnelle et la baisse de concentrations d'agents anesthésiques.

DISCUSSION

L'objectif principale de notre étude était de d'étudier les paramètres pouvant favoriser la survenue de RS, notamment, voir si la baisse de la PAM au cours de l'anesthésie générale pouvait y jouer un rôle. Dans notre étude nous observons que lors d'une anesthésie totale intraveineuse avec des concentrations d'agents anesthésiques standardisées pour l'ensemble des patients : (1) la survenue de RS survient dans 57% des cas, préférentiellement chez des patients plus âgés avec des facteurs de risques cardiovasculaires et ayant un BIS plus bas au moment de l'apparition du RS ; (2) la valeur de la PAM per-opératoire n'a pas de relation avec l'apparition d'un épisode de RS. Par contre l'apparition d'un épisode de RS était associée à une valeur basse de BIS et à la baisse de la PAM par rapport à la PAM de référence du patient ; (3) ces mêmes déterminants sont retrouvés pour les épisodes de RS_{A+} survenant pendant l'induction et de RS_{B+} survenant durant l'entretien de l'anesthésie.

Ces résultats sont en faveur d'une relation entre la valeur du BIS, le terrain des patients et l'apparition d'un épisode de RS mais montrent également une relation importante existant entre l'apparition d'un épisode de RS et la pression de perfusion cérébrale représentée ici par la PAM, indépendamment de la dose de

produits anesthésiques utilisés. De manière intéressante la baisse de la PAM peropératoire par rapport à une PAM de référence (>20%) serait dans notre étude plus pertinente que la valeur de la PAM elle-même.

Cet intérêt pour l'étude des déterminants du RS est lié aux récentes études ayant montré le lien entre temps peropératoire passé avec du RS et la survenue d'une dysfonction cognitive post-opératoire. D'autres auteurs se sont également penchés sur son analyse, motivés par la vaste littérature traitant du lien possible entre surdosage anesthésique et morbi-mortalité post-opératoire, puisqu'en effet la présence d'épisode de ratio de suppression peut être un reflet de ce surdosage. En 2014, *Willingham et al* dans l'analyse rétrospective d'une cohorte de 2262 patients ayant bénéficié d'une AG par agents anesthésiques volatiles avait retrouvé une incidence de RS (défini par un temps total de RS≥5min) de 28%. Les facteurs de risques observés étaient : la présence de comorbidité cardiovasculaire (OR=1,48) ; un âge>60ans (Odds Ratio= 5,31) ainsi que des doses croissantes d'agents anesthésiques volatiles. De plus, ils avaient constaté que le paramètre combiné ''RS + Hypotension artérielle'' était associé à une augmentation du risque de mortalité à 90 jours post-opératoire (Odds Ratio=2,96), alors que ces deux facteurs pris indépendamment ne retrouvaient pas ce lien[60]. Plus récemment *Besch et al*, après analyse rétrospective de 1494 patients ayant bénéficié d'une AG par le système

d'administration automatisée de propofol-rémifentanil guidé par le BIS retrouvait également comme facteurs de risques de survenue de RS : l'âge avancé (âge>60ans OR=4,8), la coronaropathie (OR=2,53) et le sexe avec un OR=1,5 pour les hommes[59]. Par contre l'incidence du RS dans leur cohorte était beaucoup plus faible de l'ordre de 9%. Ces incidences rapportées sont respectivement deux et 6 fois moins importante que celle retrouvée dans notre étude. Plusieurs points peuvent l'expliquer : le premier réside dans la différence de définition du ratio de suppression, le second que l'utilisation de ''la double boucle fermée'' dans l'étude de Besch permet de réduire les phénomènes de surdosage anesthésique, le dernier point est quant à lui lié à l'exclusion dans notre travail de tous les patients chez lesquels les concentrations de propofol ont été modifié, favorisant ainsi probablement un surdosage anesthésique. Les résultats de notre étude retrouvaient les mêmes facteurs de risque que celles citées précédemment avec comme facteurs favorisant : l'âge, un score ASA élevé et la présence de comorbidité cardio-vasculaire.

Par ailleurs notre étude rapporte une analyse individuelle de la variation de pression artérielle dans la survenue de ratio de suppression. En effet nous avons observé le fait que les patients qui développaient du burst suppression avait une PAM moyenne au cours de l'intervention identique aux patients contrôles autour

de 70 mm Hg. Par contre ils avaient une chute de PAM par rapport à leur PAM de référence plus importante (>20%). Ainsi plus que la valeur brute de la PAM peropératoire, c'est le pourcentage de baisse par rapport à une pression artérielle de référence qui semble jouer un rôle dans la genèse de burst suppression. Dans notre étude une baisse de plus de 20% semblait discriminante. Le lien entre hypotension per-opératoire et morbi-mortalité a largement été décrit dans la littérature, que ce soit en termes de pronostic cardiaque, rénale ou bien encore neurologique[41–43]. Ces différentes études ayant traité du sujet présentaient comme particularité d'avoir chacune leur propre définition de l'hypotension artérielle. Le choix dans notre travail de définir l'hypotension par une baisse en pourcentage par rapport à une valeur de référence nous semblait plus pertinente que celle d'une valeur brute de PA. En effet différents travaux ont montré que les patients hypertendues et polyvasculaires ont besoin de niveaux de PA plus élevé par rapport à des sujets sains, afin d'assurer un débit sanguin suffisant au métabolisme de base d'organe noble tels que le cœur le rein ou bien encore le cerveau. Ce constat s'expliquait par le fait que chez ces sujets à haut risque cardio-vasculaire, la fourchette d'autorégulation du flux sanguin de ces organes était déviée vers la droite. Ainsi une PAM de 65mmHg, valeur couramment admise comme objectif tensionnel devenait inadéquate chez ces sujets.

A partir des définitions posées par Besch et al nous avons également cherché à identifier les paramètres déterminants la survenue des différents types de RS. Cette classification en 3 types de RS était particulièrement intéressante pour la compréhension des différents aspects à l'origine de burst suppression. Dans notre échantillon de patient, le RS de type A défini par la présence d'un BIS >60 dans les 5 minutes précédant la survenue d'un épisode de RS s'était développé chez un peu moins de 20% des cas. Dans son étude, Besch et al avait constaté qu'une augmentation importante des concentrations en propofol, provoquée par leur système d'administration anesthésique en boucle fermé en réponse à ce BIS élevé, précédait la survenue de RS de type A, ce qui laissait suggérer le rôle essentiel de la composante anesthésique pour ce type de RS. Cette observation était cohérente avec nos résultats puisque le groupe de patient RSA_+ avait un BIS plus bas par rapport aux sujets contrôles. De plus, dans notre cohorte, tous les épisodes de RSA_+ étaient survenus pendant la phase d'induction anesthésique, période durant laquelle les concentrations de propofol administrées étaient les plus élevées (cible aivoc 5µg/ml). La présence d'un BIS<40 lors d'un épisode de RS définit le RS de type B. Quant au RS de type C, son analyse est particulièrement intéressante car celui-ci survient alors même que le BIS avant, pendant et après le RS se situe dans les

valeurs cible (40-60). Dans son étude, Besch et al avaient retrouvé, de façon assez étonnante une concentration moyenne au site effet de propofol au décours d'un épisode de type B plus faible (3,4µg/ml) par rapport à celle du type C (4,5µg/ml). Pour l'expliquer, l'hypothèse de modification pharmacodynamique et cinétique des agents anesthésiques avait été avancée. De plus, de par les caractéristiques propres au RS de type C, les auteurs avaient également conclu, sans clairement les identifiés que des éléments autres qu'un surdosage anesthésique (hémodynamique, métabolique...) devaient être impliqués dans la survenue de RS. Dans notre étude, presque un patient sur deux avait développé du RS de type B. Par contre nous n'avions enregistré aucun RS de type C. L'absence de type C dans notre travail laisse suggérer que nos patients étaient profondément endormis. En effet, sous peine d'exclusion de l'analyse aucune modification de concentration de propofol n'était possible. Or cette cible était fixée à 3,5µg/ml, probablement que cette dernière était relativement trop importante pour le type d'acte opératoire réalisé. Les différents résultats de notre travail corroboraient cette éventualité, puisqu'en effet les patients chez qui étaient survenus du RS de type A ou de type B avaient un BIS toujours plus bas par rapport aux sujets contrôles. Ceci peut s'expliquer par notre habitude de service, réalisant les gestes de neuroradiologie interventionnelle sous anesthésie générale sans curarisation en continue. Cela nous a obligé

insidieusement sans doute à fixer des objectifs de BIS plus bas que les recommandations (autour de 40 et non entre 40 et 60).

Néanmoins, de façon similaire à l'analyse globale des facteurs de risque de RS que nous avions fait, pour les patients des groupes RS_{A+} et RS_{B+} les valeurs brutes de PAM ne différaient pas de celle des sujets contrôles. Par contre un plus grand delta PAM était retrouvé avec également une valeur seuil de baisse de PAM par rapport à celle de référence de 20%, pour les deux de type de RS (A et B).

Le cas clinique (cf supra) illustre de plus la relation pouvant exister entre la perfusion cérébrale et l'apparition de RS. En effet nous avions constaté une altération des paramètres du doppler transcranien (Vs et Vd diminué, IP>1,2) au décours d'épisode associant de façon concomitante hypotension artérielle et RS. De plus après correction de cette hypotension par bolus puis perfusion continue de noradrénaline nous avions observé, une amélioration de ces mêmes paramètres du DTC, mais également une diminution puis disparition totale du RS, tout ceci sans aucune modification des concentrations d'agents anesthésiques.

Ainsi les différents résultats de notre étude et le cas clinique exposé semblent renforcer l'hypothèse que l'hypotension artérielle en provoquant une baisse de pression de perfusion cérébrale peut favoriser la survenue de ratio de suppression.

L’adaptation de la posologie des drogues anesthésiques mais également le maintien d’une perfusion cérébrale adéquate permettrait donc de limiter l’apparition des périodes de RS. Et que dans ce cas il ne faut pas cibler une valeur de PAM comme objectif de PAM peropératoire mais plutôt éviter une baisse de PAM inférieure à 20% par rapport à la PAM de référence du patient.

Notre étude présente plusieurs limites :

La première est relative à l'échantillon de patients analysés. En effet la sélection de sujets parmi une population de patient devant bénéficier d'acte de neuroradiologie a pu biaiser l'interprétation de nos résultats. A titre d'exemple, les différentes manœuvres endovasculaires intracraniennes (gonflage de ballonnets lors d'embolisation, pose de stent, administration de médicaments vasoactifs in situ…..) ont pu à elle seules provoquer des anomalies plus ou moins importantes de perfusion cérébrales même si le monitorage du BIS a toujours été placée du coté controlatérale aux manœuvres endovasculaires

La seconde limite est, elle directement lié à celle du monitorage par le BIS: les 4 électrodes cutanées n'explorent qu'une partie d'un hémisphère cérébral, de sorte qu'il est possible que des épisodes de burst suppression n'aient pas été détéctés. Néanmoins l'impact de ce manque de sensibilité lié au territoire

d'exploration restreint du BIS est faible car il a été établis que les phénomènes de burst suppression sont des phénomènes qui lorsqu'ils surviennent , touchent de façon homogène le cerveau, même si quelque cas clinique de BS unilatéral ont été publié[61].

La troisième limite concerne la définition de la PAMref: en effet nous l'avions défini comme la moyenne de la PAM prise en consultation d'anesthésie et en visite pré-anesthésique. Dans ces conditions le patient a pu être soumis à un effet « blouse blanche », avec pour conséquence une surestimation de ses valeurs réelles de PAM de référence.

Enfin, la principale limite de notre étude est liée à l'absence d'information sur les concentrations des agents anesthésiques. En effet nous avons constaté de façon constante que les patients qui avaient développé du RS avaient un BIS plus bas que les sujets contrôles. Ce résultat laissait suggérer que les patients du groupe RS+ étaient plus profondément endormis que ceux du groupe RS-. Ainsi cette différence de profondeur d'anesthésie reflétée par un BIS plus bas a pu être un facteur confondant pour l'interprétation de nos résultats. Les patients du groupe RS+ étant plus âgés et aux facteurs cardiovasculaires plus importants, on peut également penser que les modèle AIVOC de Schnider et Minto ne sont peut-être pas bien adapté à ce type de patient. Et que, malgré la prise en compte de l'âge

dans le modèle, notre protocole anesthésique standardisé a entrainé un surdosage essentiellement dans cette sous-population. Néanmoins, la standardisation de l'administration des produits anesthésiques et l'exclusion des patients chez qui des modifications des cibles d'AIVOC en dehors du protocole étaient réalisés, ont permis sans doute de limiter l'impact de ce facteur de confusion.

CONCLUSION

Au cours d'une anesthésie totale intraveineuse standardisée, notre étude retrouve que les épisodes de ratio de suppression surviennent préférentiellement chez des sujets plus âgés, au score ASA plus élevé, et présentant de nombreuses comorbidités cardiovasculaires. De façon cohérente avec les données actuelles, un BIS inférieur à 40 est également un facteur de risque de RS. Par ailleurs, les épisodes hypotensifs définies par une chute de la PAM de plus de 20% par rapport à la PAM de référence du patient, étaient également associés à la survenue de RS. Notre travail semble ainsi confirmer la relation existante entre la pression de perfusion cérébrale et l'apparition d'épisode de RS. Chez le patient à risque, l'optimisation des doses anesthésiques et le maintien d'une perfusion cérébrale adaptée, semblent importants pour limiter la survenue d'épisodes de RS.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Miller, A., Sleigh, J. W., Barnard, J. & Steyn-Ross, D. A. Does bispectral analysis of the electroencephalogram add anything but complexity? *Br. J. Anaesth.* **92,** 8–13 (2004).
2. Schneider, G., Schöniger, S. & Kochs, E. Does bispectral analysis add anything but complexity? BIS sub-components may be superior to BIS for detection of awareness. *Br. J. Anaesth.* **93,** 596–597 (2004).
3. Avidan, M. S. *et al.* Anesthesia awareness and the bispectral index. *N. Engl. J. Med.* **358,** 1097–1108 (2008).
4. Kearse, L. A., Manberg, P., Chamoun, N., deBros, F. & Zaslavsky, A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* **81,** 1365–1370 (1994).
5. Kearse, L. A. *et al.* Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* **88,** 25–34 (1998).
6. Leslie, K. *et al.* Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* **84,** 52–63 (1996).
7. Katoh, T., Suzuki, A. & Ikeda, K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* **88,** 642–650 (1998).
8. Hoymork, S. C., Raeder, J., Grimsmo, B. & Steen, P. A. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanil and propofol for laparoscopic surgery. *Br. J. Anaesth.* **91,** 773–780 (2003).
9. Sakai, T., Singh, H., Mi, W. D., Kudo, T. & Matsuki, A. The effect of ketamine on clinical endpoints of hypnosis and EEG variables during propofol infusion. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **43,** 212–216 (1999).

10. Suzuki, M., Edmonds, H. L., Tsueda, K., Malkani, A. L. & Roberts, C. S. Effect of ketamine on bispectral index and levels of sedation. *J. Clin. Monit. Comput.* **14,** 373 (1998).
11. Ahmad, S., Yilmaz, M., Marcus, R.-J., Glisson, S. & Kinsella, A. Impact of bispectral index monitoring on fast tracking of gynecologic patients undergoing laparoscopic surgery. *Anesthesiology* **98,** 849–852 (2003).
12. Wong, J., Song, D., Blanshard, H., Grady, D. & Chung, F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* **49,** 13–18 (2002).
13. Başar, H., Ozcan, S., Buyukkocak, U., Akpinar, S. & Apan, A. Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption. *Eur. J. Anaesthesiol.* **20,** 396–400 (2003).
14. Hachero, A. *et al.* [Influence of bispectral index monitoring on fentanyl requirements during total intravenous anesthesia for major gynecological surgery]. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* **48,** 364–369 (2001).
15. Myles, P. S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A. & Chan, M. T. V. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **363,** 1757–1763 (2004).
16. Myles, P. S., Leslie, K. & Forbes, A. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N. Engl. J. Med.* **359,** 428-429-431 (2008).
17. Gürses, E., Sungurtekin, H., Tomatir, E. & Dogan, H. Assessing propofol induction of anesthesia dose using bispectral index analysis. *Anesth. Analg.* **98,** 128–131, table of contents (2004).
18. Liu, S. S. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* **101,** 311–315 (2004).
19. Punjasawadwong, Y., Phongchiewboon, A. & Bunchungmongkol, N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003843 (2014). doi:10.1002/14651858.CD003843.pub3
20. Morimoto, Y. *et al.* [Efficacy of bispectral index monitoring in improving anesthetic management, economics, and use of the operating theater]. *Masui.* **51,** 862–868 (2002).

21. Messieha, Z. S., Ananda, R. C., Hoffman, W. E., Punwani, I. C. & Koenig, H. M. Bispectral Index System (BIS) monitoring reduces time to discharge in children requiring intramuscular sedation and general anesthesia for outpatient dental rehabilitation. *Pediatr. Dent.* **26,** 256–260 (2004).
22. Mayer, J., Boldt, J., Schellhaass, A., Hiller, B. & Suttner, S. W. Bispectral index-guided general anesthesia in combination with thoracic epidural analgesia reduces recovery time in fast-track colon surgery. *Anesth. Analg.* **104,** 1145–1149, table of contents (2007).
23. Zhang, C. *et al.* Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin. Med. J. (Engl.)* **124,** 3664–3669 (2011).
24. O'Connor, M. F. *et al.* BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology* **94,** 520–522 (2001).
25. Monk, T. G., Saini, V., Weldon, B. C. & Sigl, J. C. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth. Analg.* **100,** 4–10 (2005).
26. Lindholm, M.-L. *et al.* Mortality Within 2 Years After Surgery in Relation to Low Intraoperative Bispectral Index Values and Preexisting Malignant Disease: *Anesth. Analg.* **108,** 508–512 (2009).
27. Leslie, K. & Short, T. G. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth. Analg.* **113,** 660–663 (2011).
28. Kertai, M. D. *et al.* Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* **114,** 545–556 (2011).
29. Chan, M. T. *et al.* BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **25,** 33–42 (2013).
30. Radtke, F. M. *et al.* Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br. J. Anaesth.* **110 Suppl 1,** i98-105 (2013).
31. Lagneau, F., Tod, M. & Marty, J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* **23,** 986–997 (2004).

32. Marsh, B., White, M., Morton, N. & Kenny, G. N. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br. J. Anaesth.* **67,** 41–48 (1991).
33. Schnider, T. W. *et al.* The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* **88,** 1170–1182 (1998).
34. Minto, C. F., Schnider, T. W. & Shafer, S. L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* **86,** 24–33 (1997).
35. Passot, S. *et al.* Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth. Analg.* **94,** 1212–1216, table of contents (2002).
36. Passot, S. *et al.* A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Anesth. Analg.* **100,** 1338–1342, table of contents (2005).
37. Dussaussoy, C. *et al.* Automated titration of propofol and remifentanil decreases the anesthesiologist's workload during vascular or thoracic surgery: a randomized prospective study. *J. Clin. Monit. Comput.* **28,** 35–40 (2014).
38. Liu, N. *et al.* Automatic administration of propofol and remifentanil guided by the bispectral index during rigid bronchoscopic procedures: a randomized trial. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* **60,** 881–887 (2013).
39. Liu, N. *et al.* Closed-loop coadministration of propofol and remifentanil guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth. Analg.* **112,** 546–557 (2011).
40. Paulson, O. B., Strandgaard, S. & Edvinsson, L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* **2,** 161–192 (1990).
41. Bijker, J. B. *et al.* Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology* **116,** 658–664 (2012).
42. Sun, L. Y., Wijeysundera, D. N., Tait, G. A. & Beattie, W. S. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology* **123,** 515–523 (2015).

43. Monk, T. G. *et al.* Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* **123,** 307–319 (2015).
44. Walsh, M. *et al.* Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* **119,** 507–515 (2013).
45. Kristensen, S. D. *et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. J. Anaesthesiol.* **31,** 517–573 (2014).
46. Yoshitani, K., Kawaguchi, M., Takahashi, M., Kitaguchi, K. & Furuya, H. Plasma propofol concentration and EEG burst suppression ratio during normothermic cardiopulmonary bypass. *Br. J. Anaesth.* **90,** 122–126 (2003).
47. Hayashida, M. *et al.* Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on electroencephalographic bispectral index and suppression ratio. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **21,** 61–67 (2007).
48. Liu, N., Chazot, T., Mutter, C. & Fischler, M. Elevated burst suppression ratio: the possible role of hypoxemia. *Anesth. Analg.* **103,** 1609–1610 (2006).
49. Declerck, A., Liu, N., Chazot, T. & Fischler, M. BIS values during resuscitation: the role of the suppression ratio (case report). *J. Clin. Monit. Comput.* **23,** 307–309 (2009).
50. Umegaki, N. *et al.* A marked decrease in bispectral index with elevation of suppression ratio by cervical haematoma reducing cerebral perfusion pressure. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **10,** 694–696 (2003).
51. Misis, M., Raxach, J. G., Molto, H. P., Vega, S. M. & Rico, P. S. Bispectral index monitoring for early detection of brain death. *Transplant. Proc.* **40,** 1279–1281 (2008).
52. Brown, E. N., Lydic, R. & Schiff, N. D. General anesthesia, sleep, and coma. *N. Engl. J. Med.* **363,** 2638–2650 (2010).
53. Hayashida, M. *et al.* Detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index during paediatric cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* **90,** 694–698 (2003).

54. Myles, P. S. Bispectral index monitoring in ischemic-hypoxic brain injury. *J. Extra. Corpor. Technol.* **41,** P15-19 (2009).
55. Villacorta, J. *et al.* Perioperative cerebral ischaemia in cardiac surgery and BIS. *Anaesth. Intensive Care* **33,** 514–517 (2005).
56. Goodman, P. G., Mehta, A. R. & Castresana, M. R. Predicting ischemic brain injury after intraoperative cardiac arrest during cardiac surgery using the BIS monitor. *J. Clin. Anesth.* **21,** 609–612 (2009).
57. Nebout, S. *et al.* [Usefulness of Bispectral Index (BIS) monitoring for early detection of cerebral hypoperfusions]. *Ann. Fr. Anesthèsie Rèanimation* **32,** 653–658 (2013).
58. Cavus, E. *et al.* Effects of cerebral hypoperfusion on bispectral index: a randomised, controlled animal experiment during haemorrhagic shock. *Resuscitation* **81,** 1183–1189 (2010).
59. Besch, G. *et al.* Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* **107,** 749–756 (2011).
60. Willingham, M. *et al.* Association between intraoperative electroencephalographic suppression and postoperative mortality. *Br. J. Anaesth.* **113,** 1001–1008 (2014).
61. Mader, E. C. *et al.* Unihemispheric Burst Suppression. *Neurol. Int.* **6,** (2014).

Relation entre le niveau de pression artérielle et la survenue de périodes de « burst suppression » au cours d'une anesthésie intra-veineuse

Résumé :

Introduction : Le Ratio de Suppression (RS) obtenue à partir du monitorage du BIS est directement lié au burst suppression enregistré à l'EEG. La survenue de RS est corrélée à la profondeur de l'anesthésie. L'hypoperfusion cérébrale secondaire à une baisse de la pression artérielle moyenne (PAM) pourrait aussi se manifester par la présence de RS. Le but de cette étude est de déterminer les facteurs de risques de RS au cours d'une anesthésie totale intraveineuse.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique incluant des patients bénéficiant d'une procédure réglée de neuroradiologie.Le protocole anesthésique AIVOC Propofol-Remifentanil était standardisé pour tous les patients avec des cibles communes aux deux agents fixées à 5 à l'induction puis à 3,5 pour l'entretien de l'anesthésie. La PAM de référence (PAMref) était définie par la moyenne de PAM prise lors de la consultation et de la visite pré-anesthésique.Le deltaPAM correspondait à la différence entre la PAMref et la PAM de l'intervention.Le RS a été défini par un RS>10 pendant plus de 60 secondes consécutives. Les patients ayant eu au moins un épisode de RS (RS+) ont été comparés au patient n'ayant fait aucun RS (RS-).

Résultats: 96 patients ont été analysés (Tableau). Dans le groupe RS+ le deltaPAM était plus important que dans le groupe RS-.

	RS- (n=42)	RS+ (n=54)	p value
Age (année)	45[31;53]	54[40;62]	<0.05
≥1 FRCV	18(43.9)	37(68.5)	<0.05
DeltaPAM (%)	-12[-17;-5]	-19[-26 ;-13]	<0.05
BIS moyen de l'intervention	40[35.1 ;46.7]	34.4[30.8 ;40.6]	<0.05

Conclusion: L'âge,les comorbidités cardiovasculaires, la profondeur de l'anesthésie mais aussi la baisse de la pression de perfusion cérébrale étaient des facteurs de risque de survenue de RS

Mots clés : BIS, burst suppression, anesthésie intraveineuse, hypotension artérielle, perfusion cérébrale, facteurs de risques

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06