



HAL
open science

Bénéfice du monitoring de l'analgésie peropératoire par l'Analgésie Nociception Index (ANI) au cours de la chirurgie bariatrique : une étude avant-après

Lisa Le Gall

► **To cite this version:**

Lisa Le Gall. Bénéfice du monitoring de l'analgésie peropératoire par l'Analgésie Nociception Index (ANI) au cours de la chirurgie bariatrique : une étude avant-après. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01657498

HAL Id: dumas-01657498

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01657498>

Submitted on 6 Dec 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.

Bénéfice du monitoring de l'analgésie peropératoire par l'Analgésie Nociception Index (ANI) au cours de la chirurgie bariatrique : une étude avant-après

Lisa Le Gall

► **To cite this version:**

Lisa Le Gall. Bénéfice du monitoring de l'analgésie peropératoire par l'Analgésie Nociception Index (ANI) au cours de la chirurgie bariatrique : une étude avant-après. Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01657498>

HAL Id: dumas-01657498

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01657498>

Submitted on 6 Dec 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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 juillet 2017

Par **Lisa Le Gall**

Née le 5 septembre 1986 à Rennes (35)

**Bénéfice du monitoring de l'analgésie peropératoire par l'Analgésia Nociception
Index (ANI) au cours de la chirurgie bariatrique : une étude avant-après**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Pauline Carles

Rapporteur

Madame le Professeur Karine Nouette-Gaulain

Membres du jury

Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara

Madame le Professeur Karine Nouette-Gaulain

Monsieur le Professeur Matthieu Biais

Monsieur le Professeur Denis Collet

Monsieur le Docteur Musa-Bahazid Sesay

Madame le Docteur Pauline Carles

Président du jury

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury. Je vous remercie pour toute l'aide fournie pendant ce travail, l'attention particulière que vous y avez portée. Merci pour votre engagement auprès des internes. Merci aussi pour votre disponibilité et votre réactivité. Merci, enfin, pour la confiance que vous me portez. Je suis très heureuse de pouvoir travailler avec vous dans le futur. Soyez assuré de tout le respect que j'éprouve à votre égard, et voyez en ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au rapporteur de thèse,

Madame le Professeur Karine Nouette-Gaulain,

Merci d'avoir accepté de rapporter ce travail de thèse. Je suis honorée que vous fassiez partie du jury. Votre grande expertise dans le domaine de l'analgésie périopératoire est précieuse. Merci aussi pour votre engagement constant auprès des internes. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Denis Collet,

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Votre connaissance et votre grande expérience de la chirurgie bariatrique, de l'autre côté du champ opératoire, sont très importantes pour pouvoir juger ce travail de thèse. Je vous remercie d'avoir permis la réalisation de ce travail. Veuillez agréer l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Monsieur le Professeur Matthieu Biais,

Merci beaucoup pour tout. Merci de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir accordé ta confiance depuis le début. Ton dynamisme, ton professionnalisme, ton exactitude, ta motivation, ton sens de l'humour, ta sympathie sont tant de qualités appréciables pour tes internes et tes collègues. Je suis très heureuse de faire prochainement partie de ton équipe.

Monsieur le Docteur Musa Sesay,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Tu es le pionnier de l'ANI au CHU de Bordeaux et il était, pour moi, très important de te compter dans mon jury de thèse. Je suis très heureuse de travailler prochainement avec toi.

Et bien sûr à ma directrice de thèse Madame le Docteur Pauline Carles,

Merci mille fois pour tout. Merci de m'avoir accordé ta confiance pour ce travail. Merci pour ta disponibilité, pour tes nombreux conseils avisés. Merci pour les différentes relectures (parfois nocturnes !) et ta jolie plume. Cette thèse restera pour moi un très bon souvenir. Ta gentillesse et ta bonne humeur constante y ont beaucoup contribué. Je suis très heureuse d'avoir réalisé ce travail avec toi. Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de ma plus haute considération.

A Anaëlle, pour ta précieuse aide à l'élaboration de ce travail. Je t'en suis extrêmement reconnaissante. J'espère pouvoir retravailler avec toi à l'avenir.

A Mesdames Batsale, Faurie, Coehlo de Souza et Chaboud, pour leur aide.

A ma drôle de famille,

A ma mère, merci d'avoir toujours déplacé les montagnes pour nous, d'avoir toujours voulu notre bien. Toute ton énergie dépensée pour les moindres détails. Merci pour ces longues heures partagées sur Skype à la relecture de cette thèse. Merci pour tout cet amour que tu nous as donné.

A mon père pour qui les études de médecine ont toujours été considérées comme une compétition sportive, « la victoire se trouve dans les détails ». Pour le paradoxe entre éducation stricte et vie de bohème, de mer et de fête. Merci pour tout cet amour que tu nous as donné.

A mon beau-père, Mimich, qui nous a toujours considéré comme ses propres enfants. Pour l'éducation que tu nous as faite, pour tous les services rendus et pour tes blagues presque toujours rigolotes. Merci pour tout cet amour que tu nous as donné.

A Brigitte, ma belle-mère, qui a toujours été une seconde mère. Merci pour tous ce que tu as fait pour nous. Merci de nous avoir toujours considéré à notre juste maturité. Merci pour tout cet amour que tu nous as donné.

A mon grand frère Antoine, à sa charmante femme Célia. On ne se voit clairement pas assez, mais c'est toujours avec grand bonheur. Merci de nous avoir fait une adorable nièce. Inès ne grandis pas trop vite pendant qu'on a le dos tourné.

A ma jumelle, Caro, ma moitié, mon moi en plus petit et en plus menu, quoique. Malgré les kilomètres qui ont pu nous séparer au cours des temps, tu as toujours été à coté de moi, toutes les heures, toutes les secondes de ma vie. Merci pour tous ces moments. Merci d'être toi.

A ma petite sœur Claire, mon petit bébé qui pousse trop vite. Hier une petite fille, aujourd'hui une buissness woman à l'international. Merci pour ton soutien et ton amour inconditionnel.

A ma Mamie Monette, la plus gentille des mamies. Merci pour ta bienveillance et ton amour constant.

A mon regretté Papy Jacques qui aurait tellement voulu être témoin de toutes les étapes franchies pour en arriver là. Je pense à toi dans chacune d'entre elles.

A mon Papi François, merci pour tous ses si bons souvenirs à Saint-Briac.

A mon parrain Pot'o et à Marie-Paule, merci pour votre bonté, votre gaïté et votre amour.

A ma marraine Marie-Madeleine, la plus gentille de toutes les marraines que l'on puisse avoir.

A mes drôles d'amis,

A Marion, coup de foudre en cette journée pluvieuse. On ne s'est pas quitté depuis sauf peut-être ces derniers temps, qui j'espère, resteront une parenthèse. Pour tous ces souvenirs depuis plus de 15 ans. A tous les souvenirs que nous allons encore nous faire.

A Chris, mon meilleur ami, mon frère. Merci surtout d'être toi, ce vrai spectacle. Pour tous ces souvenirs. Puisqu'en ta compagnie la vie change. Puisqu'en ton absence la seule évocation de toi fait rire. Puisque tu es le recours à la tristesse en toutes circonstances.

A François, dernier membre des « Always Present ». Ta présence est toujours un bonheur.

A Marie, ma trocopine, pour tous les souvenirs que nous avons depuis les bancs de l'amphi Marcel Simon et même avant. Pour tous ces doux moments. Et surtout pour tous ces coups de fil à bavarder de la vie. A tout l'amour que nous avons l'une pour l'autre.

A Camille, pour notre amitié aux cours de ces longues études. Tu resteras l'un des meilleurs souvenirs de cette grande épopée M1-M6.

A Gab et Simon, mes deux homeboys norvégiens, mes acolytes de fêtes, mes deux amours osloïtes. A tous ces souvenirs au cours des temps.

A tous les copains de la faculté de médecine de Rennes. A toutes ces soirées au Stanley, aux horizons, chez les uns, chez les autres. Au WEI réussis, aux WEI ratés, à tous ces we en Bretagne. A tous ces bons moments. A Benoît pour cette grande complicité, à Matt le bogoss

de l'anesthésie, toujours au rdv pour nos activités extrahospitalières, à JM et nos rock endiablés, à Adri et nos conf quiche lorraine, à Hélène, bien sûr, à Benji toujours motivé, à Pierre, à Jeanne... et tous les autres...

A tous les copains rennais, à Matthieu, PY, Pierre, Thomas, Morguy pour toutes ces fêtes. A Loulou la plus glam de mes copines, à Anne-Sophie, à Erwan, à MaxP, à Bubu, ah Bubu. A Benoit, à tous les copains d'Erdeven. A tous les copains de Torinj.

A surtout à Anna, un grand grand merci d'abord pour l'aide fournie à l'élaboration de cette thèse. A tous ces rendez-vous Skype, c'était beaucoup de travail pour toi, que tu as accepté naturellement et tu as toujours été on time. Ca restera pour moi un super souvenir. A tout l'amour que j'ai pour toi, à notre amitié fidèle qui perdurera malgré les km.

A ma drôle de néofamille bordelaise,

Pour tous ces bons moments, pour toutes ces soirées, pour nos brunchs agités du dimanche. Je vous aime très fort.

A Arnaud mon petit chat, best cointerne ever. Pour notre amitié à l'hôpital et à la ville.

A Julien, pour ton dynamisme et ta folie organisatrice. Je ne sais pas à quoi aurait ressembler l'internat sans toi.

A Salman, merci pour ton aide à toutes les étapes de cette thèse jusqu'au dernier round. Merci pour tout cet amour que tu nous donnes.

A Hélène F, pour tout. Pour tout tes conseils depuis le premier jour de l'internat. Pour ta simplicité. Pour tous les bons moments que nous avons passés et ceux qui restent à venir.

A Hugues, mon cointerne adoré. J'espère que tu as apprécié le ppt. Mersi pour toute nos chamailleries que j'adore puisqu'elle nous font passé du temp ensemble. Je suis très eueuse d'être ta future co-chef. A toute les blagues qu'ils nous reste à faire

A mes deux super copines de l'anesthésie-réanimation. Eline, une de mes plus belles trouvailles bordelaises. Merci d'être comme tu es. Noémie, ma première cointerne et surtout ma toute première copine du sud-ouest ! J'en ai eu de la chance ! Je vous aime fort.

A Pierre L, standard de coolitude. Ca y est c'est fini, je suis dispo ! A nous les folies bordelaises !

A Elise et Tata Spritz, à tous les dimanches midis des 40 prochaines années, et leurs poulet-frites. D'avance merci pour l'aide à la confection de ce plat. Je vous aime très fort.

A mes amis chirurgiens et internistes. Marie Charlotte et Edouard, couple le plus stylé du tout-bordeaux. A Gildas, et nos premiers pas dans cette grande ville et ceux qui ont suivis. A Antoine F, merci de nous faire autant rire.

Et tous les autres...

A mes drôles de cointernes,

A tous ceux que j'ai pu croiser au cours de mes différents stages.

A tous ceux qui m'ont aidé à inclure, un grand grand merci !! Et surtout à Chloée V, Chloée C, Simon P, Audrey D, PAS..

A Marion et Mathilde, mes 2 géniales acolytes libournaises, ô combien importantes pour moi.

A mes supers cointernes de la réa chir, drôle d'équipe de bras cassés. Qu'est ce qu'on a rit quand même. La parfaite Eva, Yassine le اللص, mon Jojo, Noémie et Hugues.

A tous mes coninternes adorés de la promo grand cru 2012. A Chloée C, Gaspard <3, Max, Pierre-Antoine, Merry, Elsa, Adé, Chloée, Marie, Maëva, Nathan, Karim, Louis, Savva, Flo.

Aux plus anciens, Simon, Antoine, Barbara exemple de la chef parfaite, Arnaud et nos heures de covoiturage à écouter Trenet, à Julia, supercointerne, Elsa (un grand merci !!), à Romain (à quand ma barre ?), à Susu, à Peter... aux un peu moins anciens que j'ai pu croisé toujours avec grand plaisir. A mes cointernes actuels, Julie Marine, Seb et Clément.

A Pierre S, ce petit rayon de soleil en cette fin de thèse # tropdebonheuraubloc. Puissent nos chemins se recroiser souvent.

A Magellan,

Un grand merci à tous les chefs, Pauline, Brigitte, Cathy, Guya, Alice, Stéphanie, Julie, Claudine, Marie, Antoine, Jojo, Benoit, pour tout ce que vous m'avez apporté et pour l'aide à l'élaboration de ce travail. Merci de nous faire partager votre passion.

Merci à tous les IADEs, Manu, Serge, Jean-Jacques, Eric, Nathalie, Hélène, Carole, Laetitia, Mimi, Matthieu, Françoise, Sché-Sché, Karim, à Cathy et Sandrine de SSPI et tous les autres que j'aurais pu oublier. Merci pour l'aide précieuse à la réalisation de ce travail, rien n'aurait été possible sans vous.

A toute l'équipe paramédicale de Magellan.

Je suis très heureuse de pouvoir prochainement travailler à vos côtés.

Au IADEs et aux différentes équipes paramédicales,

Merci à vous tous, d'ici et là. C'est en grande partie grâce à vous que l'on apprend notre métier. Merci pour votre accueil et votre compagnonnage. Que de bons souvenirs avec vous !

A mes chefs

A tous les chef de la neuroréanimation, merci pour votre accueil, votre bonne humeur, votre pédagogie. Je suis très heureuse de travailler prochainement avec vous.

A tous les chefs de la réa chir, avec qui on a bien rigolé. Merci pour ces 6 mois, c'était un super stage. A toute l'équipe du déchoc.

A Libourne, les anesth du bloc, super équipe. A Mr Gauche et son équipe.

A toute l'équipe des cardiopathies congénitales et à toute l'équipe du cardio.

A toute l'équipe du bloc pédiatrique.

A Mr le professeur Jean Lévêque, pour m'avoir guider au tout début de ces études médicales.

J'espère pouvoir rendre un jour la pareille.

A Mr Cochard, merci pour votre bienveillance et votre sympathie. Merci pour vos bons mots et pour votre soutien. Je vous promets de lire Marc-Aurèle et Spinoza (une fois que Hugues aura commencé).

A Cédric, merci de toujours donné le meilleur de toi-même. Merci pour ta pédagogie, ta générosité. Tu es l'exemple du chef parfait. Merci pour cette amitié très précieuse à mes yeux.

A Mélanie, pour tout l'amour que tu donnes à tes internes, à tes petits chats des bois.

A Philippe, que j'admire pour tes connaissances, ton intelligence et ta simplicité.

A Rhani, el reanimator, tu es un exemple pour chacun d'entre nous.

A Guya, merci pour ta gentillesse et ta générosité.

A Benjamin, merci pour le partage de tes connaissances professionnelles mais surtout extra-professionnelles dans des domaines variés. Une des grandes fiertés de mon internat est de t'avoir battu au pronostic de l'Euro 2016. On remet ça en 2018 ?

A Maryline, Hélène B, Yann Christèle, Camille, Carmen, Yann C, Gilles, Chantal, Aurélie, et tous les autres...

Et à tous ce avec qui j'ai eu le plaisir de travailler,

Et bien sûr, à Antoine, merci pour tout, pour le passé, le présent et le futur. Depuis 6 mois, je cherche les mots les plus justes pour t'écrire ces remerciements. J'ai cherché, j'ai cherché, même dans les plus beaux textes de PNL.. Tant pis pour toi, ils n'ont pas encore été inventés..

Résumé

Introduction L'Analgesia Nociception Index (ANI) a été proposé pour l'évaluation de la balance nociception-antinociception en périopératoire. Dans la population de patients obèses, la gestion de l'analgésie est rendue difficile du fait des modifications pharmacologiques induites. Nous avons testé l'hypothèse que l'utilisation du moniteur ANI permettrait une réduction de l'administration peropératoire de morphiniques au cours de la chirurgie bariatrique.

Méthodes Cette étude monocentrique, observationnelle, de type « avant-après », a comparé les données périopératoires de sujets obèses (Indice de masse corporelle $\geq 35 \text{ kg.m}^{-2}$) bénéficiant de chirurgie bariatrique, avec et sans l'utilisation du monitoring ANI (groupe ANI+ versus groupe ANI-). L'analgésie peropératoire était assurée par boli de sufentanil dont les réinjections étaient effectuées selon l'appréciation du clinicien dans le groupe ANI- et en fonction du paramètre ANI dans le groupe ANI+. Le critère de jugement principal était la consommation horaire de sufentanil peropératoire. Les critères de jugements secondaires incluaient la nécessité d'une titration morphinique en SSPI, l'incidence de NVPO, de détresses respiratoires aiguës et les scores de douleur dans les 24 premières heures.

Résultats Entre décembre 2013 et septembre 2016, 60 patients ont été inclus (*i.e.* 30 par groupe). La consommation horaire de sufentanil était significativement plus faible dans le groupe ANI + ($0,15 \pm 0,05$ vs $0,17 \pm 0,05 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, $P=0,038$). Nous n'avons retrouvé aucune différence entre les groupes concernant l'incidence des NVPO, l'incidence des détresses respiratoires aiguës, la nécessité d'une titration morphinique en SSPI ou les scores de douleur dans les 24 premières heures.

Conclusion L'utilisation du monitoring par ANI permet de réduire la consommation peropératoire de sufentanil au cours de la chirurgie bariatrique mais cette épargne morphinique ne semble pas s'accompagner d'une réduction des effets secondaires.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations..... | 12 |
| Introduction | 13 |
| Objectifs du travail de thèse et hypothèse de travail | 22 |
| Article original en cours de soumission..... | 23 |
| Title page | 25 |
| Abstract..... | 27 |
| Introduction..... | 28 |
| Material and methods..... | 30 |
| <i>Study design</i> | 30 |
| <i>Protocol</i> | 30 |
| <i>Outcomes</i> | 31 |
| <i>Statistical analysis</i> | 31 |
| Results..... | 33 |
| Discussion..... | 35 |
| Conclusion | 39 |
| References..... | 40 |
| Figures | 42 |
| Legends of figures | 44 |
| Tables..... | 45 |
| Competing Interest..... | 47 |
| STROBE Statements..... | 48 |
| Ethical Statements..... | 50 |
| Discussion des résultats..... | 51 |
| Conclusion..... | 63 |
| Références | 64 |
| Serment d’Hippocrate..... | 70 |

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANI : Analgesia Nociception Index

ANI + : Groupe de patient bénéficiant du monitoring par ANI

ANI- : Groupe de patient ne bénéficiant pas du monitoring par ANI

AIVOC : Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

ASA: American Society of anesthesiologists

BIS : Bispectral Index

BMI: Body mass index

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

DCPC : Douleur chronique post-chirurgicale

ENS : Echelle numérique simple

IMC : Indice de masse corporelle

NVPO : Nausées et vomissements post-opératoires

NIV: Non-invasive ventilation

NRS: Numerical rating scale

NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

OSA: Obstructive sleep apnea syndrome

PACU : Post-anesthesia care unit

PAM : Pression artérielle moyenne

PEP : Pression expiratoire positive

SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SSPI : Salle de surveillance post-interventionnelle

TCI: Target-controlled infusion

VNI : Ventilation non-invasive

Introduction

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) $\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$, enregistre une forte hausse ces dernières années, en France et à travers le monde. On comptait en 2013 près de 671 millions de sujets obèses dans le monde, soit deux fois plus qu'en 1980 (1). La situation en France est tout aussi préoccupante ; les dernières études épidémiologiques, réalisées en 2012, estimaient à environ 15% le nombre de sujets obèses dans la population (2). On classe l'obésité en trois catégories en fonction de l'IMC : obésité classe I pour un IMC compris entre 30 et 34,9 kg.m^{-2} , obésité classe II pour un IMC compris entre 35 et 39,9 kg.m^{-2} et obésité classe III ou obésité morbide pour un IMC $\geq 40 \text{ kg.m}^{-2}$. L'obésité morbide est en constante augmentation et engendre une forte morbi-mortalité. Cela pose un problème de santé publique majeur. L'impact économique est considérable puisque 4% de la dépense de santé, en France, serait directement imputable à cette pathologie.

Parallèlement, la chirurgie bariatrique connaît un véritable essor, le nombre d'interventions ayant triplé entre 2006 et 2013. Plus de 40 000 procédures de chirurgie bariatrique sont réalisées en France chaque année. Les interventions les plus pratiquées sont les Sleeve-gastrectomies (ou gastroplasties verticales calibrées avec résection gastrique) et les Bypass gastriques (ou court-circuits gastriques) (3). En France, une chirurgie peut être proposée à tout patient obèse avec un IMC supérieur à 40 kg.m^{-2} , ou bien supérieur à 35 kg.m^{-2} s'il existe une ou plusieurs comorbidités susceptibles d'être améliorées par la chirurgie (hypertension artérielle, syndrome d'apnées du sommeil, troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères – en particulier diabète de type 2 – maladies ostéo-articulaires, stéato-hépatites non alcooliques), et ce, après traitement médical bien conduit d'au moins 6 à 12 mois (4).

Les études réalisées chez les patients obèses mettent en évidence une morbi-mortalité péri-opératoire augmentée en cas d'obésité, notamment en ce qui concerne les complications respiratoires (5,6). L'anesthésiste, qui est de plus en plus amené à rencontrer cette population de patients, que ce soit en chirurgie bariatrique ou pour d'autres types de chirurgie, doit tenir compte des spécificités physiologiques et pharmacologiques induites par l'obésité.

D'une part, il existe des modifications physiopathologiques liées au surpoids qui vont considérablement impacter la mécanique ventilatoire ainsi que les échanges gazeux ; d'autre part, la prévalence des pathologies respiratoires chroniques, telles que le SAOS, ou syndrome d'apnées obstructives du sommeil, est plus élevée que dans la population générale.

Physiologiquement, l'augmentation conjointe de la masse corporelle, du volume abdominal, et du volume sanguin pulmonaire, observée chez l'obèse, a pour effets l'apparition d'un syndrome restrictif respiratoire, une baisse de la compliance thoraco-pulmonaire et transpulmonaire, et une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures (7). Il en résulte une augmentation du travail respiratoire, une baisse de la capacité résiduelle fonctionnelle, une ventilation à petits volumes, un allongement du temps de vidange pulmonaire – avec le développement possible d'un « trapping » ou PEP intrinsèque – et une inhomogénéité des rapports ventilation-perfusion. Ces modifications sont largement amplifiées au bloc opératoire du fait de l'anesthésie générale, de la mise en décubitus dorsal, voire en Trendelenburg, de la ventilation à pression positive ou encore de la coeliochirurgie. Ainsi, le patient obèse est particulièrement soumis aux problématiques peranesthésiques de formation d'atélectasie et d'hypoxémie peropératoires (8), ainsi qu'aux problématiques post-opératoires d'obstruction des voies aériennes supérieures et d'hypoxie (9).

Par ailleurs, il existe dans la population obèse une incidence élevée de pathologies

pulmonaires telles que l'asthme, le SAOS et la BPCO (Broncho-pneumopathie chronique obstructive). En effet, l'obésité est associée à un risque de SAOS jusqu'à 30 fois plus élevé que la population générale. Dans une étude américaine réalisée sur un échantillon de patients candidats à une chirurgie bariatrique, les auteurs retrouvaient une prévalence de SAOS de 70% (10). De nombreuses études montrent que la présence d'un SAOS augmente le risque de complications respiratoires dans la période post-opératoire par rapport à la population générale (11–16). D'une manière générale, les effets résiduels de l'anesthésie générale, l'utilisation d'agents opioïdes, l'effet sédatif de certains antiémétiques font de la période post-opératoire immédiate une période particulièrement à risque en terme de complications respiratoires (17,18). Ainsi, l'anesthésiste doit tenir compte des répercussions respiratoires de l'obésité et des pathologies respiratoires associées dans son évaluation préopératoire, peropératoire et postopératoire, que ce soit pour la prise en charge des voies aériennes supérieures ou de la ventilation mécanique, mais aussi dans la gestion des agents pharmacologiques et, en particulier, des agents dépresseurs respiratoires tels que les morphiniques (19,20).

En effet, sur le plan pharmacologique, les spécificités du sujet obèse sont nombreuses : l'augmentation de la masse grasse, et à un moindre degré de la masse maigre, et l'augmentation du volume de distribution entraînent des modifications de distribution et d'élimination des agents pharmacologiques qui exposent à un risque de toxicité (21,22). Les agents lipophiles, tel que le sufentanil, sont davantage stockés dans le tissu adipeux, ce qui engendre un pic de concentration moins élevé et un équilibre plus tardif des concentrations. Il en résulte une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie d'élimination du sufentanil. Il existe un risque d'accumulation, un effet résiduel de la molécule prolongé, et

donc, un risque de dépression respiratoire post-opératoire. Toutefois, le volume de distribution rapporté au poids total est comparable chez les sujets obèses et chez les sujets de poids normal. Certains auteurs préconisent d'administrer le sufentanil en dose de charge selon le poids total et d'en réduire les doses d'entretien (23). D'autres auteurs, tels que Slepchenko, constatent que les modèles pharmacocinétiques de sufentanil, élaborés pour des sujets non obèses, sont également adaptés aux sujets obèses modérés (*i.e.* IMC <40) mais que, chez les sujets obèses sévères, la clairance et donc les concentrations de sufentanil sont surestimées (24). En réalité, la pharmacologie des agents anesthésiques chez le sujet obèse est mal codifiée. L'appréhension de la fenêtre thérapeutique optimale est difficile dans cette population où le surdosage peut avoir des conséquences délétères, en particulier sur le plan respiratoire.

Depuis de nombreuses années, les agents morphiniques représentent la pierre angulaire de la stratégie analgésique per et post-opératoire en raison de leur efficacité dans la prévention et le traitement de la douleur post-opératoire modérée à sévère. Ils comportent, cependant, un certain nombre d'effets secondaires responsables d'une morbidité voire d'une mortalité post-opératoire non négligeable. Au premier plan, leur effet dépresseur respiratoire, effet pharmacologique dose-dépendant, est particulièrement préoccupant (17). Il est la résultante d'actions à plusieurs niveaux. D'une part, les opioïdes sont responsables d'une dépression du contrôle central de la respiration qui se traduit par une bradypnée et une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie. D'autre part, l'hypotonie des muscles des voies aériennes supérieures avec préservation de la force diaphragmatique est à l'origine d'une respiration paradoxale et d'apnées obstructives (25). Enfin, l'inhibition du sommeil paradoxal lié à l'administration d'agents morphiniques renforce ces phénomènes d'apnées

obstructives (26). A côté de ces effets respiratoires, les morphiniques sont susceptibles de provoquer des effets indésirables tels que nausées et vomissements post-opératoires (NVPO), rétentions aiguës d'urine, prurit. Par ailleurs, ils sont depuis plusieurs années incriminés pour leur implication dans des mécanismes d'hyperalgésie secondaire (27). Ce phénomène complexe, d'abord décrit chez l'animal, puis chez le volontaire sain, est, depuis quelques années, bien reconnu en pratique clinique. Une méta-analyse récente reprenant 27 essais contrôlés randomisés, soit 1494 patients, et qui comparait des doses élevées d'agents morphiniques peropératoires à des doses moins élevées ou à un placebo, rapportait, dans le groupe de patients recevant des doses importantes de morphiniques en peropératoire, des scores de douleur plus élevés et une consommation post-opératoire en morphine plus importante (28). Cette association était surtout retrouvée avec le rémifentanyl, mais d'autres études suggèrent les mêmes résultats avec le sufentanyl (29). Au delà des effets post-opératoires immédiats, l'hyperalgésie secondaire est impliquée dans le développement de douleur chronique post-chirurgicale (DCPC) (30). Des travaux récents montrent, par ailleurs, que les agents morphiniques pourraient avoir un impact négatif sur le système immunitaire (31–33) et seraient associés à un pronostic défavorable chez les patients opérés d'une chirurgie carcinologique (34).

Toutes ces raisons ont conduit au développement de stratégies d'analgésie multimodale et d'épargne morphinique aujourd'hui recommandées dans les programmes de réhabilitation améliorée (35). Ces stratégies sont particulièrement pertinentes en chirurgie bariatrique au vu de la morbidité respiratoire accrue à laquelle sont exposés les sujets obèses (36).

Au cours d'une anesthésie générale, l'administration d'un agent hypnotique a pour effet d'obtenir la perte de la conscience ou narcose. La sensation de douleur consciente disparaît

même si le stimulus chirurgical douloureux est bien présent ; on parle alors de nociception qui se définit comme la perception inconsciente d'un stimulus douloureux auquel l'organisme répond par l'intermédiaire du système nerveux autonome. Les agents morphiniques ont pour objectif de réduire ces réactions végétatives au stimulus nociceptif et de diminuer la douleur post-opératoire. Dès lors, il existe une balance entre la réponse de l'organisme à ce stimulus nociceptif et la composante antinociceptive de l'anesthésie (37,38). Au cours de l'anesthésie générale, l'administration des agents analgésiques est guidée, d'une part, par la présence de ces réactions au stimulus nociceptif chirurgical (hypertension, tachycardie, larmoiements mais aussi mouvements du patient) qui rendent compte d'un excès de nociception et d'une analgésie insuffisante et, d'autre part, par l'expérience de l'anesthésiste et ses connaissances de la pharmacologie. Cependant, ces signes ne sont pas spécifiques et peuvent manquer, par exemple parce que la narcose et/ou la curarisation les font disparaître, ou bien parce que le patient est traité par un produit qui les masque (traitement par bêtabloquant par exemple). Par ailleurs, il est bien connu que les agents anesthésiques présentent une grande variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle, ce qui sous-entend d'adapter l'anesthésie à chaque patient, afin de maintenir un niveau d'analgésie adéquat en évitant tout sous ou surdosage potentiellement délétère (bradycardie, hypotension artérielle, retard de réveil, dépression respiratoire, hyperalgésie secondaire en cas de surdosage, tachycardie, d'hypertension artérielle, mouvements en cas de sous-dosage).

Toutes ces considérations rendent compte de la réelle nécessité d'un monitoring de l'analgésie pour la conduite de l'anesthésie, et ce, particulièrement pour les patients obèses, au vu de l'impératif d'épargne morphinique et de l'incertitude pharmacologique qui caractérise cette population.

L'avancée des technologies biomédicales a conduit au développement et à la mise sur le marché de différents moniteurs non-invasifs au cours des dernières années. Ces appareils fournissent des indices différents, mais sont tous essentiellement fondés sur l'analyse des réactions du système nerveux autonome (39). Les plus fréquemment rencontrés sont : (i) la pupillométrie qui s'intéresse aux variations du diamètre pupillaire en réponse aux différents stimuli nociceptifs (38,40), (ii) la conductance cutanée qui permet, grâce à 3 électrodes positionnées au niveau de la paume de la main, de monitorer la modulation de la conductance électrique liée à la modulation de la sudation secondaire à la régulation du système sympathique (38), (iii) le Surgical Plethysmographic Index qui utilise un capteur pléthysmographique positionné au niveau du doigt et qui fournit un indice reflétant l'activité sympathique du système autonome (38,41), (iiii) le CARDERAN® ou Cardiovascular Depth of Analgesia qui permet de détecter une augmentation minime de la fréquence cardiaque suivant une augmentation de pression artérielle ; il reflète l'inhibition du baroréflexe cardiaque (39,42). Ces monitorages uni-paramétriques de l'analgésie permettent tous une évaluation de la balance nociception-antinociception. Chaque moniteur présente des avantages mais aussi des limites et aucun ne peut être considéré comme le moniteur de référence.

Plus récemment, une équipe française s'est intéressée à l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque comme témoin de la balance nociception anti-nociception. La notion de variabilité de la fréquence cardiaque est apparue en 1965 lorsque Hon et Lee ont mis en évidence que les détresses fœtales in-utero étaient précédées d'une modification de l'intervalle R-R à l'électrocardiogramme, et ceci, avant toute modification du rythme cardiaque lui-même. On a alors compris que l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque permettait une évaluation du système nerveux autonome. Diverses applications ont été trouvées en médecine comme, par exemple, la prédiction du risque cardiaque global (43,44),

l'évaluation de la dysautonomie (45,46), ou comme marqueur de mort cérébrale (47,48). En médecine péri-opératoire l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque trouve son intérêt dans l'évaluation de la balance nociception-antinociception (49–51).

C'est de ce concept qu'est né le moniteur Mdoloris (Lille, France). L'analyse continue de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir du tracé électrocardiographique du patient fournit un index, l'Analgesia Nociception Index (ANI). Cet indice reflète l'activité du système nerveux autonome en exprimant la quantité relative du tonus parasympathique par rapport au tonus sympathique (52). Le calcul de l'ANI est fondé sur l'influence du cycle respiratoire sur l'intervalle RR de l'électrocardiogramme. La levée partielle et rapide du tonus parasympathique induite par chaque cycle respiratoire permet de mesurer la quantité relative de tonus parasympathique. En effet, les variations rapides de tonus parasympathique s'expriment, au niveau du nœud sinusal cardiaque, par des variations de l'intervalle de temps séparant deux ondes R de l'électrocardiogramme. L'évaluation de la composante parasympathique est réalisée après filtrage, normalisation et ré-échantillonnage de la série R-R, en mesurant la surface générée par les cycles respiratoires (49,50,52). En cas de tonus parasympathique prédominant, chaque inspiration induit une brève accélération de la fréquence cardiaque et une diminution concomitante de l'intervalle RR, ce qui se traduit par une large variabilité sur le tracé RR filtré (fluctuations hautes fréquences). A l'inverse, si le tonus parasympathique décroît et que le tonus sympathique augmente (en cas de nociception par exemple), la fréquence cardiaque augmente mais l'effet de l'arythmie respiratoire sur l'intervalle RR diminue, ce qui se traduit par un tracé RR filtré présentant peu de variabilité (fluctuations basses fréquences). Le filtrage de la série RR permet d'afficher la surface d'influence de la ventilation dans la série RR. Plus la surface mesurée est grande, plus le tonus parasympathique est important. L'ANI est exprimé sous forme d'un indice s'échelonnant de 0 à 100. Une valeur d'ANI proche de 100 correspond à un tonus

parasympathique prédominant (bas niveau de stress, analgésie) tandis qu'une valeur proche de 0 correspond à un tonus sympathique prédominant (haut niveau de stress, nociception). En situation d'anesthésie générale, un indice ANI compris entre 50 et 70 correspond à une situation d'analgésie optimale. Un indice ANI < 50 correspond à un excès de nociception. Un chiffre d'ANI > 70 peut correspondre à un surdosage morphinique, à un arrêt du stimulus douloureux par exemple. L'ANI n'est pas interprétable dans les situations où la régulation du système nerveux autonome est perturbée (arythmie cardiaque, utilisation d'atropine, d'éphédrine, de catécholamines, pacemaker, traitement par B-bloquant, dysautonomie...).

L'ANI est un outil de monitoring non invasif et simple d'utilisation. Des études cliniques récentes montrent une bonne performance de ce paramètre pour détecter les stimuli nociceptifs et, cela, avant l'apparition de réactions végétatives, chez des patients sous anesthésie générale (53–58). Quelques études ont utilisé l'ANI pour titrer l'administration d'agents morphiniques au cours d'une anesthésie générale et ont montré la bonne faisabilité d'une telle démarche (59–61). Dans notre étude, nous avons utilisé l'ANI pour titrer l'analgésie peropératoire au cours de la chirurgie bariatrique.

Objectifs du travail de thèse et hypothèse de travail

Ainsi, les spécificités pharmacologiques et la fréquence des comorbidités associées rendent-elles délicate la conduite de l'anesthésie chez le patient obèse. C'est particulièrement le cas en ce qui concerne les morphiniques, pour lesquels il n'existe pas de monitoring spécifique. Le dispositif ANI pourrait être utile dans l'optimisation de la balance nociception-antinociception. Nous nous sommes intéressés à l'utilité de l'ANI au cours de la chirurgie bariatrique. Dans notre étude avant-après « Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: A before-after study » nous avons fait l'hypothèse que le moniteur ANI permettrait une réduction de la consommation peropératoire en agents morphiniques au cours de la chirurgie bariatrique. Nous avons comparé des patients ne bénéficiant d'aucun monitoring de l'analgésie (Groupe ANI-, n=30, entre décembre 2013 et mai 2015) à des patients bénéficiant d'un monitoring par ANI (Groupe ANI+, n=30, entre juin 2015 et septembre 2016). Cette étude est en cours de soumission au journal *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*.

Article original en cours de soumission

iPad 07:57 45%

evise.com

Alexandre Ouattara | My Journals | Log Out | Help

Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine

Home My Editorial Overview My Reviewer Overview Go to Scopus Reports Search

We are currently experiencing intermittent issues with the Internet Explorer 11 browser and are working to resolve them. If you have any problems, please switch to using Firefox or Chrome.

My Editor Tasks My Reviewer Tasks My Author Tasks

Start New Submission Click [here](#) to view your submissions with a final decision

My Submissions with Journal (2)

| | |
|---|--|
| <p>Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: A before-after study</p> <p>Current status: Under Review (12/Jun/2017)</p> | <p>ACCPM_2017_97</p> <p>Associate Editor: philippe cuvillon</p> <p>Article Type: Original article</p> <p>Initial submission : 26/May/2017</p> |
| <p>Hypoprothrombinaemia and severe perioperative haemorrhagic complications in cardiac surgery patients treated with high-dose cefazolin for infective endocarditis</p> <p>Current status: Under Review (30/May/2017)</p> <p>View Editor/Reviewer comments</p> | <p>ACCPM_2017_52_R1</p> <p>Associate Editor: Anne Godier</p> <p>Article Type: Technical Note</p> <p>Initial submission : 21/Mar/2017</p> |

Page web consultée le 12/06/2017:

https://www.evise.com/evise/faces/pages/oversight/Oversight.jspx?_adf.ctrl-state=agm784999_4

Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception

Index (ANI) in bariatric surgery: a before-after study

Lisa LE GALL MD^{a,b}, Anaëlle DAVID MD^c, Pauline CARLES
MD^a, Brigitte CHASTEL MD^a, Catherine FLEUREAU MD^a,
Antoine DEWITTE MD^{a,d}, Alexandre OUATTARA MD PhD^{a,b*}

^a CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care II, Magellan Medico-Surgical Center, F-33000 Bordeaux, France

^bUniv. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

^cCHU Bordeaux, Department of Digestive Surgery, Magellan Medico-Surgical Center, F-33000 Bordeaux

^dUniv. Bordeaux, INSERM, UMR 1026, BioTis Tissue Bioengineering, F-33000 Bordeaux, France.

***Corresponding author:** Alexandre Ouattara, MD, PhD, Service d'Anesthésie Réanimation II, Centre Médico-Chirurgical Magellan, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France.

Tel: (33) 5 57 65 68 66; Fax: (33) 5 57 65 68 11; E-mail: alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr

Short Title: ANI in bariatric surgery

Words count 2433 words (excluding references and tables)

Author's contributions: PC and LLG helped to conceive, design and conduct the study and draft the manuscript. AD helped to conceive the design of the study. PC and LLG helped to supervise data collection. PC, BC, CF and LLG helped to collect data. PC and AO supervised the conduct of the trial. AD and AO helped to analyse and review the data, to provide statistical advice and to performed statistical analyses. AO helped to conceive original artworks. AO and PC review the manuscript. AO gave final approval of the version. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest:

The authors declare that they have no competing interests. Only departmental funds were used for this study. No external funds were obtained.

Keywords: Analgesia nociception index, Monitoring, Analgesia, Obesity, Bariatric surgery

Abstract (words count 242)

Introduction Analgesia Nociception Index (ANI) has been proposed for the evaluation of the nociception-antinociception balance in the perioperative period. In obese patient, where the management of analgesia may be rendered difficult by pharmacological changes, we hypothesized that the monitoring of analgesia with ANI would reduce intraoperative opioid consumption during bariatric surgery.

Methods This unicenter, observational, before-after study compared perioperative data from obese subjects (body mass index $\geq 35 \text{ kg.m}^{-2}$) during bariatric surgery with or without the use of ANI monitoring (ANI+ group versus ANI- group). Intraoperative analgesia was provided by injection of sufentanil, which was performed according to the clinician's assessment in the ANI- group or to the ANI value in the ANI+ group. The primary outcome was the mean hourly intraoperative sufentanil requirement. Secondary outcomes included the need for postoperative morphine titration, incidence of nausea and vomiting, respiratory distress and pain scores in the first 24 hours.

Results Between December 2013 and September 2016, sixty obese patients (i.e. 30 per group) were included. The mean hourly consumption of sufentanil was significantly lower in the ANI+ group ($0.15 \pm 0.05 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ versus $0.17 \pm 0.05 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$, $P=0.038$). We found no difference between groups regarding the incidence of nausea and vomiting, acute respiratory distress, the need for postoperative morphine titration, or pain scores in the first 24 postoperative hours.

Conclusion The use of ANI monitoring reduces intraoperative consumption of sufentanil during bariatric surgery but does not appear to be accompanied by a reduction in its side effects.

Introduction

Over the last decade, the number of anaesthesia for bariatric surgery has increased worldwide [1,2]. Obesity, defined as a body mass index (BMI) $\geq 30 \text{ kg.m}^{-2}$, induces various pathophysiological changes that affect anaesthetic and perioperative care. Due to the significant obesity-related changes on the respiratory system and the high prevalence of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSA) in this population [3,4], obese patients are at risk of increased perioperative respiratory outcomes [5,6]. Furthermore, the pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of anaesthetic drug is profoundly modified in morbidly obese population. Indeed, the increase in both lean and fat body mass and the raise in volume of distribution cause changes in the distribution and elimination of pharmacological agents, particularly the lipophilic ones, such as opioids [7,8]. These pharmacological modifications make it difficult to determine the optimal therapeutic range and expose the patient to a risk of overdose, which may cause serious issues, particularly on the respiratory function. The management of intraoperative analgesia in obese people is still poorly codified and varies according to the opioid used and its method of administration.

During general anaesthesia, there is a balance between the response of the body to a nociceptive stimulus and the antinociceptive component of anaesthesia. Nociceptive stimuli involve the autonomic nervous system and induce nonspecific vegetative responses such as tachycardia, hypertension, and lacrimation. These signs are useful but are not strong enough to assess the nociception—anti-nociception balance and guide the intra-operative analgesia. The anaesthetist's aim is to avoid any underdosing of opioid analgesics, which could be responsible for haemodynamic reactions and stress, as well as any overdosing, which is potentially providing hyperalgesia and postoperative respiratory complications [9]. All these considerations complicate the management of intraoperative analgesia in the obese subject.

Recently, special attention has been paid to the monitoring of analgesia through the development of new devices [10]. Among them, the ANI or Analgesia Nociception Index based on the influence of the respiratory cycle on the R-R interval of the electrocardiogram, makes it possible to quantify efficiently the nociception-antinociception balance [11-13]. The ANI is expressed as an index ranging from 0 to 100. An ANI value close to 100 indicates a predominant parasympathetic tone (low stress level, analgesia) while a value close to 0 means a predominant sympathetic tone (high level of stress, nociception).

Here, we tested the hypothesis that the ANI monitoring of analgesia in obese patients during bariatric surgery could reduce intraoperative opioid consumption. Therefore, we conducted a before-after study on bariatric surgery patients before and after the introduction of the ANI monitor in our institution.

Material and methods

Study design

This unicenter, observational, before-after study was conducted in patients who underwent bariatric surgery (gastric bypass, sleeve-gastrectomy or gastric band removal) from December 2013 to September 2016 and was approved by the Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III, protocol n° DC 2015/112). Patients operated on between December 2013 and May 2015, i.e. prior to the introduction of the ANI monitor, were retrospectively included (ANI- group), while patients operated on between June 2015 and September 2016 were monitored prospectively (ANI+ group). Inclusion criteria were: BMI ≥ 35 kg.m⁻² and age ≥ 18 years. Exclusion criteria included situations where the ANI measurement was not interpretable, in accordance with the manufacturer's recommendations, such as rhythm disorders, presence of a pacemaker, pathology of the autonomous system, and patient with chronic pain treated with opioid drugs.

Protocol

All patients received standard intraoperative monitoring by included electrocardiogram, pulse oximetry and non-invasive blood pressure measurement. In the ANI+ group, patients were monitored by ANI device and bispectral index (BIS) for depth analgesia and anaesthesia, respectively. Anaesthesia was induced by using propofol, sufentanil and succinylcholine. The doses were left to the clinician's discretion. Anaesthetic maintenance was ensured by halogenated anaesthetic (*sevoflurane*) or target-controlled infusion (TCI) of propofol and was titrated to maintain BIS values between 40 and 60 throughout the intraoperative period. As expected, intraoperative analgesia based on sufentanil differed between groups. In the ANI- group, doses and timing of injection of sufentanil based on clinical appreciation were left to the discretion of the attending anaesthetist. In the ANI+ group, sufentanil injections followed

a pre-established protocol achieving an optimal level of analgesia, with an ANI index between 50 and 70, according to the manufacturer's recommendations. An injection of 5 µg of sufentanil was indicated when the ANI was less than 50 and greater than 30, and an injection of 10 µg was indicated when the ANI was less than 30. Protocol deviations were allowed when the hemodynamic status contraindicated the injection or when the intuition of the clinician was strong and opposed to ANI data. In both groups, the postoperative prescriptions were left to the clinician's discretion.

Outcomes

The primary outcome was the total intraoperative hourly sufentanil requirement, based on the patient's weight and expressed in micrograms per kilograms per hour ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$). Secondary outcomes included the need for morphine titration in the Post-Anaesthesia Care Unit (PACU), the incidence of nausea and vomiting in PACU, adverse respiratory event in PACU defined by the need for invasive or non-invasive ventilation (NIV), the maximum pain in the first 24 hours after being discharged from PACU and returning to the conventional ward, evaluated by the Numerical Rating Scale for pain (NRS) ranging from 0 to 10, and the consumption of opioid analgesic and non-opioid analgesic within the first 24 hours after being discharged from PACU.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm SD or median (interquartile range, 25th to 75th percentile) according to the type of variable distribution. Categorical variables are presented as number (percentage of patients). The sample size was determined from small-scale preliminary survey including 10 patients in whom the mean hourly intraoperative consumption of sufentanil was $0.16 \pm 0.05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Considering a 25% decrease in patients

with ANI as clinical relevant, a sample size of 30 per group provided 85% power with a two-sided type I error of 0.05 to show this difference. Two-sided Student's *t*-tests were used for normally distributed data, after testing normality of the distribution using a Shapiro–Wilk test. Mann-Whitney U-test was used to compare non-normally distributed data and Fischer's exact test was used to compare categorical data. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Between December 2013 and September 2016, a total of 60 patients were included (30 patients in the retrospective ANI- group and 30 patients in the prospective ANI+ group). The patient's characteristics are summarized in Table 1. Patients were globally comparable excepting OSA incidence significantly more frequent in the ANI- group and age significantly lower in ANI+ group. The number of patients undergoing sleeve-gastrectomy, gastric bypass and gastric band removal was respectively 29 (48%), 25 (42%) and 6 (10%). The duration of interventions was comparable between both groups for gastric bypass (192 [168-216] min versus 216 [156-308] min, $P = 0.93$), for sleeve-gastrectomy (157 [133-183] min versus 164 [130-178] min, $P = 0.84$) and for gastric band removals (162 [118-181] min versus 82 [76-99] min, $P = 0.40$).

The mean hourly consumption of sufentanil was significantly reduced in the ANI+ group ($0.15 \pm 0.05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ versus $0.17 \pm 0.05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, $P=0.038$) (Fig. 1). The subgroup analysis showed that the difference in mean hourly consumption of sufentanil was mainly observed for gastric bypass surgery (0.15 ± 0.04 in the ANI- group versus $0.11 \pm 0.03 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ in the ANI+ group, $P=0.01$) (Fig 2).

Profile of perioperative analgesia is summarized in Table 2. Treatments used for preventive analgesia initiated in operating room were similar in both groups. In PACU, the proportion of patients requiring morphine trends to be higher in ANI+ group, without reaching significance (43% versus 20%, $P=0.09$). The incidence of nausea and vomiting was similar in both groups. In the ANI- group, one patient experienced alveolar hypoventilation requiring the use of NIV, compared to none in the ANI+ group. After discharging from PACU, the median maximum NRS score in the first 24 hours was 3.5 [3.0-5.0] in the ANI- group versus 3.5 [2.3-5.0] in the group ANI+. Twelve patients (40%) in the ANI- group and nine (30%) in the

ANI+ group had a NRS > 4 score in the first 24 hours after discharge from PACU, P=0.59.

The proportion of patients requiring opioid analgesic within the first 24 hours after discharge from PACU was similar.

Discussion

The main finding of our study is that a strategy of anesthesia management using ANI monitoring significantly reduces opioid consumption without increasing pain scores in the first 24 postoperative hours, compared to a strategy without analgesia monitoring. However, this sparing effect of opioids does not seem to decrease adverse effects of these drugs.

The opioids used in perioperative are incriminated for their side effects, especially respiratory depression and induced nausea and vomiting. Recent studies show that they are also providers of healing failure [14], immunosuppression disorders [15] and secondary hyperalgesia phenomena [9,16]. Current international recommendations on enhanced bariatric surgery programs include the use of multimodal analgesia to reduce opioid use and side effects [17]. This strategy is particularly relevant in the obese patient population, where the use of opioid-agent is associated with an increased risk of hypoventilation and hypoxemia due to respiratory compliance disorders and the high incidence of OSA [3,18,19]. Nevertheless, minimizing intraoperative doses of opioid-agent should not lead to underdosing which exposes to the risk of nociception, stress and autonomic and haemodynamic reactions. The challenging objective for attending anaesthetist is therefore to maintain a level of analgesia included in this narrow therapeutic window.

The management of intraoperative analgesia in the obese subject must take into account the pharmacological changes induced by morbidly obesity. Indeed, several parameters could modify the pharmacokinetics of anaesthetic agents: an increase in fat mass, a lesser extent lean body mass or an increase in cardiac output and thus circulating blood volume [7]. Lipophilic agents, such as sufentanil, are more stored in the adipose tissue, resulting in a lower concentration peak and later concentration equilibrium. Moreover, the volume of distribution and the half-life elimination of sufentanil is increased in obese patient. Consequently, there is a risk of an accumulation, a prolonged residual effect of the molecule

and therefore a risk of postoperative respiratory depression. However, the volume of distribution related to the total weight is comparable between obese subjects and people with normal weight. That's why some authors recommend to administer sufentanil as a loading dose based on total weight and to reduce maintenance doses [20]. Other authors, such as Slepchenko, find that sufentanil pharmacokinetic models developed for non-obese subjects are adapted to moderate obese subjects (i.e. BMI <40), but that in severe obese subjects, sufentanil concentrations are overestimated [21].

All these considerations make difficult the management of intraoperative analgesia in obese patient, hence the particular interest of monitoring analgesia in this population. Among the various monitoring systems, the ANI provided by the MDoloris® monitor is based on the heart rate respiratory variability principle. It offers a view on the autonomic nervous system and is a reflection of the nociception-antinociception balance. Several studies have reported ANI monitor's reliability and its ability to detect a nociceptive stimulus during general anesthesia [22-24]. Recently, Daccache et al. studied the feasibility and safety of a remifentanil administration protocol, based on the ANI index during vascular surgery on 180 patients [25]. The authors showed good feasibility and safety of ANI use, and also reported the use of low doses of remifentanil and the existence of low pain scores in the first 24 hours postoperatively.

In our study, sufentanil injections were protocolised in the ANI+ group and performed according to the ANI index, whereas in the ANI- group they were performed according to the clinician's opinion. We demonstrated that the management of intraoperative analgesia based on ANI monitoring is associated with a reduction in the consumption of sufentanil in bariatric surgery. This reduction was more pronounced in the subset of patients who underwent bypass surgery. This surgery has the particularity to last longer than procedure for sleeve gastrectomy or gastric band removal. It also has longer periods with few nociceptive stimuli

(realization of digestive sutures for example). This result could reflect a practice of systematic injection, not adapted to these low pain-operating times. ANI's use highlights the possible overdose during these weak nociceptive stimulation periods where the administration of opioid-agents is not necessary.

Furthermore, more patients in the ANI+ group than in the ANI- group required morphine titration in PACU, although this difference was not statistically significant. This can be explained by the absence of a standardized postoperative analgesia protocol. Indeed, in the ANI- group, 3 patients had benefited from a morphine administration at the end of the intervention. All patients from the ANI- group who received a morphine titration in PACU had not received intraoperative NSAIDs, well known for being powerful analgesics [26]. In the ANI+ group, 13 patients had received a morphine titration in PACU, 9 out of them had not received intraoperative NSAIDs, whereas among those who did not receive morphine titration, 70 % (12 out of 17 patients) received intraoperative NSAIDs.

Some limitations should be noted in this study. First, we used sufentanil as opioid agent for induction and maintenance of intraoperative analgesia, due to local habits. Remifentanil could have been a good alternative in the obese population because of its pharmacological advantages, including a short elimination half-life and a high clearance and therefore a lower risk of accumulation. Secondly, the sufentanil induction doses were left to the discretion of the anaesthetist. This choice was imposed by the design of the study. Indeed, the prospective part of the study should be as comparable as possible to the retrospective, since it was a before-after study and the intervention concerned the administration of morphine according to the ANI parameter during the maintenance of anaesthesia. For the same reasons, the postoperative analgesic prescription was not protocolised, in particular the use of NSAIDs. Thirdly, in this before-after study, data were collected retrospectively for the first part of the study. Unfortunately, there are some missing data especially in PACU, that's why it was not

possible to reliably compare pain score in PACU and length of extubation between the 2 groups. Finally, we could observe statistical difference in hourly sufentanil requirement. However, we must recognize that the observed difference is clinically few relevant.

Conclusion

The use of ANI monitoring significantly reduces doses of sufentanil in perioperative bariatric surgery without increasing pain scores in the first 24 postoperatively hours. However, this benefit does not seem to be accompanied by a reduction in its side effects. These findings may encourage the use of ANI monitoring in bariatric surgery or any other surgery performed in obese patients.

References

- [1] Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384:766-81.
- [2] Booth HP, Khan O, Fildes A, Prevost AT, Reddy M, Charlton J, et al. Changing Epidemiology of Bariatric Surgery in the UK: Cohort Study Using Primary Care Electronic Health Records. *Obes Surg* 2016; 26:1900-5.
- [3] Hodgson LE, Murphy PB, Hart N. Respiratory management of the obese patient undergoing surgery. *J Thorac Dis* 2015; 7:943-52.
- [4] Benumof JL. Obesity, sleep apnea, the airway and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17:21-30.
- [5] Eichenberger A-S, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, et al. Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth Analg* 2002; 95:1788-1792.
- [6] Ghanta RK, LaPar DJ, Zhang Q, Devarkonda V, Isbell JM, Yarboro LT, et al. Obesity Increases Risk-Adjusted Morbidity, Mortality, and Cost Following Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e003831.
- [7] Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25:103-14.
- [8] Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth* 2005; 17:134-45.
- [9] Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain* 2013; 17:562-70.
- [10] Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:161-80.
- [11] Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009:1840-3.
- [12] Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci Basic Clin* 2009;147:91-6.
- [13] Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1:4303-6.

- [14] Martin JL, Koodie L, Krishnan AG, Charboneau R, Barke RA, Roy S. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site. *Am J Pathol* 2010; 176:786-99.
- [15] Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med* 2006; 20 S1:s9-15.
- [16] Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104:570-87.
- [17] Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2016; 40:2065-83.
- [18] Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 2003; 13:676-83.
- [19] Bluth T, Pelosi P, de Abreu MG. The obese patient undergoing nonbariatric surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29:421-9.
- [20] Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991; 73:790-3.
- [21] Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron J-C, Le Moing J-P, Raucoules-Aimé M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003; 98:65-73.
- [22] Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain* 2014; 30:1084-8.
- [23] Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:289-94.
- [24] Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013; 110:1024-30.
- [25] Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. In Press 2016.
- [26] Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2017;118:22-31.

Figure 1

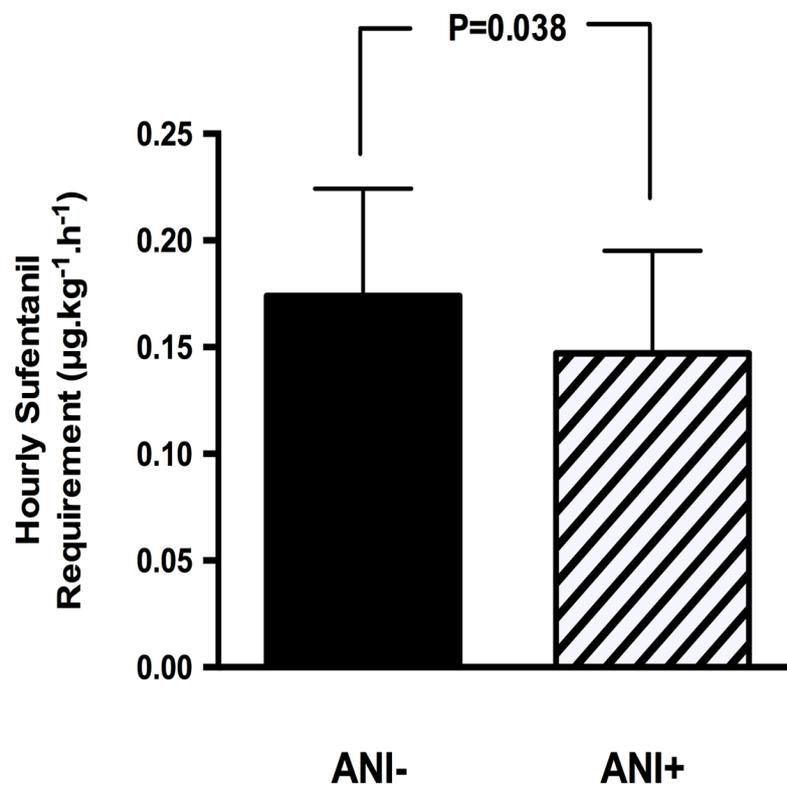


Figure 2

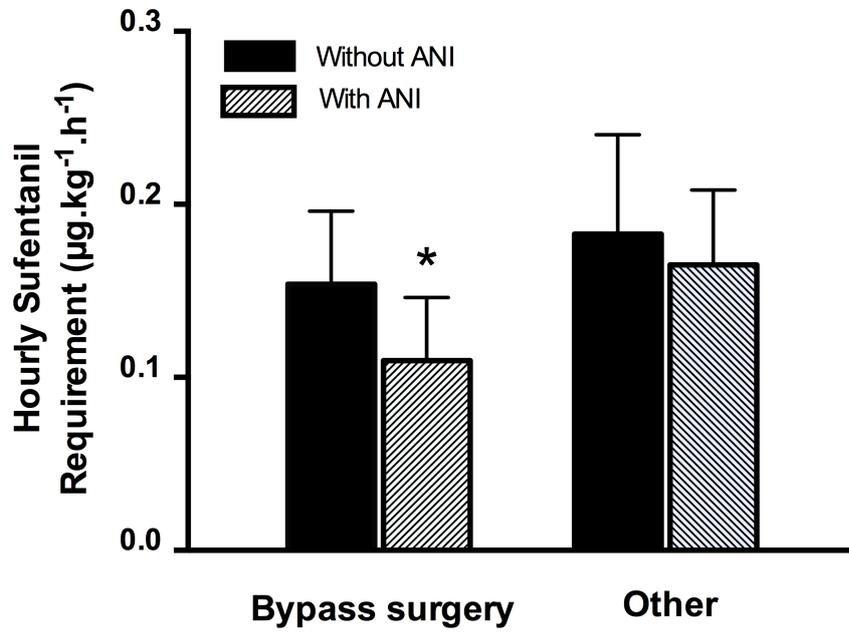


Figure 1 Hourly sufentanil requirement in patients with (n=30) and without (n=30) Analgesia Nociception Index (ANI) monitoring. P value refers to comparison between groups.

Figure 2 Hourly sufentanil requirement in patients undergoing bypass surgery or other procedure and in whom an Analgesia Nociception Index (ANI) was or not used. *: $P < 0.05$ versus ANI-.

Table 1 Patients baseline characteristics (n=60)

| Variables | ANI- (n=30) | ANI+ (N=30) |
|---------------------------------------|----------------|----------------|
| Age (years) | 50 (39-56) | 40 (34-50)* |
| Female | 27 (90) | 26 (87) |
| Body Mass Index (kg.m ⁻²) | 43 (41-45) | 47 (41-48) |
| Body Mass Index severity | | |
| Obesity class II † | 3 (10) | 6 (20) |
| Obesity class III ‡ | 27 (90) | 24 (80) |
| Weight (kg) | 115 (107-126) | 122 (110-142) |
| ASA status | | |
| ASA II | 6 (20) | 3 (10) |
| ASA III | 24 (80) | 27 (90) |
| Comorbidities | | |
| Obstructive Sleep Apnea Syndrome | 13 (43) | 5 (17)* |
| Diabetes mellitus | 8 (27) | 7 (23) |
| Type of surgery | | |
| Sleeve gastrectomy | 12 (40) | 17 (57) |
| Gastric bypass | 15 (50) | 10 (33) |
| Gastric band removal | 3 (10) | 3 (10) |

Data are expressed as median (25-75th percentile) or n (% of patient). ANI= Analgesia Nociception Index; Obesity Class 2 † (moderate): $35 \leq \text{IMC} < 40$ and class 3 ‡ (severe): $\text{IMC} \geq 40$. *: P value < 0.05 versus ANI-

Table 2 Post-operative analgesia profile

| | ANI- (n=30) | ANI+ (n=30) |
|--|----------------|----------------|
| Preventive analgesia drug started in the operative room | | |
| - Paracetamol | 28 (93) | 30 (100) |
| - Nefopam | 11 (37) | 16 (53) |
| - Tramadol | 23 (77) | 19 (63) |
| - Ketoprofen | 12 (40) | 16 (53) |
| - Chirocaine infiltration | 2 (6) | 6 (20) |
| Post-operative analgesia within 24 first hour | | |
| - Paracetamol | 30 (100) | 30 (100) |
| - Nefopam | 13 (43) | 14 (47) |
| - Tramadol | 24 (80) | 20 (67) |
| - Ketoprofen | 16 (53) | 14 (47) |
| - Morphine | 3 (10) | 3 (10) |
| Maximal NRS in the first 24h after recovery room (NRS>4) | 12 (40) | 9 (30) |

Data are expressed as n (% of patient). ANI= Analgesia Nociception Index; NRS = Numerical Rating scale. No significant difference between groups.

Intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index in bariatric surgery: a before-after study

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests. Only departmental funds were used for this study. No external funds were obtained.

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

| | Item No | Page | Recommendation |
|------------------------------|---------|------|---|
| Title and abstract | 1 | 1-2 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract |
| | | 1-2 | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found |
| Introduction | | | |
| Background/rationale | 2 | 3-4 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported |
| Objectives | 3 | 4 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses |
| Methods | | | |
| Study design | 4 | 5 | Present key elements of study design early in the paper |
| Setting | 5 | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection |
| Participants | 6 | 5 | (a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up |
| | | NA | (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed |
| Variables | 7 | 6 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable |
| Data sources/ measurement | 8* | 6 | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group |
| Bias | 9 | - | Describe any efforts to address potential sources of bias |
| Study size | 10 | 6 | Explain how the study size was arrived at |
| Quantitative variables | 11 | 6 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why |
| Statistical methods | 12 | 7 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding |
| | | 7 | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions |
| | | - | (c) Explain how missing data were addressed |
| | | NA | (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed |
| | | - | (e) Describe any sensitivity analyses |
| Results | | | |
| Participants | 13* | 8 | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed |
| | | - | (b) Give reasons for non-participation at each stage |
| | | - | (c) Consider use of a flow diagram |
| Descriptive data | 14* | 8 | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders |
| | | - | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest |
| | | NA | (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) |

| | | | |
|--------------------------|-----|-------------------|--|
| Outcome data | 15* | 8-9 | <i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time |
| | | NA | <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure |
| | | NA | <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures |
| Main results | 16 | 8-9 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included |
| | | 8-9 | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized |
| | | NA | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period |
| Other analyses | 17 | 8 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses |
| Discussion | | | |
| Key results | 18 | 10 | Summarise key results with reference to study objectives |
| Limitations | 19 | 12 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias |
| Interpretation | 20 | 10-13 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence |
| Generalisability | 21 | 14 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results |
| Other information | | | |
| Funding | 22 | Title page | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based |

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

Intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index in bariatric surgery: a before-after study

ETHICAL STATEMENTS

This single-center, observational, before-after study was approved by the Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III, Bordeaux, France, protocol n° DC 2015/112).

Discussion

Les principaux résultats de notre étude sont qu'une stratégie anesthésique guidée par le monitoring ANI au cours d'une chirurgie bariatrique sur sujet obèse, comparée à une stratégie sans monitoring de l'analgésie, (i) permet de réduire la consommation peropératoire en opioïde, (ii) entraîne une réduction de consommation peropératoire en morphinique plus prononcée chez les patients bénéficiant d'un bypass gastrique, comparée aux autres chirurgies bariatriques, et, (iii) ne modifie pas les scores de douleurs dans les 24 premières heures post-opératoires ni l'incidence des effets secondaires en SSPI.

Parmi les différents systèmes de monitoring, l'ANI fourni par le moniteur MDoloris® est basé sur le principe de variabilité respiratoire de la fréquence cardiaque. Il est le reflet de la balance qu'il existe entre les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. La performance clinique du monitoring par ANI a été évaluée au cours des dernières années sur des patients éveillés et sur des patients inconscients sous anesthésie générale.

Sur les patients éveillés, la littérature montre des résultats contradictoires. Une étude réalisée sur des parturientes en travail montre une bonne corrélation entre ANI et score de douleur avant pose d'analgésie péridurale (62). En revanche, des études réalisées sur volontaires sains suggèrent que l'ANI n'est pas un paramètre spécifique de la douleur et qu'il est influencé par l'émotion et le stress (63–65). Deux études réalisées en SSPI se sont intéressées à l'évaluation de la douleur post-opératoire. La première, réalisée sur 200 patients, montrait une bonne corrélation entre ANI et score de douleur ainsi qu'une bonne performance à la détection de la douleur en SSPI (66), alors que la seconde, réalisée sur 120 patients, ne retrouvait pas ces résultats (58). On peut penser que la raison pour laquelle les résultats ne sont pas reproductibles est que d'autres paramètres mettant en jeu le système sympathique

tels que l'anxiété et le stress ont pu affecter les chiffres de l'ANI. Une évaluation de l'anxiété post-opératoire aurait été intéressante dans ces deux études.

A côté de ces études sur patients éveillés, plusieurs études ont rapporté la fiabilité du paramètre ANI et sa capacité à détecter un stimulus nociceptif au cours d'une anesthésie générale. En 2013, Gruenewald publiait un travail réalisé sur 25 patients bénéficiant d'une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) de propofol, ajusté pour obtenir un BIS entre 30 et 60, et de rémifentanil (54). Un masque laryngé était inséré. Le rémifentanil était augmenté par palier de concentration au site-effet ($C_{e_{\text{rémi}}} = 0, 2 \text{ et } 4 \text{ ng/ml}$). A chaque palier, une stimulation téτανique était appliquée. Les paramètres hémodynamiques, fréquence cardiaque (FC), pression artérielle moyenne (PAM) et les indices BIS et ANI étaient obtenus avant et après insertion du masque laryngé et après chaque stimulation téτανique. A chaque stimulation, les auteurs enregistraient une diminution significative du paramètre ANI ($p < 0,05$) alors que le BIS, la FC et la PAM ne variaient pas. La diminution médiane de l'ANI était moins importante pour une $C_{e_{\text{rémi}}}$ de 4ng/ml que pour des concentrations des $C_{e_{\text{rémi}}}$ de 0 ou 2 ng/ml. Les auteurs concluaient que l'ANI permettait une surveillance continue de la stimulation pendant l'anesthésie intraveineuse associant propofol et rémifentanil et que cela permettait d'améliorer la détection d'une balance nociception-antinociception inadéquate. Des résultats similaires avaient été observés en anesthésie pédiatrique sur 12 enfants opérés d'une chirurgie de l'oreille moyenne sous desflurane et rémifentanil (53). Une autre étude réalisée en anesthésie pédiatrique évaluait la performance de l'ANI à prédire un échec de l'anesthésie locorégionale chez des enfants anesthésiés par sévoflurane (67). Les auteurs concluaient que l'ANI pouvait être utile pour détecter un échec d'anesthésie locorégionale. L'ANI a également été évalué en chirurgie digestive sous coelioscopie. Les auteurs montraient que l'ANI était plus performant que les paramètres hémodynamiques FC et PAS à détecter une stimulation douloureuse – notamment lors de l'insufflation du pneumopéritoine

– et que les épisodes de réactivité hémodynamique étaient accompagnés de modifications significatives de l'ANI. Cette performance de l'ANI à détecter une réactivité hémodynamique a été confirmée par d'autres études (56,57). Une étude pilote australienne a été conduite chez 30 patients opérés sous une anesthésie associant sevoflurane et fentanyl (68). L'ANI diminuait de manière significative après intubation ou insertion du masque laryngé et lors de l'incision cutanée et, à l'inverse, augmentait après administration de fentanyl. Enfin, Logier et al. se sont intéressés à l'intérêt de l'ANI lors de poussées hypertensives pour distinguer celles qui étaient en lien avec un excès de nociception de celles liées à d'autres étiologies au cours de chirurgie orthopédique sous garrot chez 17 patients anesthésiés par AIVOC de propofol et injections de bolus de sufentanil (69). Les patients étaient classés en deux groupes en fonction du paramètre ANI lors de l'épisode hypertensif ; le groupe 1 correspondait aux patients présentant un indice ANI inférieur à 60, et le groupe 2, un indice ANI supérieur à 60. Lors d'une poussée hypertensive, les patients recevaient un bolus de sufentanil. Huit épisodes hypertensifs avaient été notés dans le groupe 1 contre 11 dans le groupe 2. Dans le groupe 1, les injections de sufentanil avaient été suffisantes pour normaliser la pression artérielle et on observait, en parallèle, une augmentation significative de l'ANI ; alors que, dans le groupe 2, les injections de sufentanil s'étaient révélées inefficaces pour corriger l'hypertension artérielle, et une injection d'antihypertenseur avait été nécessaire. L'ANI semble être un outil intéressant pour guider l'anesthésiste à adapter au mieux les doses de morphiniques aux besoins des patients.

Dans notre étude, nous avons démontré que l'utilisation d'un protocole de titration d'agent morphinique guidé par l'ANI permettait une réduction de la consommation de sufentanil au cours d'une chirurgie bariatrique. Dans le groupe ANI+, la consommation de sufentanil horaire était de $0.15 \pm 0.05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ alors qu'elle était de $0.17 \pm 0.05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ dans le

groupe ANI- ; cette différence était statistiquement significative ($P=0.038$). Dans le groupe ANI+, l'administration d'agents opioïdes était protocolisée sur le paramètre ANI : après l'induction anesthésique, on administrait 5 μ g de sufentanil lorsque le paramètre ANI était inférieur à 50, et 10 μ g lorsqu'il était inférieur à 30. Dans le groupe ANI- les réinjections de sufentanil étaient libres. Ce type de protocole avait déjà été utilisé dans une étude randomisée qui s'intéressait à la capacité d'un protocole anesthésique basé sur l'ANI à réduire les scores de douleur post-opératoire immédiats au décours de cholécystectomie (59). Dans cette étude australienne, les patients du groupe interventionnel, qui bénéficiaient d'un monitoring par ANI, recevaient 3mg de morphine (ou une dose équivalente de fentanyl pour les patients intolérants à la morphine) lorsque l'ANI était inférieur à 50, et 5mg lorsque l'ANI était inférieur à 30. L'administration d'agent opioïde était libre dans le groupe contrôle. La consommation peropératoire moyenne d'agents opioïdes n'était pas différente entre les deux groupes : 12,4 mg d'équivalent morphine dans le groupe interventionnel contre 12 mg dans le groupe contrôle, mais le pourcentage de temps passé avec un ANI < 50 était équivalent dans les deux groupes (30,2% dans le groupe interventionnel et 31% dans le groupe contrôle) ; ce qui montre que l'objectif d'ANI cible dans le groupe interventionnel n'a pas été atteint dans au moins 30 % des cas, ce pour quoi les auteurs ne donnent pas d'explications. On peut cependant noter que les agents morphiniques utilisés, la morphine et le fentanyl, présentent tous deux des profils pharmacocinétiques lents, ce qui peut expliquer la faible compliance au protocole retrouvée dans cette étude. Par ailleurs, une étude pilote a récemment rapporté l'utilisation d'une boucle fermée pour l'administration automatisée de rémifentanil asservie à l'ANI chez 4 patients bénéficiant d'une arthroplastie de hanche sous anesthésie générale (61). L'hypnose était assurée par sévoflurane, et l'analgésie était effectuée par rémifentanil en perfusion continue, dont le débit d'administration était asservi pour obtenir un ANI compris entre 50 et 70. Les auteurs retrouvaient une bonne faisabilité avec un maintien de l'ANI dans

la cible, ainsi qu'une bonne stabilité hémodynamique. Les doses de rémifentanil utilisées étaient relativement faibles (doses totales moyennes $1,286 \pm 0,111$ mg de rémifentanil pour une durée moyenne de chirurgie 133 ± 27 minutes). Récemment, l'équipe de Daccache à Caen, a étudié la faisabilité et la sécurité d'un protocole d'administration de rémifentanil basé sur l'index ANI au cours de chirurgie vasculaire sur 180 patients (60). Le rémifentanil était administré en AIVOC et les concentrations au site-effet étaient augmentées ou diminuées par palier de $0,2 \text{ ng.ml}^{-1}$ chaque minute, dans le but d'obtenir un indice ANI compris entre 50 et 70. Les auteurs rapportaient une bonne faisabilité et sécurité d'emploi de l'ANI dans cette situation, ainsi que l'utilisation de faibles doses de rémifentanil pour de telles chirurgies (doses médianes : $0,042 [0,040-0,044] \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$). Ces différentes études suggèrent que la titration d'agent morphinique sur un objectif d'ANI est pertinente et qu'elle pourrait permettre une réduction des doses de morphiniques en peropératoire.

Dans notre étude, la réduction de consommation horaire en sufentanil était plus marquée dans le sous-groupe de patients bénéficiant d'une chirurgie pour Bypass gastrique. Cette chirurgie présente comme particularité, par rapport aux interventions pour ablation d'anneau gastrique ou de sleeve-gastrectomie, d'être plus longue et de compter de plus longues périodes avec peu de stimuli nociceptifs (réalisation des sutures digestives). Il est possible que ce résultat reflète une pratique de réinjection systématique non adaptée à ces temps opératoires peu douloureux. L'utilisation de l'ANI permet de mettre en évidence ces périodes à faibles stimulations nociceptives où l'administration de morphinique n'est pas nécessaire et de réduire leur administration. Ce bénéfice paraît d'autant plus important que la chirurgie est longue et les périodes à faible stimulation nociceptive fréquentes.

Cependant, l'épargne morphinique permise par le monitoring ANI ne s'accompagne pas d'une réduction des effets secondaires ni d'une modification des scores de douleur dans les 24 premières heures post-opératoires dans notre étude. De plus, davantage de patients dans le groupe ANI+, comparé au groupe ANI-, ont nécessité une titration morphinique en SSPI, bien que cette différence ne fût pas statistiquement significative. Ceci peut être expliqué par l'absence de protocole d'analgésie post-opératoire standardisé : dans le groupe ANI-, 3 patients avaient bénéficié d'une administration de morphine en peropératoire, juste avant la fin de la procédure chirurgicale, contre aucune dans le groupe ANI +. De plus, dans le groupe ANI+, parmi les 13 patients ayant bénéficié d'une titration morphinique en SSPI, 9 d'entre eux, soit environ 70%, n'avaient pas reçu d'AINS en peropératoire alors que parmi les 17 patients n'ayant pas nécessité de titration morphinique en SSPI, 12 patients soit environ 70% en avaient reçu. De même, les 6 patients du groupe ANI- qui avaient reçu une titration en SSPI n'avaient pas reçu d'AINS en peropératoire, alors que, parmi les 24 patients n'en ayant pas reçu, 12, soit la moitié, avaient bénéficié d'une injection d'AINS en peropératoire. Les AINS étant reconnus pour être de puissants analgésiques, cette administration non standardisée peut masquer un possible effet protecteur de l'utilisation de l'ANI sur la douleur post-opératoire et la nécessité de titration de morphine en SSPI. D'ailleurs, la réactualisation de la recommandation sur la douleur post-opératoire, publiée par la SFAR en 2016, nous incite à l'utilisation d'AINS lorsque la morphine est utilisée en l'absence de contre-indication (recommandation Grade 1+, Accord fort) (70).

A notre connaissance, il n'existe que peu d'études utilisant le monitoring ANI en peropératoire qui se soient intéressées aux scores de douleur post-opératoire. Comme nous l'avons vu, l'étude randomisée de Szental s'était intéressée à l'aptitude d'un protocole anesthésique basé sur l'ANI à diminuer la douleur post-opératoire immédiate au décours de cholécystectomie chez 120 patients (59). Elle n'a pas montré de réduction des scores de

douleur en SSPI dans le groupe monitoré par l'ANI, mais on a vu que l'ANI et les doses de morphiniques n'étaient pas différentes entre dans les deux groupes. L'étude de Daccache, qui s'intéressait à la faisabilité d'un protocole analgésique peropératoire basé sur l'ANI en chirurgie vasculaire chez 180 patients, retrouvait des scores de douleur relativement faibles pour ce type de chirurgie (l'échelle numérique simple ou ENS médian était de 2[2-3]) et un faible recours aux antalgiques morphiniques dans les 24 premières heures post-opératoires (consommation morphinique post-opératoire allant de 0 à 34% selon le type de procédure chirurgicale) (60). Dans une étude récente, réalisée sur 30 patients, on retrouvait une variation inverse de l'ANI peropératoire et des scores de douleur post-opératoires dans la première heure suivant une chirurgie rachidienne, même s'il ne s'agissait pas là du critère de jugement principal. Ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études.

D'autre part, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une diminution des effets indésirables en SSPI malgré l'épargne morphinique obtenue en peropératoire dans le groupe ANI+. Huit patients dans chaque groupe, soit 27% de l'effectif total, ont présenté des nausées et vomissements post-opératoires. Ces résultats sont cohérents avec ce que l'on retrouve dans la littérature (71). Ce critère n'étant pas notre critère de jugement principal, le calcul d'effectif de notre étude n'a pas été effectué pour mettre en évidence cette différence. Ce faible effectif est possiblement responsable d'un manque de puissance expliquant ce résultat. Un seul épisode de détresse respiratoire nécessitant une intervention s'est produit dans le groupe ANI-, et aucun n'a été recensé dans le groupe ANI+. L'incidence des détresses respiratoires aiguës en post-opératoire est difficile à évaluer dans la littérature du fait de la grande hétérogénéité de leurs définitions selon les études épidémiologiques, et en raison de nombreux biais méthodologiques. Elle serait estimée entre 1,3 et 6,9% selon les études. De même, l'incidence dans la population de sujets obèses est difficile à estimer (72–74). Il est

important de noter que la prévalence de SAOS dans notre population était de 28%, ce qui est relativement faible par rapport aux données fournies par la littérature (10). Cela peut expliquer, en partie, la faible incidence de détresse respiratoire aigüe observée dans notre étude.

Notre étude présente certaines limites qui demandent à être prises en compte pour juger de sa pertinence clinique.

Nous avons choisi de réaliser une étude de type « avant-après » puisque nous voulions comparer une stratégie anesthésique basée sur l'ANI à notre pratique anesthésique habituelle avant son introduction dans le service. Nous retrouvons dans ce travail, les limites méthodologiques inhérentes à ce type d'étude (absence de randomisation, absence d'aveugle, possible effet-temps...). Il s'agissait de la première étude réalisée dans notre bloc opératoire sur le monitoring anesthésique par ANI. Cette étude peut servir de support à une prochaine étude de plus haute qualité méthodologique et de plus grande ampleur.

Dans notre étude, nous avons utilisé le sufentanil puisqu'il s'agissait de l'agent morphinique habituellement utilisé par notre équipe pour ce type de chirurgie. Le design de l'étude imposait d'utiliser le même morphinique pour les parties « avant » et « après » afin de les rendre les plus comparables possibles. Or, le rémifentanil comporte des avantages pharmacologiques, notamment une demi-vie d'élimination courte et une clairance élevée et donc un risque d'accumulation moindre. Ces propriétés, particulièrement intéressantes chez l'obèse, en font la molécule de choix pour beaucoup d'équipes.

Les doses d'induction du sufentanil étaient laissées à la discrétion de l'anesthésiste. Ce choix était, là encore, imposé par le design de l'étude. Etant donné que la dose d'induction n'était pas standardisée dans la partie rétrospective, nous ne l'avons pas protocolisée pour la partie

prospective. Pour les mêmes raisons, la prescription analgésique post-opératoire n'était pas protocolisée, notamment l'utilisation d'AINS.

D'autre part, il peut exister un biais de confusion lié à « l'effet-temps ». Notre étude s'est déroulée sur 33 mois. L'évolution des pratiques professionnelles, dans le domaine de l'analgésie périopératoire, liée aux différentes publications scientifiques et aux recommandations des sociétés savantes, a pu impacter la prise en charge anesthésique et analgésique des patients obèses.

Dans cette étude « avant-après », les données de la première partie ont été recueillies de manière rétrospective. Force a été de constater qu'il existait un certain nombre de données manquantes, notamment en SSPI. Ainsi, il n'a pas été possible de comparer de manière fiable les scores de douleurs en SSPI, ni le délai d'extubation entre les deux groupes.

Enfin, notre étude monocentrique portait sur un effectif relativement faible. Des études portant sur de plus grands effectifs seraient les bienvenues pour confirmer nos résultats.

Le monitoring peranesthésique s'est largement développé au cours des trois dernières décennies. La réduction des complications périopératoires est très probablement liée à l'obligation légale d'un monitoring minimal. Les progrès dans la technologie biomédicale ont permis le développement du monitoring de paramètres physiologiques très variés. De très nombreuses publications ont été consacrées au monitoring de la profondeur de l'anesthésie et de la curarisation ; ces outils font aujourd'hui partie de la pratique courante. Les différents moniteurs de l'analgésie, récemment mis sur le marché, commencent à entrer dans nos blocs opératoires mais ne sont pas encore utilisés de manière routinière. Pour cause, l'absence de grands essais randomisés montrant la supériorité d'une stratégie anesthésique guidée par le monitoring peropératoire de l'analgésie par rapport à une stratégie anesthésique classique. La

Société Française d'Anesthésie Réanimation, lors de sa dernière réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire parue en 2016, accorde un paragraphe sur le monitoring de l'analgésie post-opératoire dans lequel elle indique que l'ANI permet une évaluation correcte de la balance analgésie-nociception sous anesthésie générale (70). Par contre, elle nous rappelle qu'en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'affirmer que le monitoring peropératoire de l'analgésie permette de diminuer la douleur post-opératoire ni la consommation d'opioïdes post-opératoire. C'est pourtant tout l'enjeu d'une telle stratégie.

Le monitoring de l'analgésie trouve son intérêt pour les chirurgies prolongées ou chez les patients sélectionnés chez qui l'on souhaite éviter à tout prix un sous ou surdosage en agents opioïdes : les patients les plus fragiles chez qui on veut assurer une bonne stabilité hémodynamique tout au long de l'intervention, les patients à risque respiratoire, les patients douloureux chroniques, les patients à risque de douleur chronique post-chirurgicale, les patients opérés d'une chirurgie carcinologique. Le monitoring de l'analgésie dans la population de sujets obèses est judicieux du fait de la morbidité respiratoire accrue et de leurs spécificités pharmacologiques.

Notre étude démontre que l'utilisation de l'ANI permet une épargne morphinique chez le sujet obèse au cours de la chirurgie bariatrique. Ces résultats doivent être confirmés par des études de plus haute qualité méthodologique et portant sur un effectif de patients plus important.

Chez les patients éveillés, les quelques études publiées à ce jour ne nous permettent pas de guider l'administration d'agents antalgiques sur les scores de l'ANI. Ces études sont méthodologiquement discutables et la généralisation des résultats difficile. La comparaison

des scores d'ANI avec les scores de douleurs post-opératoires, les échelles d'auto et hétéro-évaluation, les échelles comportementales et les scores d'anxiété, serait extrêmement intéressante, et notamment chez des patients éveillés non communicants.

Au cours des dernières années, on a vu émerger un intérêt particulier pour le concept d'anesthésie en boucle fermée, calqué sur le pilotage automatique mis au point en aéronautique dans le but de réduire la charge de travail et les erreurs « humaines ». La majorité des études cliniques a été consacrée à l'administration du propofol asservie au BIS (71,72). Ces études ont montré une bonne faisabilité de l'administration automatisée d'agents hypnotiques ainsi que de bons résultats en terme de stabilité hémodynamique. L'idée d'associer une boucle fermée pour la délivrance d'un agent analgésique asservie à l'ANI à une boucle fermée pour l'administration d'hypnotique guidée par le BIS est extrêmement séduisante. A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude pilote réalisée sur un faible effectif de patients mais qui rapporte des résultats encourageants (61). Ces résultats demandent bien sûr à être confirmés par d'autres publications mais l'ANI paraît être un outil prometteur pour l'anesthésie à boucle fermée.

Enfin, les sociétés savantes d'anesthésie encouragent de plus en plus l'approche multimodale de l'analgésie dans le but d'obtenir une épargne morphinique (35). Plusieurs équipes pratiquent aujourd'hui l'analgésie peropératoire sans morphinique ou « Opioid Free Anesthesia ». Peu d'études sont disponibles pour pouvoir supporter son application. Les équipes qui les pratiquent rapportent une très bonne faisabilité et une grande satisfaction, notamment en chirurgie bariatrique (73). Cette pratique reste à l'heure actuelle très débattue et sa pertinence clinique reste à évaluer au travers d'études où l'emploi de l'ANI pourrait s'avérer judicieux.

Conclusion

L'utilisation du monitoring par ANI permet de réduire significativement les doses de sufentanil en peropératoire de chirurgie bariatrique sans augmenter les scores de douleur dans les 24 premières heures post-opératoires. Cependant, l'effet d'épargne morphinique que nous avons observé dans notre étude ne semble pas s'accompagner d'une réduction des effets secondaires.

Nos résultats peuvent encourager l'utilisation du monitoring ANI au cours de la chirurgie bariatrique, mais aussi au cours de toute autre chirurgie réalisée sur patient obèse.

Références

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-81.
2. INSERM. ObÉpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Paris: Inserm/Kantar Health/Roche 2012 [Internet]. Disponible sur <http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>
3. Schaaf C, Iannelli A, Gugenheim J. État actuel de la chirurgie bariatrique en France. *E-Mém Académie Natl Chir* 2015; 14: 104-7.
4. Obésité : prise en charge chirurgicale de l'adulte 2009 [Internet]. Disponible sur <https://www.has-sante.fr>.
5. Eichenberger A-S, Proietti S, Wicky S, Frascarolo P, Suter M, Spahn DR, et al. Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth Analg* 2002; 95: 1788-1792.
6. Alvarez A.O. Morbid Obesity. Peri-operative management. 2nd Ed. Cambridge University Press 2010. ISBN 97800511676307.
7. Hodgson LE, Murphy PB, Hart N. Respiratory management of the obese patient undergoing surgery. *J Thorac Dis* 2015; 7: 943-52.
8. Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Sullivan JT, Prystowsky J. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2008; 107: 138-43.
9. Hans GA, Lauwick S, Kaba A, Brichant J-F, Joris JL. Postoperative respiratory problems in morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiol* 2009; 60: 169-75.
10. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 676-83.
11. Isono S, Sha M, Suzukawa M, Sho Y, Ohmura A, Kudo Y, et al. Preoperative nocturnal desaturations as a risk factor for late postoperative nocturnal desaturations. *Br J Anaesth* 1998; 80: 602-5.
12. Benumof JL. Obesity, sleep apnea, the airway and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 21-30.
13. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern* 1994; 154: 1705-11.

14. Hai F, Porhomayon J, Vermont L, Frydrych L, Jaoude P, El-Solh AA. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2014; 26: 591-600.
15. Opperer M, Cozowicz C, Bugada D, Mokhlesi B, Kaw R, Auckley D, et al. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Perioperative Outcome? A Qualitative Systematic Review for the Society of Anesthesia and Sleep Medicine Task Force on Preoperative Preparation of Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Anesth Analg* 2016; 122: 1321-34.
16. Chung SA, Yuan H, Chung F. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008; 107: 1543-63.
17. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2015; 122: 659-65.
18. Taylor S, Kirton OC, Staff I, Kozol RA. Postoperative day one: a high risk period for respiratory events. *Am J Surg* 2005; 190: 752-6.
19. Bluth T, Pelosi P, de Abreu MG. The obese patient undergoing nonbariatric surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016; 29: 421-9.
20. Alvarez A, Singh PM, Sinha AC. Postoperative analgesia in morbid obesity. *Obes Surg* 2014; 24: 652-9.
21. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet* 1993; 25: 103-14.
22. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth* 2005; 17: 134-45.
23. Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991; 73: 790-3.
24. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron J-C, Le Moing J-P, Raucoules-Aimé M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003; 98: 65-73.
25. Catley DM et al. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985; 63: 20-8.
26. Farney RJ, Walker JM, Cloward TV, Rhondeau S. Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest* 2003; 123: 632-9.
27. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570-87.
28. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; 112: 991-1004.

29. Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain* 2013; 17: 562-70.
30. Steyaert A, De Kock M. Chronic postsurgical pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 584-8.
31. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med* 2006; 20: s9-15.
32. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996; 82: 492-7.
33. Finley MJ, Happel CM, Kaminsky DE, Rogers TJ. Opioid and nociceptin receptors regulate cytokine and cytokine receptor expression. *Cell Immunol* 2008; 252: 146-54.
34. Forget P, Tombal B, Scholtès J-L, Nzimbala J, Meulders C, Legrand C, et al. Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 830-5.
35. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2008; 27: 1035-41.
36. Thorell A, MacCormick AD, Awad S, Reynolds N, Roulin D, Demartines N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2016; 40: 2065-83.
37. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:161-80.
38. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27: 235-47.
39. De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, et al. Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearb Med Inform* 2015;10: 95-101.
40. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003; 91: 347-52.
41. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. avr 2007; 98: 447-55.
42. Cividjian A, Martinez JY, Combourieu E, Precloux P, Beraud AM, Rochette Y, et al. Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: a retrospective analysis. *J Clin Monit Comput* 2007; 21: 91-101.
43. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN.

Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85 :164-71.

44. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg* 2007; 105: 1548-60.

45. Pagani M. Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 2000; 13: 341-6.

46. Baguley IJ, Heriseanu RE, Felmingham KL, Cameron ID. Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2006; 20: 437-44.

47. Freitas J, Puig J, Rocha AP, Lago P, Teixeira J, Carvalho MJ, et al. Heart rate variability in brain death. *Clin Auton Res* 1996; 6: 141-6.

48. Baillard C, Vivien B, Mansier P, Mangin L, Jasson S, Riou B, et al. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Crit Care Med* 2002; 30: 306-10.

49. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1: 4303-6.

50. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci Basic Clin* 2009; 147: 91-6.

51. Sesay M, Vignes JR, Stöckle M, Mehnen M, Boulard G, Maurette P. Spectral analysis of the ECG R-R interval permits early detection of vagal responses to neurosurgical stimuli. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 421-4.

52. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 1840-3.

53. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye M-L, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 149-55.

54. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013; 110: 1024-30.

55. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 289-94.

56. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain* 2014; 30: 1084-8.

57. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81: 288-97.
58. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2013; 111: 627-9.
59. Szentel JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2015; 114: 640-5.
60. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanyl administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. In Press 2016.
61. De jonckheere J, Delecroix M, Jeanne M, Keribedj A, Couturier N, Logier R. Automated analgesic drugs delivery guided by vagal tone evaluation: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 1952-5.
62. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, Al Moubarik M, Chazot T, Laloë PA, et al. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21: 146-51.
63. De Jonckheere J, Logier R, Jounwaz R, Vidal R, Jeanne M. From pain to stress evaluation using heart rate variability analysis: development of an evaluation platform. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2010; 2010: 3852-5.
64. De Jonckheere J, Rommel D, Nandrino JL, Jeanne M, Logier R. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012: 3432-5.
65. Jess G, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Meyer-Frießem CH. Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index: A randomised volunteer study. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 118-25.
66. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth* 2013; 111: 453-9.
67. Migeon A, Desgranges F-P, Chassard D, Blaise BJ, De Queiroz M, Stewart A, et al. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 1160-5.
68. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 74-9.

69. Logier R, De Jonckheere J, Delecroix M, Keribedj A, Jeanne M, Jounwaz R, et al. Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 3776-9.
70. Aubrun F et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Reanim* 2016 [Internet]. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.anrea.2016.09.006>.
71. Liu N, Chazot T, Trillat B, Pirracchio R, Law-Koune J-D, Barvais L, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 465-9.
72. Liu N, Chazot T, Trillat B, Dumont GA, Fischler M. Closed-loop titration of propofol guided by the bispectral index. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 850-4.
73. Mansour MA, Mahmoud AAA, Geddawy M. Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi J Anaesth* 2013; 7: 387-91.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

