

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 126

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la profondeur de l'anesthésie au cours des anesthésies
halogénées : comparaison du moniteur d'Index Bispectral
et du moniteur qCON

Présentée et soutenue publiquement
le 29 juin 2018

Par

Thomas GARAUD

Né le 14 janvier 1986 à Toulouse (31)

Dirigée par M. Le Docteur Morgan Le Guen, PA

Jury :

M. Le Professeur Jean-François Émile, PU Président

Mme Le Professeur Isabelle Bourgault-Villada, PU-PH

M. Le Professeur Philippe Charron, PU-PH

M. Le Professeur Marc Fischler, PU-PH

M. Le Docteur David Moszkowicz, PHU

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Jean-François Emile de me faire l'honneur de présider ce jury. Je tiens également à adresser mes remerciements au Professeur Isabelle Bourgault-Villada, au Professeur Philippe Charron et au Dr David Moszkowicz qui complètent ce jury.

Je remercie particulièrement le Professeur Marc Fischler de faire partie du jury. Vos qualités d'anti-procrastination et de pragmatisme seront une source d'inspiration pour le reste de ma carrière.

Je tiens à remercier les docteurs Morgan Le Guen, Thierry Chazot et Sofian Faiz pour m'avoir aidé à la réalisation de ce travail ; vos remarques et conseils ont été fort précieux.

Je remercie également l'ensemble des médecins, et tout particulièrement les anesthésistes, les réanimateurs et les chirurgiens qui ont jalonné ces 5 années d'internat, et qui m'ont transmis l'amour de la médecine.

Je tiens aussi à remercier tout le personnel paramédical hospitalier, qui sait à merveille s'adapter à des médecins en formation. Aides-soignantes et infirmières de réanimation, IADE, IBODE et secrétaires, vous avez été plus qu'importants dans mon quotidien.

Merci également aux nombreux professionnels que j'ai côtoyé, me guidant dans ce labyrinthe scientifique: Dr Westjohn, « thank you » pour m'avoir transmis vos connaissances en biologie comportementale. Pr Vasquez, merci pour avoir pris le temps de répondre à mes questions concernant les nanotechnologies (et la vie en général). Dr Costa, merci pour votre aide dans

le déchiffrement des biostatistiques et votre initiation à la philosophie des « big-datas ».

Je remercie mes parents et ma soeur Manon de m'avoir soutenu et accompagné tout au long de mes études: un soutien moral et matériel qui a largement contribué à ma réussite. Vous êtes une source d'inspiration au quotidien.

Bien évidemment, je remercie la bande des Fatchs, ceux qui ne m'ont pas quitté depuis le début, et qui ont été des repères tout au long de ma vie: Anto, celui chez qui j'ai vécu en cumulé la moitié de mes 20 premières années, toute cette histoire a commencé avec toi en mai 2005 dans la salle de jeu, quand tu disais vouloir aller en PCEM1 sans que je ne sache vraiment ce que ça voulait dire. Treize années plus tard, je crois avoir compris... Ronny, mon voisin, mon acolyte de collègue, lycée, basket, voyages, soirées Délichoc, et surtout, mon beatmaker: merci d'être égal à toi même, un modèle d'inflexibilité. Warren, le compétiteur-philosophe-beatboxer aux multiples facettes, mais dont la principale qualité est de rester un enfant. Avec tout ce que ça comprend.

Merci les types!

Merci aux autres manstres, tout aussi importants dans mon quotidien: merci à JB, sa présence à mes cotés depuis des années, et tout particulièrement depuis que je suis dans la capitale m'a permis une adaptation OKLM, et a fait de moi un « parisieng » accompli. Merci à Pierre, le plus grand, tantôt le phare dans la tempête, tantôt la tempête en personne, celui qui a redéfini le terme « courage » en ayant l'audace de partir en vacances avec moi en me disant: « tu décides de tout ». Merci à Yamine, le meilleur d'entre nous, le modèle de calme et de gentillesse, de travail et de déconne, de papa et d'ami, et d'adversaire FIFA. Merci également aux tyresses des types sus-cités.

Merci à Nathalie, co-auteur du « guide des bibliothèques toulousaines et parisiennes », qui depuis le lycée a calqué sa vie entière sur mes périodes de révision.

Merci à celles et ceux de la fac, qui sont devenus de vrais amis et qui ont rendu toutes ces années si belles: merci à Boubou le diplomate, qui, dans le calme, assure que le message passe et que l'amitié perdure. Ben C.?..... (il faudrait une thèse spéciale pour le décrire). Tata, ses crêpes, sa petite voix et son âme d'artiste. Ma petite Miarisoa et toutes ces années marquées par ton amitié généreuse, entière et indéfectible. Marine, ton rire, tes expressions inédites, tes clips de NRJ12 le matin à 7h, ta bonne humeur et ta présence quotidienne. Marion, ta détermination, ton assurance malgré le doute, ta générosité et ta performance dans le clip (qui hélas ne passera pas sur NRJ12). Fanny, (même remarque que pour Ben: une autre thèse pour toi, mais je laisse le boulot à Mathieu). Laure (a.k.a. the-fastest-flow-in-the-west), ta motivation exemplaire, ton sourire perpétuel, ton soutien (sans juger bien sûr), et ce bon vieux « coffee challenge », sans lequel nous ne serions probablement pas là aujourd'hui. Claire, tour à tour amie, secrétaire, co-interne, et mégaphone: toujours un plaisir de travailler avec toi! Rémi, co-externe « modèle » et ami de folie, devenu un autre genre de modèle depuis ce jour d'avril 2015, ta volonté et ton humilité sont impressionnantes, au moins autant que ta connerie. Raf, qui entre ses séances à la salle de muscu et chez le barbier, trouve toujours le temps pour une petite blague ou une petite attention. Ben E. et Chocho, ambienceurs de soirées et/ou révisions, aussi efficace dans les deux situations, beatmakers occasionnels et grands amateurs de saut à ski. Fofie, mon binôme de P1 et coloc par procuration: si le Titanic était fait du même métal que toi, les passagers seraient arrivés à bon port avec un Mojito à la main, chargé en glace pilée. Enfin, merci à Lucie G., dernière du paragraphe mais première chronologiquement, qui me gardait toujours une petite place lorsque j'arrivais un peu en retard au lycée.

Merci également aux cointernes: Jean-Marc et Geoffroy, ceux du début qui m'ont appris les codes de l'AP-HP, qui m'ont informé qu'il n'y avait pas de « s » à la fin du mot « moins », et qui au final étaient jaloux de cet accent. Tous ceux que j'ai eu le plaisir de croiser par la suite, pendant 6 mois ou plus: Margot, Thomas, Mathieu, Benji & Marie, Mme Sarfati, Paul, Fanny, Mimi, Clem, Sindia, Tommy, Arnaud, Clément « phase », etc ...

Merci à Gilou « claro-que-sí », Herry le plongeur, Max le cintre, JS mon interne préféré, les cousins et la famille en général...

Merci aux gens d'Apple, qui restent ouvert le weekend quand l'ordinateur lâche à J-3 de la date butoir.

Merci à Adia, Roberto, Jimmy, Yannick, le père Romario, Youyou, Brice H., Bruno et tous les autres qui m'ont permis d'avoir tant d'histoires à raconter.

Merci également à tous ceux que j'ai oublié.

Merci à Jules, qui réussit l'exploit d'embellir mes journées tout en raccourcissant mes nuits et celles de sa maman.

Enfin, merci à toi Eléonore. Je n'ai ni le temps ni la place pour te faire des remerciements à la mesure de ce que tu mérites, mais sache que le fait de passer le reste de ma vie à tes côtés me remplit de bonheur et de sérénité.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 9 |
| MATÉRIEL ET METHODES | 10 |
| 1. TYPE D'ETUDE | 10 |
| 2. POPULATION ETUDIÉE | 10 |
| 2.1. Critères d'inclusion | 10 |
| 2.2. Critères de non-inclusion | 11 |
| 3. DESCRIPTION DU PROTOCOLE | 11 |
| 3.1. Visite d'inclusion | 11 |
| 3.2. Au bloc opératoire | 11 |
| 3.3. Distinction soins courants - recherche | 12 |
| 3.4. Traitements administrés | 13 |
| 4. OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE | 13 |
| 5. STATISTIQUES | 14 |
| RÉSULTATS | 15 |
| 1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION | 15 |
| 2. DONNÉES INDIVIDUELLES DES PATIENTS AYANT AU MOINS DEUX HEURES D'ENREGISTREMENT | 17 |
| 2.1. BIS/qCON | 17 |
| 2.2. Apport de l'indice qNOX | 19 |
| DISCUSSION | 21 |
| 1. RAPPEL DES RÉSULTATS | 21 |
| 2. LE MONITORAGE DE LA SEDATION | 22 |
| 2.1. L'index bispectral | 22 |
| 2.1.1. Le calcul de l'indice | 22 |
| 2.1.2. Incidence de l'utilisation du BIS sur l'administration des agents hypnotiques | 24 |
| 2.1.3. Risques d'une anesthésie trop légère | 25 |
| 2.1.4. Risques d'une anesthésie trop profonde | 26 |
| 2.2. Entropie SE | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3. Neurosense | 28 |
| 3. LE MONITORAGE DE L'ANALGESIE | 28 |
| 3.1. Balance NAN et tonus sympathique | 29 |
| 3.1.1. Le diamètre pupillaire..... | 30 |
| 3.1.2. L'ANI | 31 |
| 3.2. Balance NAN et monitoring EEG | 32 |
| 3.2.1. Entropie RE | 32 |
| 3.2.2. BIS | 33 |
| 3.3. Synthèse | 33 |
| 4. qCON ET qNOX | 34 |
| 5. LES LIMITES DE L'ETUDE | 36 |
| CONCLUSION | 38 |
| ANNEXES | 39 |
| BIBLIOGRAPHIE | 42 |

ABREVIATIONS

AIVOC: anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration

ANI: Analgesia Nociception Index

ASA: American Society of Anesthesiologists

BIS: index bispectral

DC: débit cardiaque

ECG: électro-cardiogramme

EEG: électro-encéphalogramme

FC: fréquence cardiaque

Hz: Hertz

NAN: nociception-antinociception

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

RE: Response Entropy

SE: State Entropy

SNA: système nerveux autonome

SSPI: salle de surveillance post-interventionnelle

VES: volume d'éjection systolique

INTRODUCTION

Depuis les années 90, plusieurs moniteurs de la profondeur de l'anesthésie ont été proposés pour mesurer « l'effet » des agents hypnotiques et venir compléter les stratégies basées sur les connaissances pharmacodynamiques qui tiennent peu compte des variabilités inter-individuelles. En 2006, l'ASA (American Society of Anesthesiologists) ne recommandait pas l'utilisation systématique d'un monitoring de l'activité cérébrale [1]. En 2009, une Recommandation Formalisée d'Experts de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation avançait que les moniteurs de profondeur d'anesthésie peuvent permettre de détecter un sous- ou un sur-dosage anesthésique, notamment lorsque les signes cliniques sont modifiés par la myorelaxation, des traitements comme les bêta-bloquants, certaines comorbidités, l'association d'une anesthésie loco-régionale à une anesthésie générale ou encore une instabilité hémodynamique.

Au premier rang des moniteurs de la fonction cérébrale, l'index bispectral (BIS®, Aspect, USA ; Covidien, USA) a popularisé la technique et a suscité de nombreuses études, dont plusieurs méta-analyses [2-4]. Le BIS est le reflet de la composante hypnotique de l'anesthésie et il est recommandé de maintenir sa valeur entre 40 et 60 pour avoir une profondeur d'anesthésie satisfaisante.

Plusieurs autres dispositifs reposant comme le BIS sur l'EEG ont été proposés, mais ils n'ont pas apporté de progrès significatifs, et sont peu utilisés. L'Entropie® (Datex GE, USA) [5], le Narcotrend® (Narcotrend-Gruppe, Allemagne) [6, 7], et le Neurosense® (NeuroWave Systems Inc., USA) [8] en sont quelques exemples.

Les concepteurs d'un nouvel appareil d'évaluation de la profondeur de l'anesthésie, le qCON® (Quantium Medical S.L, Espagne), avancent que leur appareil peut monitorer à la fois la profondeur de l'anesthésie et la balance nociception-antinociception (NAN). Cet appareil donne donc deux indices, dérivés d'un signal EEG recueilli à partir de la même électrode frontale.

L'indice qCON est présenté comme le reflet de la composante hypnotique; l'indice qNOX est sensé nous renseigner sur la balance NAN. Ces deux indices ont des valeurs comprises entre 0 et 100 avec une recommandation de maintenir l'indice qCON entre 40 et 60 comme pour le BIS.

Le but de cette étude a été de comparer le pouvoir de discrimination de ces deux dispositifs dans leur capacité à détecter les périodes d'anesthésie insuffisamment ou trop profonde durant la période d'entretien d'une anesthésie balancée comprenant un agent halogéné, le BIS étant considéré comme la référence. Par ailleurs, nous avons cherché à analyser l'évolution de l'indice qNOX en cherchant à répondre à la question suivante : la valeur de l'indice qNOX peut-il expliquer une différence entre BIS et qCON ?

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude observationnelle, monocentrique, ouverte qui a obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes Île-de-France VIII (Mme LECLERC vice-présidente, référence 160961, 29 septembre 2016), et publiée sur le site clinicaltrials.gov sous le N° NCT03359512.

Le recrutement et le suivi des patients ont été réalisés par les médecins du Service d'Anesthésie de l'Hôpital Foch.

2. POPULATION ÉTUDIÉE

2.1 Critères d'inclusion

- patients âgés de plus de 18 ans ;
- patients devant bénéficier d'une anesthésie générale comprenant un entretien par du sévoflurane ;
- patients ayant donné leur consentement écrit ;

- patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou bénéficiant d'un tel régime, hors Aide Médicale d'Etat.

2.2 Critères de non-inclusion

- femmes enceintes ou allaitantes ;
- patients ayant une limite d'utilisation du moniteur BIS ou qCON (neurochirurgie);
- patients ayant une contre-indication au propofol et/ou à l'administration de sévoflurane.

3. DESCRIPTION DU PROTOCOLE

3.1 Visite d'inclusion

Après information et recueil du consentement écrit, les patients ont été inclus par un médecin investigateur lors de leur consultation pré-anesthésique ou lors d'une visite précédant l'anesthésie.

3.2 Au bloc opératoire

La prise en charge médicale du patient pour son intervention n'a pas été modifiée par sa participation au protocole. La prise en charge de l'analgésie post-opératoire s'est faite conformément aux pratiques habituelles, y compris la réalisation de procédures loco-régionales si le patient pouvait en bénéficier. Pour la conduite de l'anesthésie, le médecin anesthésiste-réanimateur a disposé des informations émanant de la surveillance standard, hémodynamique et ventilatoire, en plus des informations apportées par le BIS.

Les patients ont bénéficié d'un monitoring usuel : fréquence cardiaque, électrocardiogramme, oxymétrie de pouls, pression artérielle non invasive ou invasive, monitoring de la curarisation, capnographie, fraction inspiratoire d'oxygène, index bispectral (module B850, GE, USA).

L'induction de l'anesthésie était assurée par l'administration de propofol et de rémifentanil ou de sufentanil ; un myorelaxant été utilisé pour l'intubation

trachéale. L'entretien de l'anesthésie a été assurée par l'administration de sévoflurane et de rémifentanil ou de sufentanil; la myorelaxation a été adaptée en fonction des données du monitoring. La ventilation mécanique a été effectuée sans protoxyde d'azote. Le remplissage per-opératoire et le support catécholaminergique nécessaires, adaptés aux besoins du patient, a été apprécié par le médecin anesthésiste-réanimateur. L'administration intraveineuse des antalgiques a été adaptée au type d'intervention et aux éventuelles contre-indications liées au patient. L'antagonisation de la myorelaxation a été faite si besoin après la fermeture cutanée. Le patient a été extubé dès qu'il répondait aux critères usuels.

Il n'y a pas eu de suivi médical spécifique prévu dans le cadre du protocole. Seul un questionnaire de mémorisation a été complété par les patients dans les 24 heures suivant la fin de l'intervention. Ce questionnaire est fourni en Annexe.

3.3. Distinction soin courant - recherche

Les seules particularités ont consisté à disposer sur le front du patient deux électrodes (au lieu d'une), reliées au moniteur correspondant (BIS et qCON) (Fig. 1). Après avoir soigneusement essuyé la peau du front avec un tampon imbibé d'alcool puis séché, les bandes d'électrodes auto-adhésives BIS et qCON® (Quantium Medical S.L, Mataró, Espagne) ont été positionnées sur le front. Avant la mise en place de l'électrode qCON, la pastille de gommage fournie avec le matériel a été appliquée sur la peau du patient, comme préconisée par le fabricant. Le capteur qCON a été positionné de manière aléatoire au-dessus ou en-dessous du capteur BIS.

Certaines données (heure d'incision, temps de chirurgie, administration de médicaments) étaient enregistrées en temps réel sur le logiciel Centricity Anesthesia (dossier d'anesthésie informatisé, GE Healthcare, USA) et ont été extraites en utilisant le logiciel Crystal report (GE Healthcare, USA). Toutes ces données ont été anonymisées pour permettre leur analyse statistique. La limite entre les phases d'induction et d'entretien a été définie comme le moment à partir duquel le BIS atteignait 60, auquel on a rajouté arbitrairement

5 minutes. La phase de réveil a été définie par le moment où le sévoflurane a été arrêté.



Fig. 1 - Placement des électrodes

3.4 Traitements administrés

Les agents anesthésiques utilisés ont été ceux habituellement utilisés dans le cadre des interventions réalisées dans le service.

4. OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude a été de confronter les valeurs obtenues par les deux index (BIS et qCON) au cours d'une anesthésie générale à la fois en termes de valeurs numériques et en termes de valeurs catégorielles (valeurs simultanées comprises dans l'intervalle 40-60, au-dessous de 40 ou au-dessus de 60). Ce mode d'analyse est particulièrement important car il permet de dépister un risque de changement de conduite de l'anesthésie.

5. STATISTIQUES

Les résultats des statistiques descriptives ont été présentés sous forme de :

- moyennes \pm écart type pour les données à répartition normale;
- médianes avec espaces interquartiles pour les données à répartition non-normale;
- diagrammes en boîtes à moustache.

La corrélation entre les différents paramètres a été calculée selon la méthode de Pearson. Les résultats ont été présentés graphiquement pour chaque couple de mesure.

Pour évaluer l'impact de la concordance sur la prise de décision par l'anesthésiste en charge du patient, nous avons identifié trois classes de valeurs correspondant à une anesthésie trop profonde (BIS <40), adaptée

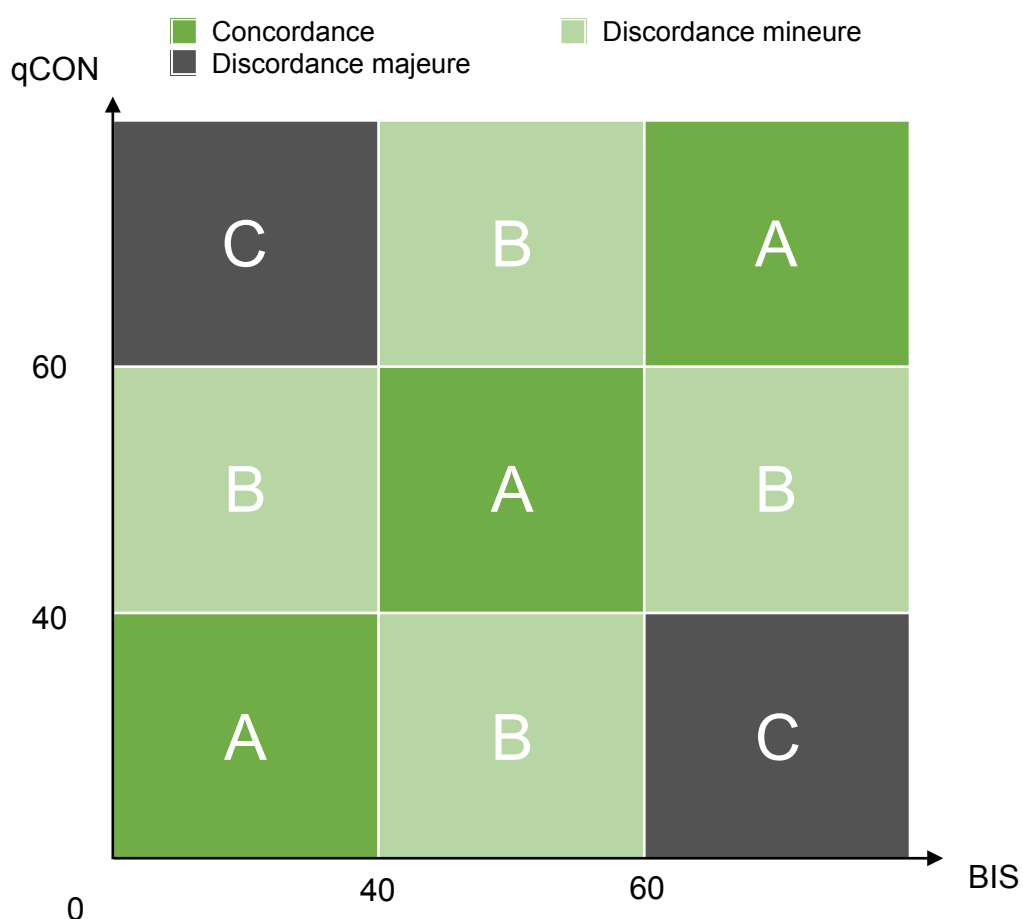


Fig. 2 - Diagramme représentant les zones de concordance catégorielle BIS/qCON

(BIS entre 40 à 60) et trop légère (BIS>60). Un graphique représentant trois zones de concordances cliniquement pertinentes a été utilisé. La première zone (zone A) représentait une concordance BIS/qCON, la seconde représentait une discordance mineure (zone B), et la troisième (zone C) une discordance majeure (Fig. 2). Une valeur de $p < 0,05$ a été définie comme significative.

RÉSULTATS

1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Dans cette étude, 30 patients ont été inclus entre 20 novembre 2017 et le 15 mars 2018. Sur ces 30 patients, 7 ont été exclus de l'analyse (3 car la durée d'enregistrement de l'entretien était inférieure à une heure, et 4 car les données du BIS étaient enregistrées toutes les 5 secondes, alors que pour les autres patients les données du BIS étaient enregistrées toutes les secondes). Les durées d'enregistrement de l'entretien pour chaque patient ont été résumées dans le Tableau 1. La concordance a été calculée à partir des paires de valeurs BIS et qCON recueillies pendant l'entretien de l'anesthésie.

Sur les 23 patients restant, l'âge médian était de 58 ans [44 ; 68], et la majorité était des hommes (65%). La durée médiane d'enregistrement était de 164 min [116 ; 202], soit 2,7 heures [1,9 ; 3,4]. Aucun évènement de mémorisation explicite n'a été retrouvé dans notre étude.

Pour l'analyse statistique, nous avons choisi de prendre la même durée d'enregistrement pour tous les sujets (les deux premières heures de l'entretien), et seuls 17 des 23 patients ont été retenus. L'âge médian de ce sous-groupe de 17 patients était de 58 ans [44,5 ; 63], et la durée d'enregistrement médiane était de 195 min [141 ; 225], soit 3,2 heures [2,35 ; 3;75].

| patient | temps d'entretien exprimé en: | | | âge | sexe |
|---------------|----------------------------------|---------|--------|-----|------|
| | secondes | minutes | heures | | |
| 2018020131292 | 21504 | 358 | 6,0 | 58 | M |
| 2018022249085 | 14514 | 242 | 4,0 | 58 | M |
| 2018031438256 | 14307 | 238 | 4,0 | 44 | M |
| 2018012545993 | 13701 | 228 | 3,8 | 79 | F |
| 2017120142513 | 13403 | 223 | 3,7 | 68 | F |
| 2017121830154 | 12113 | 202 | 3,4 | 50 | M |
| 2018020831584 | 11983 | 200 | 3,3 | 61 | M |
| 2018022331214 | 11896 | 198 | 3,3 | 45 | M |
| 2018031530205 | 11688 | 195 | 3,2 | 45 | M |
| 2018020749990 | 11272 | 188 | 3,1 | 58 | M |
| 2017112930134 | 10836 | 181 | 3,0 | 64 | M |
| 2018021352151 | 9844 | 164 | 2,7 | 38 | F |
| 2018011154427 | 8801 | 147 | 2,4 | 44 | F |
| 2018020732662 | 8189 | 136 | 2,3 | 24 | M |
| 2018011656610 | 7779 | 130 | 2,2 | 50 | M |
| 2018021529734 | 7559 | 126 | 2,1 | 62 | M |
| 2017121559570 | 7138 | 119 | 2,0 | 74 | M |
| 2018021547230 | 6971 | 116 | 1,9 | 75 | F |
| 2017121230713 | 5568 | 93 | 1,5 | 78 | M |
| 2018022043208 | 4975 | 83 | 1,4 | 50 | F |
| 2018022031135 | 4653 | 78 | 1,3 | 74 | F |
| 2018031430084 | 4502 | 75 | 1,3 | 43 | M |
| 2017113046194 | 3966 | 66 | 1,1 | 39 | F |

Tableau 1 - Caractéristiques de la population

2. DONNÉES INDIVIDUELLES DES PATIENTS AYANT AU MOINS DEUX HEURES D'ENREGISTREMENT

2.1 BIS/qCON

Pour les 17 patients ayant une durée d'enregistrement au moins égale à deux heures, le nombre total de paires étudiés a été de 121346. Notre étude a trouvé une excellente corrélation linéaire entre les valeurs de BIS et de qCON ($p < 0,0001$). La corrélation BIS/qCON est représentée sur la Fig. 3.

Il a été retrouvé une concordance BIS/qCON dans $74,2 \pm 36,4$ % des couples de valeur (zone A). Dans $25,6 \pm 1,9$ % des couples de valeurs, la discordance était mineure (l'une des valeurs était comprise entre 40 et 60, tandis que l'autre moniteur affichait une valeur > 60 ou < 40 ; zone B). Dans $0,2 \pm 0,1$ % des couples de valeur, la discordance est majeure (zone C). La Figure 4 représente la répartition par patient des paires de valeurs BIS/qCON en fonction de leur concordance. La Figure 5 représente la répartition des couples de valeurs BIS/qCON en fonction de leur concordance pour l'ensemble des patients. Les données individuelles des 17 patients sont présentées en Annexe.

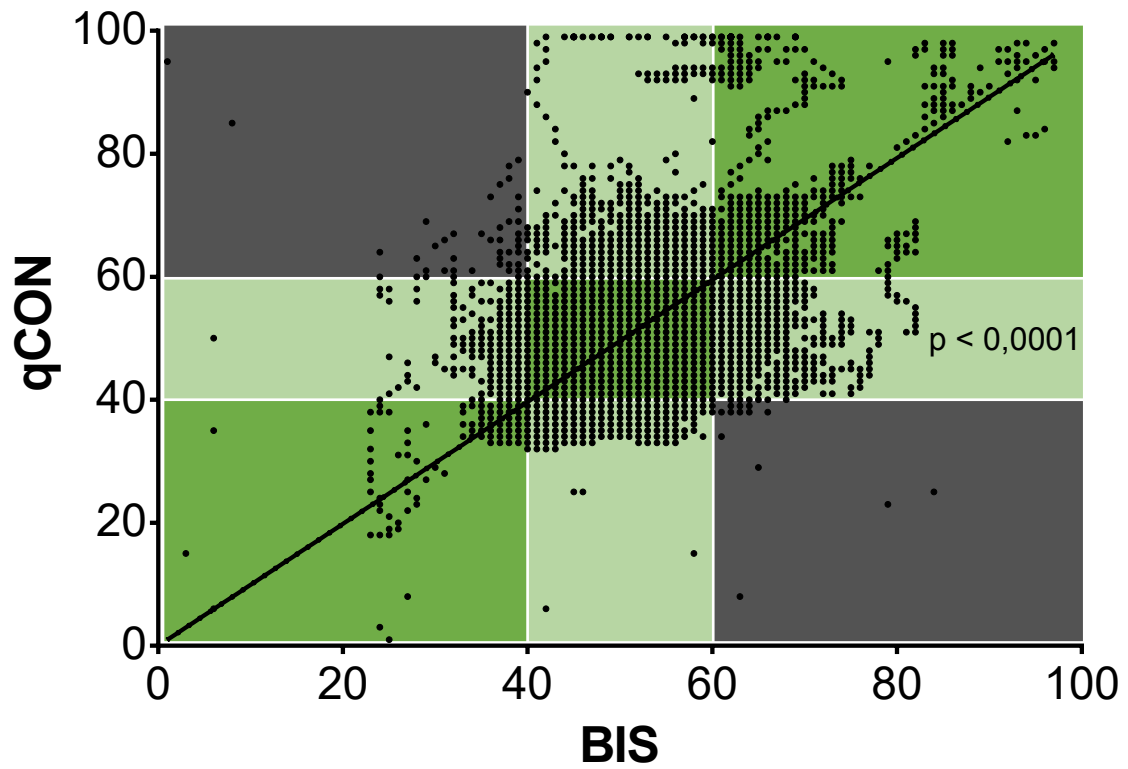


Fig. 3 - Corrélation BIS/qCON chez les 17 patients ayant 2h d'enregistrement

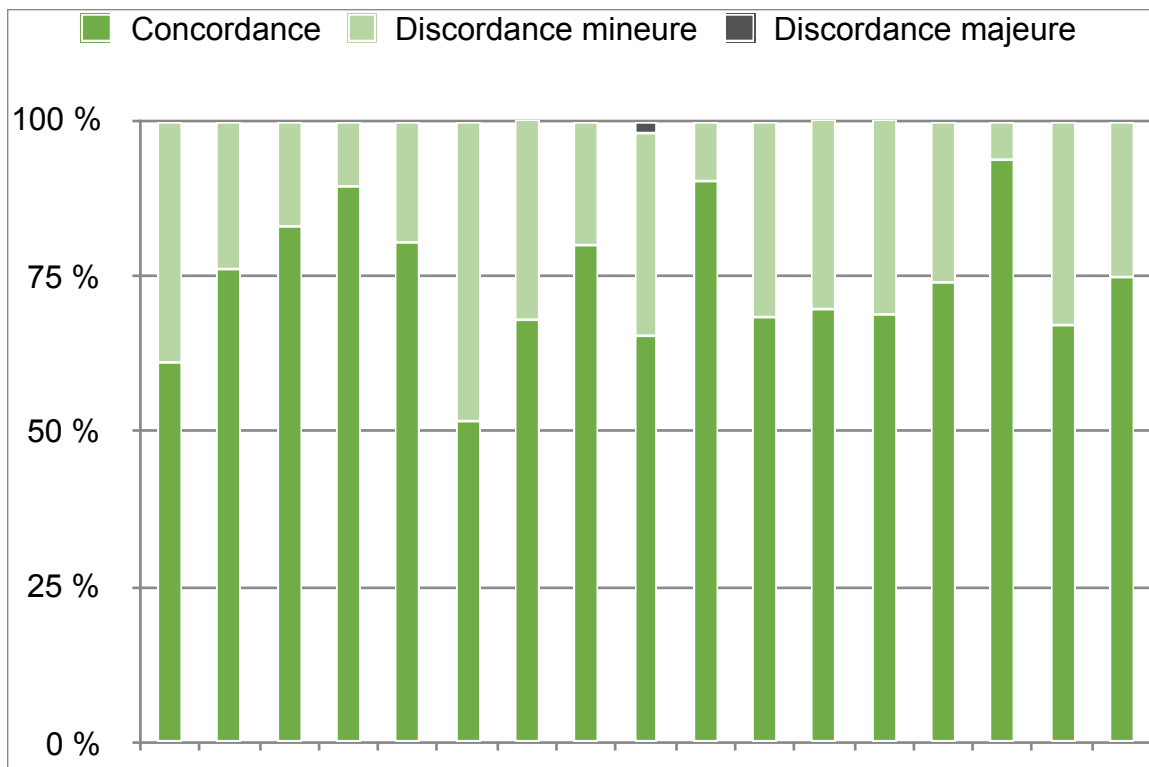


Fig. 4 - Concordance BIS/qCON par patient

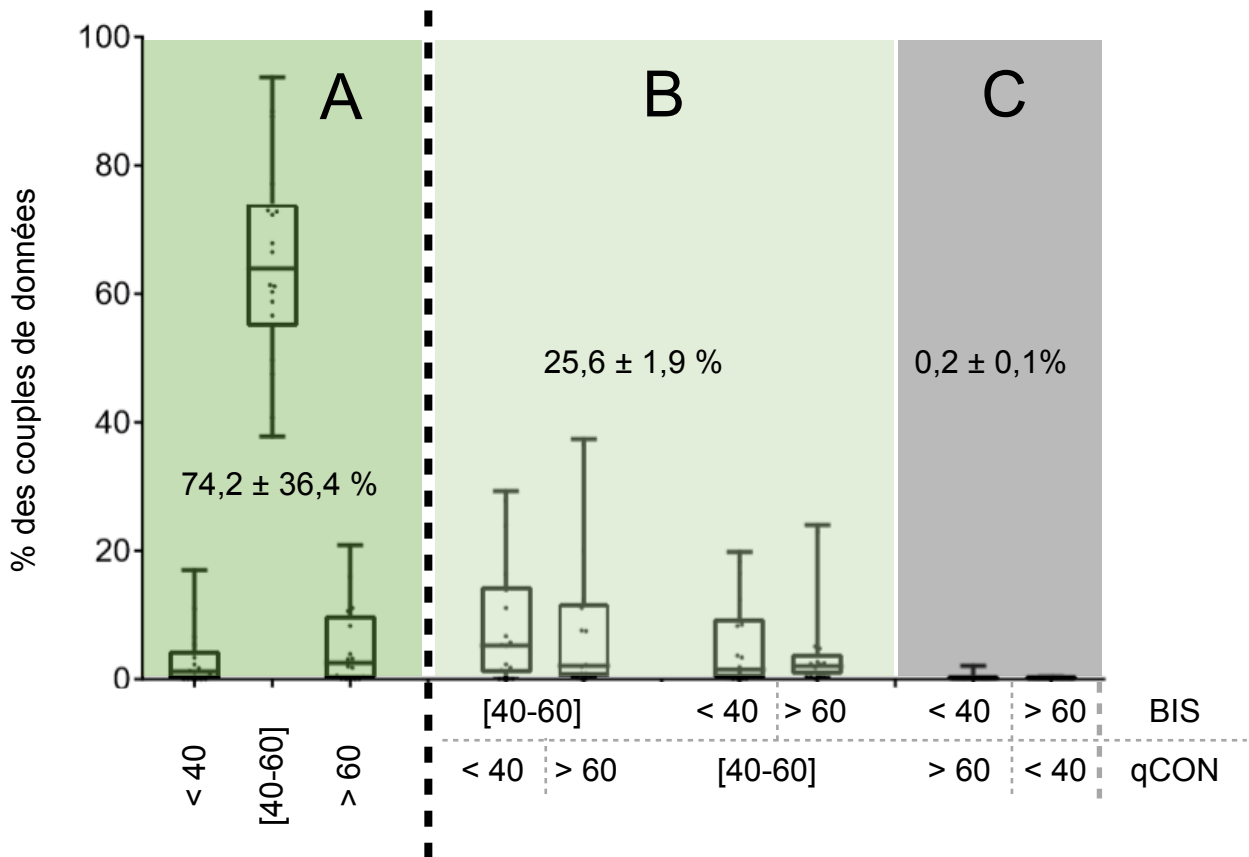


Fig. 5 - Répartition des paires de valeur BIS/qCON en fonction de la concordance catégorielle en pourcentage (représentés en médiane et espaces interquartiles)

2.2 Apport de l'indice qNOX

Concernant l'indice qNOX, l'analyse a montré une corrélation qNOX/qCON linéaire (Fig. 6). Lorsque la valeur du qNOX était élevée, la probabilité d'avoir un index qCON également élevé était grande.

Lorsque l'indice qNOX est haut, la probabilité d'avoir un qCON très supérieur au BIS (> 25) est élevée (Fig. 7). A l'inverse, lorsque l'indice qNOX est bas, soit la concordance BIS/qCON est meilleure, soit le BIS est supérieur au qCON.

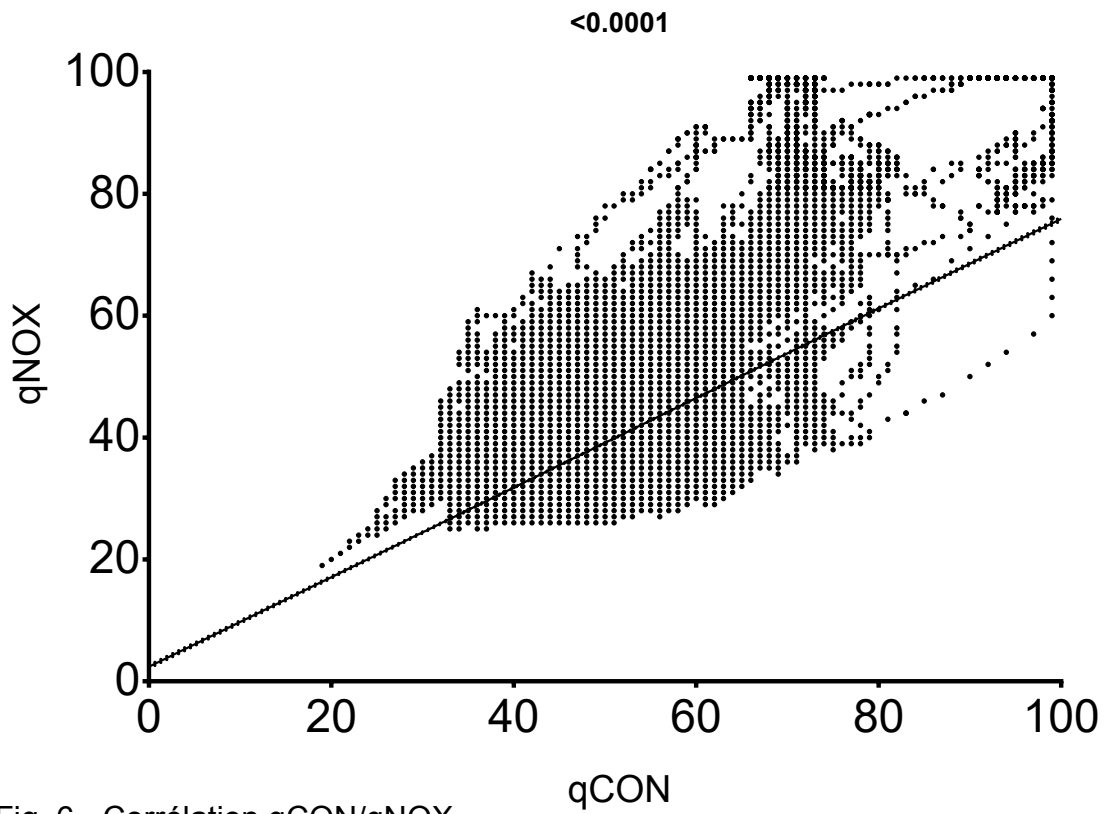


Fig. 6 - Corrélation qCON/qNOX

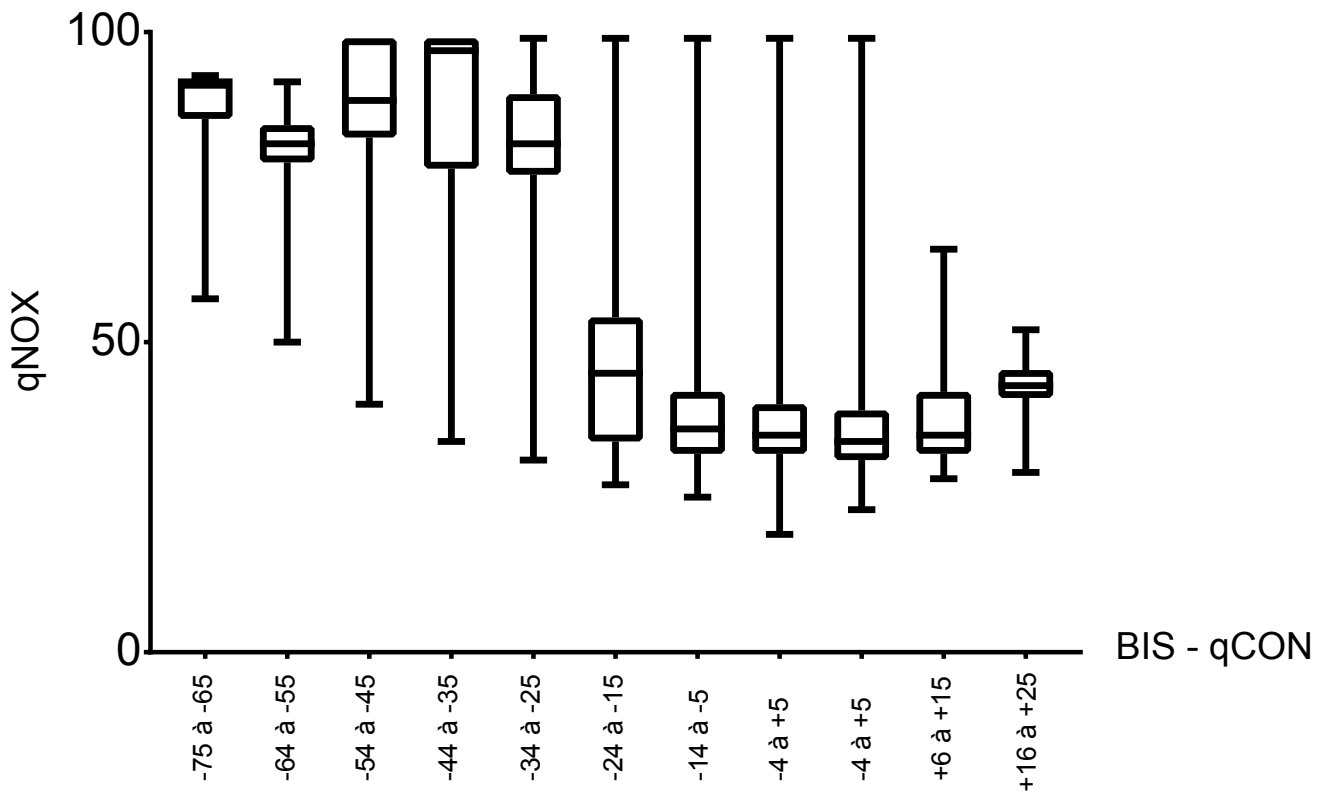


Fig. 7 - Evolution du qNOX en fonction de la différence BIS-qCON (représentation en boîte à moustache)

DISCUSSION

1. RAPPEL DES RESULTATS

Cette étude a permis d'établir le degré de concordance d'un nouveau moniteur d'anesthésie, le qCON, avec un moniteur de référence. Le dispositif choisi comme référence dans notre étude est le moniteur d'Index Bispectral en raison de sa large utilisation. Notre étude a montré une corrélation excellente entre le BIS et le qCON, mais une concordance de 74,2 %. Les données étaient légèrement contradictoires dans 25,6 % des cas, mais assez pour se poser la question d'un changement de stratégie thérapeutique (allègement ou approfondissement de l'anesthésie). Enfin, dans un nombre infime de cas (0,2 %), la contradiction était très importante (un moniteur conseillait un approfondissement de l'anesthésie, tandis que l'autre orientait vers un allègement). Ces résultats amènent à réfléchir sur la place à laquelle peuvent prétendre ces moniteurs, en prenant en compte leurs limites et leurs performances, et en les intégrant dans la pratique clinique de l'anesthésie.

Le moniteur d'Index Bispectral a été choisi comme référence dans cette étude, en raison de son ancienneté et de sa large utilisation, qui en font le moniteur le mieux connu à l'heure actuelle. Cependant, cette « connaissance » du BIS est débattue, puisque l'algorithme est en partie inconnu, ce qui amène certains auteurs à parler de « boîte noire » [9].

Par ailleurs, la comparaison des moniteurs d'anesthésie est difficile. Pour ce faire, le critère de jugement le plus logique serait la mémorisation explicite. Mais cet événement est rare (1/1000 à 1/10000 selon les populations), et une étude sur le sujet nécessiterait un très grand nombre de sujets.

Concernant le qNOX, notre étude a montré une excellente corrélation qCON/qNOX, ce qui vient mettre à mal l'apport de cet indice dans l'évaluation de la balance NAN. En effet, là où la clinique a du mal à faire la différence entre un déficit en hypnotique et un déficit en antinociception, le couple d'indices qCON/qNOX ne semble pas en mesure de faire mieux. Cependant, si on prend

l'Index Bispectral comme valeur de référence concernant l'appréciation de la profondeur de l'anesthésie, il apparaît à la lumière de ces résultats que lorsque l'indice qNOX est élevé, l'indice qCON n'est plus fiable.

2. LE MONITORAGE DE LA SÉDATION

Mayo a été parmi les premiers à avoir évalué la profondeur de l'anesthésie en analysant en temps réel l'enregistrement électro-encéphalographique. Il a ainsi réalisé une « boucle ouverte » en modulant l'administration d'éther au tracé EEG [10]. Dans les années 80-90, un regain d'intérêt pour le monitoring EEG per-anesthésique a permis l'émergence de plusieurs moniteurs [11-13]. En effet, la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle des agents d'anesthésie est multifactorielle (génétique, âge, pathologies hépatiques et cardiaques, traitements médicamenteux,...) ; elle pose le problème de « la bonne dose pour le bon effet ». En pratique, la pauvreté de l'examen clinique ont poussé les industriels à créer des appareils de surveillance permettant d'évaluer plus précisément les différentes composantes de l'anesthésie que sont la sédation, l'analgésie et le blocage neuro-musculaire. On peut considérer que le monitoring de la myorelaxation ne pose que peu de problème à l'inverse aux deux autres composantes. Nous présenterons ci-dessous les principaux éléments concernant les moniteurs qui ont fait l'objet d'études.

2.1. L'Index Bispectral

2.1.1. Le calcul de l'indice

L'index bispectral est calculé en plusieurs étapes, avec d'une part l'analyse bispectrale de l'EEG frontal, et d'autre part son passage au crible par un algorithme spécifique qui pondère les différentes données issues des analyses fréquentielles (ratio d'ondes rapides β , synchronisation des phases) et temporelles (« burst suppression ») de l'EEG [14]. L'analyse bispectrale est une méthode de traitement du signal qui établit la relation entre les composants du signal, et saisit la synchronisation au sein de signaux tels que l'EEG. En quantifiant la corrélation qui existe entre toutes les fréquences au

sein du signal, l'analyse bispectrale apporte une facette EEG complémentaire de l'activité cérébrale [15]. L'algorithme, qui utilise la transformée de Fourier (analyse mathématique qui permet de simplifier une grande quantité de données) a été développé pour combiner les différentes données de l'EEG des patients anesthésiés. Les quatre principales fonctions EEG qui caractérisent le spectre entier des modifications induites par l'anesthésique sont le degré d'activation haute fréquence (14 à 30 Hz), le degré de synchronisation basse fréquence, la présence de périodes quasi supprimées au sein de l'EEG, et la présence de périodes entièrement supprimées (isoélectrique) au sein de l'EEG [13]. L'algorithme permet la combinaison de ces différentes fonctions EEG afin de fournir un paramètre de l'effet anesthésique qu'est l'index bispectral (ou BIS). Le signal EEG est recueilli à partir d'électrodes autocollantes à usage unique disposées sur les zones glabres du scalp (front, tempes). Ces électrodes sont reliées à un convertisseur amplificateur, lui-même relié à un moniteur spécifique (fig. 8).

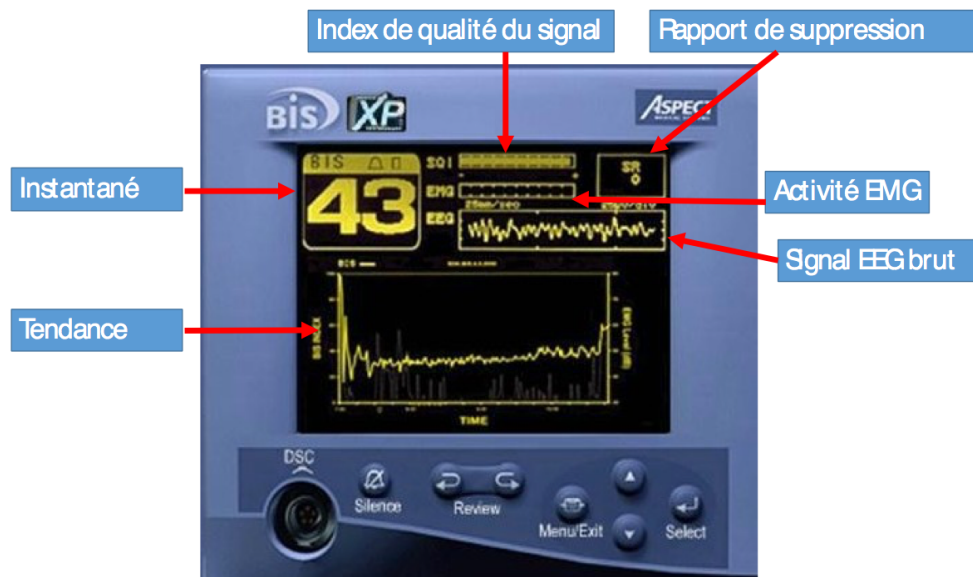


Fig. 8 - Moniteur BIS®

2.1.2. Conséquences de l'utilisation du BIS sur l'administration des agents hypnotiques

Pendant de nombreuses années, un débat sur la place du BIS en pratique courante a conduit à la réalisation de nombreuses études dont les résultats restent encore contradictoires.

Les premières d'entre elles ont démontré qu'il y avait une corrélation entre les valeurs données par ces moniteurs et les doses d'hypnotiques administrées [16, 17] , ainsi qu'avec l'activité métabolique cérébrale [18]. Certaines de ces études ont montré que l'utilisation du BIS s'accompagnait d'une diminution des doses cumulées d'hypnotiques (propofol, sévoflurane, desflurane) d'environ 30 %. Une méta-analyse réalisée en chirurgie ambulatoire a confirmé que l'utilisation du monitoring BIS s'accompagnait d'une diminution de 20 % des doses cumulées d'hypnotiques [2]. Dans cette méta-analyse parue en 2004, il apparaissait que la diminution de ces doses était accompagnée d'une diminution des durées de séjour en SSPI d'une part, et d'une diminution de l'incidence des nausées/vomissements postopératoires d'autre part [2]. Ces données suggèrent donc que l'utilisation du monitoring de la profondeur de l'anesthésie permette de diminuer les doses cumulées d'hypnotiques et le risque de surdosage. Une autre méta-analyse publiée trois ans plus tard a confirmé l'ensemble de ces résultats [19].

Des résultats contradictoires ont été retrouvés plus récemment. Une étude randomisant les médecins anesthésistes pour l'utilisation ou la non-utilisation du monitoring BIS (1580 patients dont 749 qui avaient bénéficié du monitoring BIS), a montré dans le groupe BIS une diminution des doses cumulées d'hypnotiques (4,7 % de diminution ; $p = 0,04$) mais sans différence statistiquement significative sur la durée de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) [20]. Pour expliquer ce résultat, plusieurs hypothèses sont suggérées. Premièrement, il pourrait y avoir un biais d'apprentissage : lorsque le monitoring est réalisé par un groupe d'anesthésistes utilisant régulièrement le BIS, il se produirait une modification de la gestion de l'anesthésie. En effet, il y aurait une diminution des

concentrations et des doses cumulées d'hypnotiques même lorsque le monitoring EEG n'est pas utilisé.

En plus du biais d'apprentissage suscité, il se pourrait que cette diminution des doses d'hypnotiques ne montre son bénéfice que sur une faible partie des patients anesthésiés, ce qui expliquerait la présence de résultats discordants.

2.1.3. Risques d'une anesthésie trop légère

Une anesthésie trop légère est définie par une hypnose insuffisante, caractérisée par une valeur de BIS supérieure à 60.

Un des principaux effets indésirables d'un sous-dosage en agent anesthésique est la mémorisation explicite, caractérisée par la présence de souvenirs per-opératoires. Ces épisodes de mémorisation peuvent se compliquer de troubles psychiques, allant d'anomalies du sommeil jusqu'à des pathologies bien plus invalidantes, comme la dépression ou l'état de stress post-traumatique. Un questionnaire standardisé permet de dépister ces épisodes [21]. Les populations à risque de mémorisation explicite per-opératoire sont assez clairement identifiées [22], mais des études aux conclusions contradictoires ont mené à un débat sur la place du BIS dans la prévention de ces épisodes de mémorisation explicite:

- en 2004, l'essai B-Aware a démontré que le BIS est supérieur à l'examen clinique pour réduire les événements de mémorisation chez les patients à haut risque [23],
- en 2008, Avidan et coll. ont montré que le BIS n'était pas supérieur à la surveillance des concentrations d'anesthésiques pour éviter la survenue de ces épisodes de mémorisation explicite, chez les patients à haut risque de mémorisation [24, 25].

Pour conclure, une méta-analyse parue en 2014 concluait que le BIS était supérieur à l'examen clinique dans la conduite d'une anesthésie générale pour prévenir les épisodes de mémorisation, mais il apparaissait que son utilisation était aussi utile que les calculs de concentrations-cibles théoriques d'agents anesthésiques, notamment pour l'anesthésie par halogénés [3].

2.1.4. Risques d'une anesthésie trop profonde

Une anesthésie trop profonde est définie par une valeur de BIS inférieure à 40.

Certains auteurs avancent qu'un surdosage en hypnotique peut être associé à une augmentation de la morbi-mortalité, possiblement par le biais d'une augmentation de l'incidence des épisodes d'hypotension [26-29].

En 2012, un nouveau concept a émergé : le « Triple-Low ». L'analyse de la base de données électroniques de la Cleveland Clinic (Ohio, USA) a montré une association statistique entre une anesthésie «trop profonde» (valeurs basses de BIS et de PAM et concentrations alvéolaires basses en agent halogéné) et un risque accru de mortalité à distance [30]. Les 24120 patients analysés avaient bénéficié d'une chirurgie non cardiaque, devaient avoir eu une anesthésie entretenue par un halogéné et un monitoring par le BIS. La mortalité globale à 30 jours était de 0,8 %, soit 192 décès, avec une surmortalité dans le groupe « Triple-Low » qui comprenait 6,2% des patients (2,9% de mortalité à 30 jours, OR = 3,9 ; IC95% [2,5-6,09] ; $p < 0,001$), c'est-à-dire ceux qui cumulaient, pendant plus d'une heure, une valeur de BIS inférieure à 45, une PAM inférieure à 70mmHg, et une CAM ajustée inférieure à 0,8. D'autres études s'intéressant au « Triple-Low » ont été publiées par la suite, et en 2017, une méta-analyse a regroupé les résultats des trois principales études parues sur le sujet [30-32], et a confirmé qu'il existait une surmortalité de 30% dans les patients dits « Triple-Low » (OR = 1,30 ; IC95% [1,04 - 1,07] ; $p < 0,01$) [33].

Bien évidemment, ces résultats sont à prendre avec recul : un lien statistique n'équivaut pas à un lien de causalité, et les méthodes d'ajustement utilisées conduisaient à des biais. Si ces études ont le mérite de mettre en lumière certains concepts, elles présentent malheureusement bien trop de biais méthodologiques pour permettre d'apporter une conclusion robuste.

2.2. Entropie

Un autre dispositif de monitoring de la fonction cérébrale, l'Entropie, a été également développé dans les années 90. L'Entropie est un moniteur basé

sur l'EEG frontal, et mesure le caractère aléatoire ou l'irrégularité d'un signal. A l'état éveillé, le signal EEG présente une irrégularité ou un caractère aléatoire plus important et donc une valeur plus élevée. Avec l'augmentation de la profondeur de l'anesthésie, le signal EEG devient plus régulier, et la valeur de l'entropie diminue [34]. Le logiciel calcule deux indices appelés State Entropy (SE) et Response Entropy (RE). Le SE est calculé à partir de signaux de fréquences de 0,8 à 32 Hertz (Hz) et reflète l'activité EEG corticale. Le RE mesure des fréquences plus élevées (de 0,8 à 47 Hz) en plus d'évaluer les signaux d'électromyogramme (EMG) provenant de la contraction du muscle frontal [34, 35]. Les valeurs SE comprises entre 40 et 60 indiquent une profondeur d'anesthésie adéquate. De nombreuses études ont retrouvé des valeurs d'entropie qui diminuaient lors de l'induction, avec une récupération de valeurs mesurées durant la phase de pré-induction après l'arrêt des agents anesthésiques, avec une analogie par rapport aux valeurs de BIS [36-40]. Ces constatations ont également été faites chez l'enfant [41, 42]. En 2003, Bruhn et ses collaborateurs ont montré, sur dix volontaires sains anesthésiés par propofol et rémifentanyl, une relation entre un score clinique de sédation et les index dérivés de l'EEG (BIS et Entropie) pendant la laryngoscopie. Ils concluaient que l'Entropie SE donne des informations comparable au BIS, et qu'il évolue de la même manière que les concentrations de médicament [43]. En 2012, l'effet de l'âge sur la concordance entre le BIS et l'Entropie SE a été étudié, et il apparaît que celle-ci décroît avec l'âge, ce qui pourrait expliquer les résultats contradictoires de certaines études [44]. Une méta-analyse parue en 2016, regroupant onze essais randomisés et 962 patients, conclue que l'utilisation de l'Entropie pendant une anesthésie générale peut entraîner un réveil post-opératoire plus précoce, une réduction de la consommation d'hypnotiques, et une durée de séjour en SSPI plus courte; le tout conduisant à une baisse des coûts sans pour autant augmenter le risque de mémorisation per-opératoire. Il n'a par contre pas été mis en évidence de réduction de la morbi-mortalité à un an [45].

2.3. Neurosense

Le Neurosense est un autre moniteur de l'activité cérébrale, qui diffère du BIS par l'outil mathématique utilisé pour analyser le signal EEG. Alors que le BIS analyse le tracé EEG au moyen d'une transformée de Fourier [13], le Neurosense utilise une transformée d'ondelettes [46], fonction de décomposition légèrement différente. L'indice WAV du Neurosense a été défini comme un nombre sans unité variant de 0 (silence cortical) à 100 (sujet éveillé). La mise au point de cet indice et sa correspondance avec des marqueurs cliniques ont été validées sur un petit nombre de sujets [47].

Dans une étude portant sur 57 patients bénéficiant d'une anesthésie générale avec pose d'un masque laryngé, les concepteurs du Neurosense ont comparé les deux moniteurs dans leur capacité à discriminer l'état d'éveil de l'état d'hypnose. Après régression logistique, les auteurs retrouvent une probabilité de perte de conscience à 95% pour des valeurs seuil de 66,5 pour le BIS et de 72,1 pour le Neurosense [48]. Dans une étude similaire, Gajraj et coll. retrouvent un BIS moyen à $66,8 \pm 10,5$ [49]. Enfin, dans une autre étude, Schneider et coll. retrouvent un BIS moyen à la perte de conscience à $62,0 \pm 2,7$ [50]. Ces différences peuvent s'expliquer par la subjectivité de la méthode de recherche de la perte de conscience, ou encore par la grande variabilité du BIS, déjà rapportée par d'autres auteurs [50]. Par ailleurs, la plupart des études portant sur le BIS à la perte de conscience ont été réalisées sur patients non prémédiqués et recevant uniquement du propofol.

3. LE MONITORAGE DE L'ANALGÉSIE

Parmi les composantes neurologiques de l'anesthésie que sont l'hypnose et l'analgésie, il a longtemps été difficile de faire la part des choses. L'hypnose est définie comme la perte de conscience associée à l'absence de souvenir. L'analgésie est quant à elle plus compliquée à définir. Selon l'OMS, la douleur est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Or, cette définition de la douleur en médecine ne peut pas s'appliquer telle quelle à l'anesthésie, puisqu'elle

implique un ressenti et donc une intégration corticale du stimulus nociceptif. La nociception est définie comme la détection inconsciente d'un stimulus douloureux par l'organisme, auquel il répond essentiellement par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA), souvent accompagné de modifications des paramètres hémodynamiques. Sous anesthésie générale, il existe donc une balance entre la réponse de l'organisme à la stimulation nociceptive, et la composante antinociceptive de l'anesthésie. En anesthésie, on préfère donc parler de balance NAN. C'est cette balance qu'il est intéressant de pouvoir évaluer dans la pratique quotidienne de l'anesthésie générale, le déséquilibre de cette balance étant pourvoyeur de complications propres :

- le sous-dosage, responsables d'une hyperactivation du système nerveux sympathiques entraînant une instabilité hémodynamique potentiellement délétère;
- le surdosage, entraînant classiquement des phénomènes d'hyperalgésie [51].

Plusieurs dispositifs médicaux ont été mis sur le marché pour aider le clinicien à mieux estimer cette balance NAN.

Ces différents moniteurs peuvent être classés en deux catégories : ceux basés sur les modifications du tonus sympathique, et ceux basés sur l'analyse EEG.

3.1 Balance NAN et tonus sympathique

Historiquement, la question de la balance NAN a été étudiée du point de vue des manifestations cliniques, liées à l'activation du système nerveux autonome lors d'un excès de nociception. En effet, lors d'un excès de nociception, il y a une hyperactivation sympathique réflexe, avec pour conséquences une mydriase, une tachycardie, une hypertension, des mouvements. Ces symptômes sont évalués par l'examen clinique, et sont, plus récemment, à la base de systèmes de monitoring plus sophistiqués. Nous rappelons ci-dessous les principales caractéristiques de certains de ces moniteurs.

3.1.1 DIAMETRE PUPILLAIRE

L'analyse du diamètre pupillaire est fondé sur la balance sympathique/parasympathique. Durant l'anesthésie générale, l'action des hypnotiques et des morphino-mimétiques induit une réduction du diamètre pupillaire. Cependant, le réflexe de dilatation pupillaire en réponse à la nociception persiste [52]. L'étude de ce réflexe est donc utilisée par certaines équipes pour évaluer le degré d'analgésie en réponse à une douleur provoquée chez un patient non communiquant. Une étude pilote conduite par Larson et ses collaborateurs chez six volontaires sains avait conclu, en 1997, que ce dispositif pouvait être utile dans la conduite de l'analgésie chez le patient anesthésié [53]. Depuis, Larson et d'autres auteurs ont publié plusieurs études sur la pupillométrie, et ils ont montré des résultats prometteurs pour l'évaluation de la nociception chez les patients anesthésiés [52, 54, 55]. Cela a également été évalué chez la parturiente en travail, avec un travail qui retrouvait une variation du diamètre et du réflexe pupillaire durant les contractions. Cette variation disparaissait avec une analgésie péridurale efficace [56].

Un essai randomisé contrôlé français est paru en 2017, dont le but était d'évaluer l'impact de la surveillance pupillométrique peropératoire en chirurgie gynécologique sur la consommation périopératoire d'opioïdes [57]. Dans cette étude, l'anesthésie générale était faite par AIVOC propofol-rémifentanil. Dans le groupe pupillométrie, l'administration de rémifentanil était guidée par des changements de diamètre pupillaire. Dans le groupe standard, l'administration de rémifentanil était laissée à l'appréciation de l'anesthésiste. Les résultats ont montré que sur les 55 patientes analysées, la consommation de rémifentanil était réduite de moitié dans le groupe pupillométrie (3,8 µg/kg/h par rapport à 7,9 µg/kg/h) dans le groupe standard ($p < 0,001$). La consommation cumulée de morphine en post-opératoire a été légèrement réduite dans le groupe pupillométrie.

Malgré ces bons résultats, la pupillométrie peine à se faire une place en pratique courante, notamment du fait du caractère discontinu de la mesure. De récents travaux ont mis en relief le fait que la mesure du réflexe pupillaire

pourrait être modifiée par la profondeur de l'anesthésie, ce qui montre bien que la balance hypnose-analgésie est un paramètre difficile à évaluer [58].

3.1.2 ANI

L'Analgesia Nociception Index (ANI) est un indice développé par une équipe lilloise (MetroDoloris, France), et fondé sur l'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC). Son calcul repose sur l'influence du cycle respiratoire sur l'intervalle RR de l'électrocardiogramme. Il permet une mesure indirecte du tonus sympathique, basée sur la variabilité de la fréquence cardiaque [59].

Le principe est le suivant : la balance entre les systèmes nerveux parasympathique (voie modératrice via le nerf vague) et sympathique (voie accélératrice du système nerveux autonome) influence la variabilité de la fréquence cardiaque, par son action sur le nœud sinusal cardiaque. La douleur et/ou l'anxiété entraînent une activation sympathique. Un autre facteur de variation de la fréquence cardiaque est la respiration : l'inspiration provoque une distension de mécanorécepteurs intra-pulmonaires, se transmettant au péricarde via le diaphragme et diminuant la capacité de dilatation ventriculaire donc le volume d'éjection systolique (VES). L'expiration et la dépression pulmonaire qu'il en résulte permettent alors une dilatation ventriculaire, assurant ainsi un volume d'éjection systolique maximale. Le débit cardiaque étant une valeur régulée ($DC = FC \times VES$), la FC augmente à l'inspiration et diminue à l'expiration. Ce principe « d'Arythmie Sinusale Respiratoire » est valable aussi bien en ventilation spontanée que contrôlée.

Le moniteur (PhysioDoloris) d'ANI est associé à un boîtier d'acquisition. Une paire d'électrodes précordiales spécifiques permet de recueillir l'ECG du patient. Le constructeur indique dans sa notice d'utilisation qu'il s'agit d'un « indice renvoyant à une norme du signal ECG acquis par le moniteur », cet indice allant de 100 (ce qui correspond à un tonus parasympathique prédominant) à 0 (correspondant à un tonus parasympathique minime et à un tonus sympathique prédominant). Le fabricant stipule également que l'ANI peut ne pas être interprétable dans certaines situations : arythmie, apnée ou

cycle respiratoire inférieur à 8 cycles/min, présence d'un stimulateur cardiaque, pathologies (épilepsie, accident vasculaire cérébral) ou médicaments (atropine, vasopresseurs), leur présence pouvant perturber la régulation du système nerveux autonome.

Une approche intéressante de ce dispositif a été étudiée en ce qui concerne la prédiction de douleurs post-opératoires immédiates. Une étude a mis en évidence, chez 200 patients ayant bénéficié d'une anesthésie générale pour une chirurgie ORL ou orthopédique, un lien entre l'ANI évalué avant l'extubation et la douleur rapportée à l'arrivée en SSPI (définie comme ayant une douleur cotée $EN > 3$) [60]. Cela pourrait aider le clinicien à diminuer l'incidence des douleurs post-opératoires immédiates, d'autant plus que ce résultat a été retrouvé dans d'autres études [61].

L'ANI a également été étudié en pédiatrie. Une étude portant sur 26 enfants de 6 mois à 16 ans, a étudié l'évolution de l'ANI au cours d'une procédure de biopsie musculaire sous anesthésie locale (patch Eutectic Mixture of Local Anesthetics - EMLA®). Des mesures étaient réalisées avant et après le geste, et l'ANI était significativement plus bas après la biopsie, passant respectivement de 78,9 à 68,8 ($p = 0.007$). Cette différence n'était pas retrouvée de manière si distincte pour la fréquence cardiaque ($p = 0.061$) ou pour l'intervalle RR ($p = 0.078$) [62].

3.2 Balance NAN et monitoring EEG

Une autre vision s'oppose à celle des moniteurs basés sur le tonus sympathique, dont le concept découle de la définition OMS de la douleur. Celle-ci implique une intégration corticale de la stimulation nociceptive, et certaines équipes placent les dérivés de l'EEG frontal en première ligne du monitoring de la balance NAN.

3.2.1 Entropie RE

L'Entropie RE est un indice sensé nous renseigner sur la balance NAN, et donné par le moniteur d'Entropie évoqué plus haut. Il a été montré que cet indice pouvait se modifier à la suite d'une stimulation nociceptive, sans pour

autant que cette stimulation ne soit détectée par un moniteur de la profondeur de l'anesthésie comme le BIS ou l'Entropie SE [63, 64]. Certains auteurs s'accordent à dire qu'une valeur de RE supérieure à 55 permet de prédire une réponse motrice à une stimulation nociceptive, et que cela renseignerait l'anesthésiste sur un déficit en anti-nociception [65]. Néanmoins, cet indice a montré ses limites, avec des études venant souligner sa difficulté à renseigner sur la balance NAN [5], ainsi que sa faible capacité à anticiper une modification des paramètres hémodynamiques secondaires à un déséquilibre de la balance NAN [65].

3.2.2 BIS

Bien que les concepteurs du BIS ne suggèrent pas que leur dispositif puisse évaluer la balance NAN, plusieurs équipes s'y sont intéressées. Une étude, réalisée en 2000, a montré chez des patients recevant différentes doses de rémifentanil pendant la laryngoscopie, que le BIS se modifiait chez les patients qui présentaient un déficit en antinociception, et ce de manière inversement proportionnelle aux doses de rémifentanil [66]. Le BIS a également été utilisé dans un système de titration automatisé de l'anesthésie utilisant du propofol et du rémifentanil, avec de bons résultats [67, 68].

3.3 Synthèse

Un article paru récemment a comparé, après stimulation nociceptive standardisée, différentes modalités d'estimation de la balance NAN (systèmes que nous détaillerons plus bas) : l'ANI (Analgesia Nociception Index), le SPI (Surgical Pleth Index), la pupillométrie, ainsi que le BIS et l'examen clinique (fréquence cardiaque, pression artérielle, mouvements). Il apparaît dans cette étude que la valeur brute du BIS n'est pas corrélée à une modification de la balance NAN sous propofol et rémifentanil (sensibilité et spécificité sur la courbe ROC : AUC = 0,52 et 0,60). Par ailleurs, les auteurs concluent que l'ANI et la pupillométrie sont supérieurs à la clinique dans la détection des déséquilibres de la balance NAN, bien qu'ayant une valeur prédictive limitée (ce pouvoir de détection était atténué par l'augmentation des doses de

rémifentanil) [69]. Ceci montre bien l'intérêt grandissant quant au développement des instruments de monitoring de la balance NAN.

4. qCON ET qNOX

En 2014, un nouvel appareil d'évaluation de la profondeur de l'anesthésie basé sur l'analyse de l'EEG frontal est sorti sur le marché (Fig. 9 et 10). Ce moniteur calcule deux indices : l'indice qCON, reflet de l'hypnose, et l'indice qNOX, reflet de la balance NAN. La première étude étudiant ce dispositif montre que sur soixante patients bénéficiant d'une anesthésie générale intraveineuse pour une chirurgie programmée, l'index qCON est corrélé à l'index bispectral [70]. En 2017, une autre étude mettait en évidence la corrélation entre le qCON, l'Entropie et le BIS durant les procédures d'endoscopie bronchique sous sédation (lidocaïne et propofol en Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration - AIVOC). Les patients étaient répartis en trois groupes avaient deux électrodes collées sur le front (BIS/Entropie, BIS/qCON ou Entropie/qCON). L'étude a montré une bonne corrélation entre les 3 groupes de patients [71].

L'indice qNOX a pour objectif de nous renseigner sur le niveau de la balance NAN. En 2014, une des premières études publiées à ce sujet s'est intéressé au comportement de cet indice chez soixante patients sous anesthésie générale, lors d'une stimulation nociceptive standardisée (introduction d'un masque laryngé, laryngoscopie et intubation orotrachéale) [70]. Les



Fig. 9 - Electrode qCON®



Fig. 10 - Moniteur qCON®

populations étudiées étaient séparées en deux catégories : ceux qui étaient restés « immobiles » pendant la stimulation, et ceux qui avaient eu un mouvement réflexe. L'analyse statistique a mis en évidence qu'un indice qNOX plus élevé était retrouvé dans le groupe de patients qui avaient eu un mouvement. Il est intéressant de noter que dans le groupe des patients « immobiles », les concentrations de rémifentanil étaient légèrement plus élevées, sans que cette différence ne soit significative. Cette étude suppose donc que la réaction motrice à la stimulation nociceptive pourrait être prévue par une analyse de l'EEG frontal. En 2017, la même équipe a étudié, chez 140 patients bénéficiant d'une anesthésie générale avec masque laryngé, la cinétique des deux index (qCON et qNOX), et plus particulièrement aux moments de la perte de connaissance et de l'insertion du masque laryngé [72]. L'index qCON est corrélé à la perte de connaissance, et que l'index qNOX est prédictif de la réponse motrice à l'insertion du masque laryngé. Ces données sont prometteuses, mais insuffisantes pour attester de la bonne corrélation entre l'indice qNOX et le niveau de la balance NAN. Cependant, il apparaît que cet indice, dérivé de l'EEG, pourrait prédire une réponse motrice à la stimulation nociceptive.

5. LES LIMITES DE L'ÉTUDE

Durée d'enregistrement

De manière à homogénéiser les données, nous avons analysé les deux premières heures d'enregistrement. Ceci a été possible chez 17 patients. Ainsi, le nombre de paires BIS/qCON par patient était identique. Par contre, les phases d'induction et de réveil n'ont pas été étudiées. Lors de ces périodes de changement rapide de concentrations en agents anesthésiques, il paraît intéressant de savoir si la différence observée entre les deux indices peut être expliquée par un retard relatif de l'un ou de l'autre des moniteurs. Ceci fera l'objet d'une étude ultérieure.

Autocorrélation

Notre travail sur ces séries temporelles est essentiellement descriptif. En effet, toute analyse plus avancée suppose l'utilisation d'un modèle qui doit tenir compte d'un facteur propre aux séries temporelles : l'autocorrélation, ou corrélation croisée d'un signal par lui-même. Le signal étant corrélé à des valeurs antérieures du même signal, cette autocorrélation n'est pas forcément identique entre les systèmes BIS et qCON: elle est donc potentiellement une source de biais.

Electrodes

En ce qui concerne le recueil des signaux EEG, il était réalisé par deux électrodes placées sur le front de chaque patient, ce qui peut être discuté. En effet, il a été démontré pour le BIS que la valeur de l'index bispectral donnée par le moniteur pouvait être faussée par une malposition de l'électrode d'enregistrement [73]. Dans notre étude, les deux électrodes étaient placées telles que montré sur la Figure 1. La position des électrodes posent également la question de la variabilité inter-hémisphérique. En effet, des études portant sur le BIS on fait part d'une différence de signal droit-gauche. Par exemple, dans une population de chirurgie ORL portant sur 42 enfants et 46 adultes, il a été montré qu'une asymétrie (définie ici par une différence des valeurs gauche-droite supérieure à 10%) était observée chez 93% de la

population adulte, et 44% de la population pédiatrique [74]. Une autre étude, posant également la question de la variabilité inter-hémisphérique, a étudié une population de 49 patients droitiers bénéficiant de la mise en place d'une prothèse totale de genou sous anesthésie inhalée [75]. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative, que ce soit à l'induction ou pendant l'entretien. Cette question n'étant pas tranchée, il a été décidé dans notre étude de procéder de manière aléatoire.

Evaluation de l'indice qNOX

Dans notre étude, les conditions de pratique courante n'ont pas permis de faire une analyse précise du comportement de l'indice qNOX. Pour ce faire, il aurait fallu avoir recours à une stimulation nociceptive standardisée (qui se rapproche davantage d'une étude physiologique) pour mieux évaluer sa corrélation à la balance NAN. Par exemple, une approche intéressante serait une étude dont la méthodologie inclurait une stimulation téτανique à différentes concentrations-cible de rémifentanil. Ceci pourrait mettre en évidence de un lien entre l'indice étudié et le déficit en anti-nociception [76].

L'âge

L'âge des patients peut également avoir un effet. En effet, les données rendues par le BIS ou les autres moniteurs de la profondeur de l'anesthésie peuvent être modifiées par l'âge. Dans notre étude, l'âge moyen est de 58 ans. L'effectif trop faible ne nous a pas permis d'étudier l'influence de l'âge qui modifie l'EEG per-anesthésique. La puissance spectrale est diminuée et les transitions entre les différents stades d'hypnose sont plus difficiles à mettre en évidence et les doses d'anesthésiques nécessaires pour atteindre un certain niveau d'hypnose sont inférieures chez le sujet âgé [77, 78]. Par ailleurs, l'âge affecte la comparabilité entre les moniteurs de BIS d'autres moniteurs, la comparabilité étant meilleure chez les patients jeunes [44, 79].

CONCLUSION

Notre étude a montré une très bonne corrélation BIS/qCON, et une concordance de 75% pour les paires de valeurs BIS/qCON durant l'entretien de l'anesthésie par halogéné. L'autre versant du moniteur, l'indice qNOX, n'a pas été étudié dans des conditions optimales pour conclure quant à son rôle dans le monitoring de la balance NAN. A l'avenir, il serait intéressant de réaliser une étude portant sur les différences de cinétiques entre BIS et qCON lors des phases d'induction et de réveil, afin de déterminer leur degré de concordance dans ces moments clés de l'anesthésie.

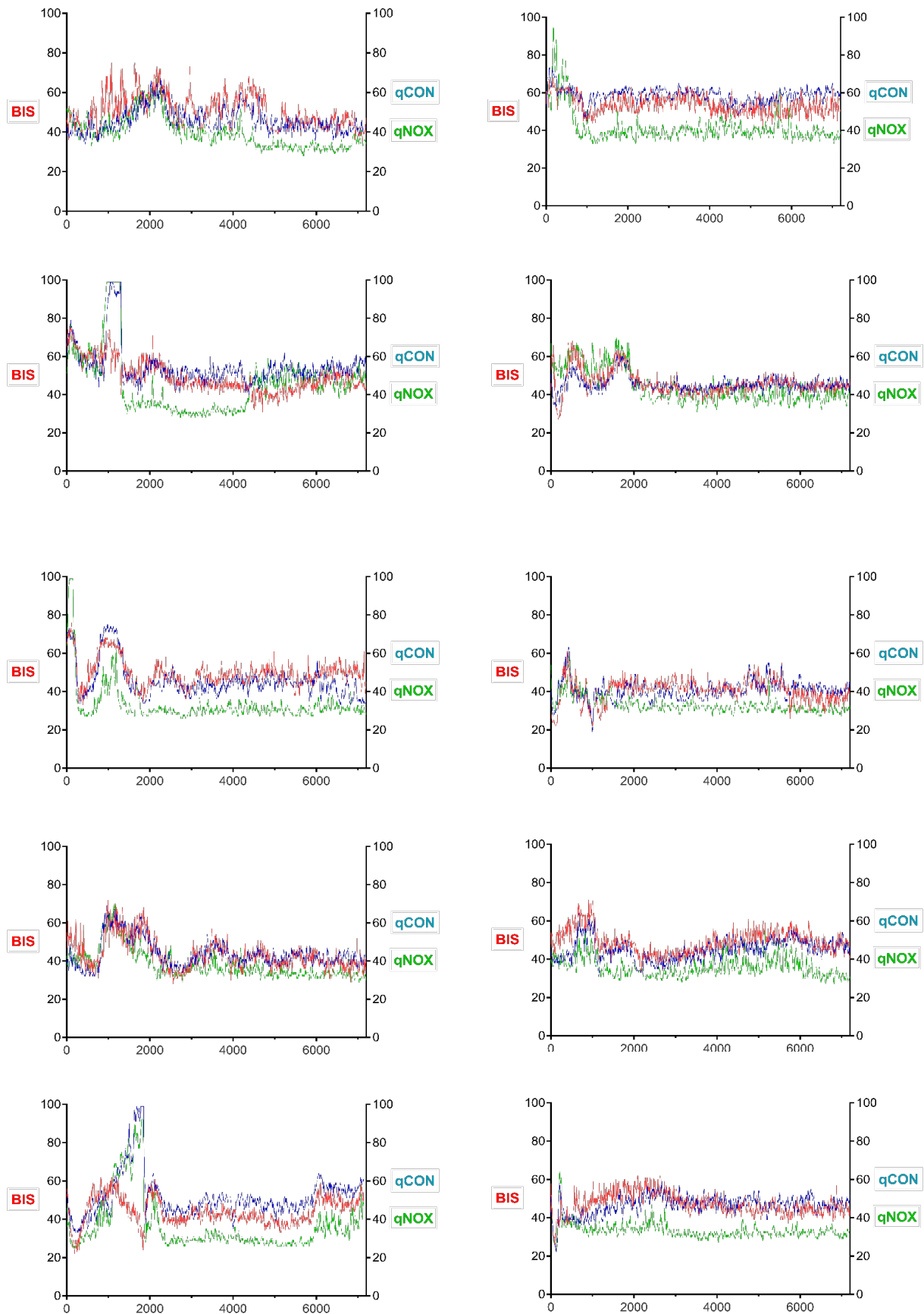
ANNEXES

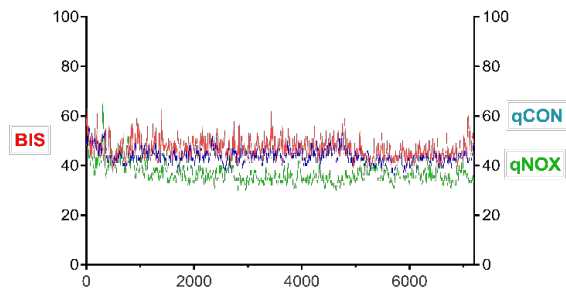
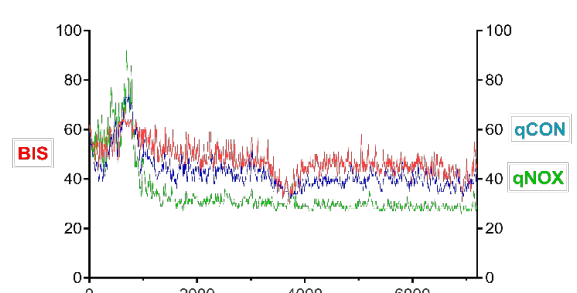
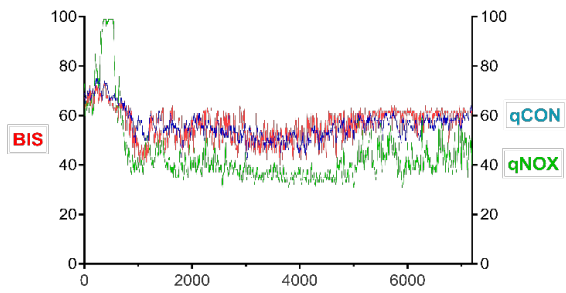
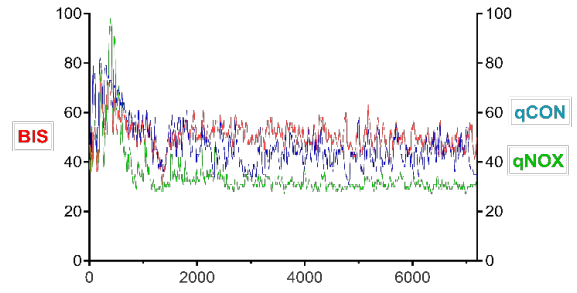
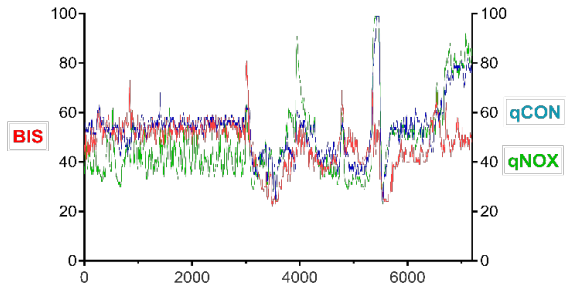
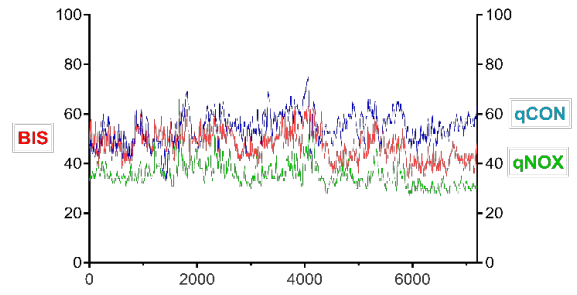
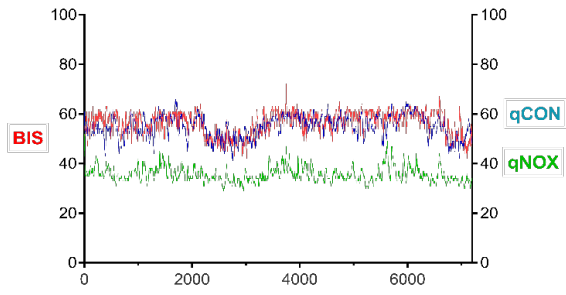
1/ Questionnaire d'évaluation de la mémorisation explicite

| | | | |
|---|-----------------|------------------------|---------------|
| NOM : | Prénom : | Age : | Sexe : |
| Type d'intervention chirurgicale : | | Bloc : | |
| Date de l'acte opératoire : | | Investigateur : | |

| INTERROGATOIRE DU PATIENT à j1 ou j2 | | OUI | NON |
|--------------------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| Q1 | Acceptez-vous de répondre à un questionnaire concernant votre anesthésie ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Q2 | Quel est votre dernier souvenir avant de vous endormir ? | | |
| Q3 | Quel est votre premier souvenir après votre réveil ? | | |
| Q4 | Vous souvenez-vous de quelque chose pendant l'opération ? (l'évocation doit être spontanée) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Douleur ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Impossibilité de bouger ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Propos des personnes présentes ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Bruits ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Autre perception (toucher, vue,...) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Autre gêne ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | En cas de mémorisation : | | |
| | - Pensez-vous avoir rêvé de tout cela ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Cela a-t-il duré longtemps ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | - Qu'avez-vous ressenti ? | | |
| Q5 | Dans l'affirmative avez-vous parlé de ces souvenirs au médecin anesthésiste ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Q6 | Avez-vous un commentaire à faire sur votre anesthésie ? | | |

2/ Données individuelles des 17 patients analysés: indices BIS, qCON et qNOX pendant l'entretien





BIBLIOGRAPHIE

1. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative A. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847-64.
2. Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology*. 2004;101(2):311-5.
3. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD003843.
4. Park SW, Lee H, Ahn H. Bispectral Index Versus Standard Monitoring in Sedation for Endoscopic Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(3):814-24.
5. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1283-90.
6. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;99(1):34-41.
7. Kreuer S, Wilhelm W. The Narcotrend monitor. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):111-9.
8. Bresson J, Gayat E, Agrawal G, Chazot T, Liu N, Hausser-Haw C, et al. A Randomized Controlled Trial Comparison of NeuroSENSE and Bispectral Brain Monitors During Propofol-Based Versus Sevoflurane-Based General Anesthesia. *Anesth Analg*. 2015;121(5):1194-201.
9. Pomfrett CJ. Heart rate variability, BIS and 'depth of anaesthesia'. *Br J Anaesth*. 1999;82(5):659-62.

10. Mayo CW, Bickford RG, Faulconer A, Jr. Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery. *J Am Med Assoc.* 1950;144(13):1081-3.
11. Herregods L, Rolly G, Dutre P, Mergaert C, Mortier E. [The Datex ABM brain activity monitor]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1989;8(3):167-70.
12. Kearse LA, Jr., Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 1994;81(6):1365-70.
13. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology.* 1998;89(4):980-1002.
14. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology.* 1998;89(3):671-7.
15. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit.* 1994;10(6):392-404.
16. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997;86(4):836-47.
17. Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology.* 2004;101(6):1275-82.
18. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology.* 1998;89(2):323-33.
19. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003843.
20. Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY, Freund PR, Bowdle TA, Bower JO. Effects of bispectral index monitoring on recovery from surgical anesthesia in

1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology*. 2005;102(3):566-73.

21. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1970;42(6):535-42.

22. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):549-59.

23. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1757-63.

24. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1097-108.

25. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med*. 2011;365(7):591-600.

26. Lindholm ML, Traff S, Granath F, Greenwald SD, Ekbom A, Lennmarken C, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg*. 2009;108(2):508-12.

27. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010;110(3):816-22.

28. van Waes JA, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 2016;124(1):35-44.

29. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(14):1346-57.

30. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1195-203.
31. Kertai MD, White WD, Gan TJ. Cumulative duration of "triple low" state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology*. 2014;121(1):18-28.
32. Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, et al. Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death. *Anesthesiology*. 2015;123(4):775-85.
33. Oh TK, Park YM, Song IA, Park SH. Association of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index and Low Minimum Alveolar Concentration of Anaesthetic during Surgery with Postoperative 30-day Mortality: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017;45(6):346-52.
34. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(2):145-53.
35. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(2):154-61.
36. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth*. 2004;93(5):645-54.
37. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M. Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth*. 2005;94(5):613-6.

38. Bonhomme V, Deflandre E, Hans P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):340-6.
39. Moller DH, Rampil IJ. Spectral entropy predicts auditory recall in volunteers. *Anesth Analg*. 2008;106(3):873-9, table of contents.
40. Baulig W, Seifert B, Schmid ER, Schwarz U. Comparison of spectral entropy and bispectral index electroencephalography in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(4):544-9.
41. Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C. Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):674-9.
42. Klockars JG, Hiller A, Ranta S, Talja P, van Gils MJ, Taivainen T. Spectral entropy as a measure of hypnosis in children. *Anesthesiology*. 2006;104(4):708-17.
43. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoefft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology*. 2003;98(3):621-7.
44. Aime I, Gayat E, Fermanian C, Cook F, Peuch C, Laloe PA, et al. Effect of age on the comparability of bispectral and state entropy indices during the maintenance of propofol-sufentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2012;108(4):638-43.
45. Chhabra A, Subramaniam R, Srivastava A, Prabhakar H, Kalaivani M, Paranjape S. Spectral entropy monitoring for adults and children undergoing general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010135.
46. Zikov T, Bibian S, Dumont GA, Huzmezan M, Ries CR. Quantifying cortical activity during general anesthesia using wavelet analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006;53(4):617-32.
47. Bibian S, Dumont GA, Zikov T. Dynamic behavior of BIS, M-entropy and neuroSENSE brain function monitors. *J Clin Monit Comput*. 2011;25(1):81-7.

48. Zikov T, Bibian S., Ries C., Jaromczyk A., Voltz D. Performance of BIS and WAVcns to predict loss of consciousness during routine propofol induction. American Society of Anesthesiologist - Chigago Meeting. 2006.
49. Gajraj RJ, Doi M, Mantzaridis H, Kenny GN. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth.* 1998;80(1):46-52.
50. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth.* 2003;91(3):329-35.
51. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000;93(2):409-17.
52. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: a review. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1242-53.
53. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. *Anesthesiology.* 1997;87(4):849-55.
54. Aissou M, Snauwaert A, Dupuis C, Atchabahian A, Aubrun F, Beaussier M. Objective assessment of the immediate postoperative analgesia using pupillary reflex measurement: a prospective and observational study. *Anesthesiology.* 2012;116(5):1006-12.
55. Isnardon S, Vinclair M, Genty C, Hebrard A, Albaladejo P, Payen JF. Pupillometry to detect pain response during general anaesthesia following unilateral popliteal sciatic nerve block: a prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(7):429-34.
56. Guglielminotti J, Mentre F, Gaillard J, Ghalayini M, Montravers P, Longrois D. Assessment of pain during labor with pupillometry: a prospective observational study. *Anesth Analg.* 2013;116(5):1057-62.
57. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye ML, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus

Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*. 2017;127(2):284-92.

58. Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I. Influence of Depth of Hypnosis on Pupillary Reactivity to a Standardized Tetanic Stimulus in Patients Under Propofol-Remifentanil Target-Controlled Infusion: A Crossover Randomized Pilot Study. *Anesth Analg*. 2018;126(1):70-7.

59. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:1194-7.

60. Boselli E, Bouvet L, Begou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014;112(4):715-21.

61. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative "Analgesia Nociception Index"-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017;125(1):81-90.

62. Avez-Couturier J, De Jonckheere J, Jeanne M, Vallee L, Cuisset JM, Logier R. Assessment of Procedural Pain in Children Using Analgesia Nociception Index: A Pilot Study. *Clin J Pain*. 2016;32(12):1100-4.

63. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006;96(5):620-6.

64. Guerrero JL, Matute E, Alsina E, Del Blanco B, Gilsanz F. Response entropy changes after noxious stimulus. *J Clin Monit Comput*. 2012;26(3):171-5.

65. Weil G, Passot S, Servin F, Billard V. Does spectral entropy reflect the response to intubation or incision during propofol-remifentanil anesthesia? *Anesth Analg*. 2008;106(1):152-9, table of contents.

66. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2000;90(1):161-7.
67. Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K, et al. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. *Anesthesiology*. 2006;104(4):686-95.
68. Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, et al. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanil guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth Analg*. 2011;112(3):546-57.
69. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*. 2017;127(2):272-83.
70. Jensen EW, Valencia JF, Lopez A, Anglada T, Agusti M, Ramos Y, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(8):933-41.
71. Muller JN, Kreuzer M, Garcia PS, Schneider G, Hautmann H. Monitoring depth of sedation: evaluating the agreement between the Bispectral Index, qCON and the Entropy Module's State Entropy during flexible bronchoscopy. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(6):563-73.
72. Melia U, Gabarron E, Agusti M, Souto N, Pineda P, Fontanet J, et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(6):1273-81.
73. Niedhart DJ, Kaiser HA, Jacobsohn E, Hantler CB, Evers AS, Avidan MS. Inpatient reproducibility of the BISxp monitor. *Anesthesiology*. 2006;104(2):242-8.
74. Fudickar A, Voss D, Serocki G, Jeckstrom W, Ambrosch P, Steinfath M, et al. Clinically relevant asymmetry of bispectral index during recovery from

anaesthesia for ear-nose-throat surgery in adults and children. *Anaesthesia*. 2011;66(10):936-41.

75. Lopes-Pimentel P, Koo M, Bocos J, Sabate A. The bilateral bispectral and the composite variability indexes during anesthesia for unilateral surgical procedure. *Saudi J Anaesth*. 2017;11(1):49-53.

76. Stockle PA, Julien M, Issa R, Decary E, Brulotte V, Drolet P, et al. Validation of the PMD100TM and its NOLTM Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanyl in patients under general anaesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2018.

77. Astrom C, Trojaborg W. Relationship of age to power spectrum analysis of EEG during sleep. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9(3):424-30.

78. Schultz A, Grouven U, Zander I, Beger FA, Siedenberg M, Schultz B. Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(1):27-34.

79. Myles PS, Cui J. Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures. *Br J Anaesth*. 2007;99(3):309-11.

RESUMÉ

Introduction: Le but de cette étude a été de comparer le pouvoir de discrimination du BIS® et du qCON® dans leur capacité à détecter les périodes d'anesthésie insuffisamment ou trop profonde durant la période d'entretien d'une anesthésie balancée comprenant un agent halogéné. Par ailleurs, nous avons analysé l'évolution de l'indice qNOX, qui est sensé représenter la composante analgésique.

Matériel et méthodes: Il s'agissait d'une étude observationnelle, monocentrique, ouverte. Les couples de données issues du BIS et du qCON ont été analysés de manière descriptive. La corrélation entre les différents paramètres a été calculée selon la méthode de Pearson. La concordance entre les paires de valeur BIS/qCON a été définie par l'impact qu'aurait pu avoir ces valeurs sur la prise de décision par l'anesthésiste en charge du patient. Nous avons identifié trois classes de valeurs correspondant à une anesthésie trop profonde (BIS <40), adaptée (BIS entre 40 à 60) et trop légère (BIS >60). Une valeur de $p < 0,05$ a été définie comme significative.

Résultats: Sur les 17 patients ayant une durée d'enregistrement au moins égale à 2h, il a été retrouvé une excellente corrélation, et une concordance BIS/qCON pour $74,2 \pm 36,4$ % des couples de données. Dans $25,6 \pm 1,9$ % des cas, la discordance était mineure. Dans $0,2 \pm 0,1$ % des cas, la discordance majeure. Lorsque la valeur du qNOX était élevée, la probabilité d'avoir un qCON très supérieur au BIS (> 25) était élevée.

Conclusion: Les index BIS et qCON semblent interchangeable. Par contre, l'intérêt de la mesure de l'indice qNOX n'a pu être établi par notre étude.

Mots-clef: index bispectral, qCON, anesthésie, profondeur, électro-encéphalogramme, monitoring