



**HAL**  
open science

# Monitoring du Nociception Level (NOL) index et consommation de morphiniques lors d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez le sujet âgé: une étude rétrospective

Florian Piérot

## ► To cite this version:

Florian Piérot. Monitoring du Nociception Level (NOL) index et consommation de morphiniques lors d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez le sujet âgé: une étude rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02638119

**HAL Id: dumas-02638119**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02638119>**

Submitted on 28 May 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2019

Thèse n°3201

Thèse pour l'obtention du

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 13 Décembre 2019 par

**Florian PIÉROT**

Né le 28 Mars 1989 à Saint-Cloud (92)

**Monitoring du Nociception Level (NOL) index et consommation de morphiniques lors d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez le sujet âgé : une étude rétrospective**

Sous la direction de Monsieur le Docteur Pierre-André STÖCKLE

**Membres du jury**

Madame la Professeure Karine NOUETTE-GAULAIN,  
Monsieur le Professeur Thierry FABRE,  
Madame la Docteure Claire ROUBAUD-BAUDRON,  
Madame la Docteure Cécile DEGRYSE,

Présidente  
Juge  
Juge  
Juge

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Philippe RICHEBÉ



**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2019

Thèse n°3201

Thèse pour l'obtention du

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 13 Décembre 2019 par

**Florian PIÉROT**

Né le 28 Mars 1989 à Saint-Cloud (92)

**Monitoring du Nociception Level (NOL) index et consommation de morphiniques lors d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez le sujet âgé : une étude rétrospective**

Sous la direction de Monsieur le Docteur Pierre-André STÖCKLE

**Membres du jury**

Madame la Professeure Karine NOUETTE-GAULAIN,  
Monsieur le Professeur Thierry FABRE,  
Madame la Docteure Claire ROUBAUD-BAUDRON,  
Madame la Docteure Cécile DEGRYSE,

Présidente  
Juge  
Juge  
Juge

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Philippe RICHEBÉ

## **Remerciements**

**Madame la Professeure Karine NOUETTE-GAULAIN, Présidente du jury  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier**

**Chef du service D'Anesthésie-Réanimation GH Pellegrin - CHU de Bordeaux**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, je vous en remercie. Vos enseignements aussi bien théoriques que pratiques au sein des différents stages de votre service m'ont été bénéfiques dans l'apprentissage de ma spécialité. Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour m'avoir accordé votre confiance en me permettant de continuer à travailler dans votre service. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

**Monsieur le Professeur Philippe RICHEBÉ, Rapporteur  
Professeur Agrégé, Département d'Anesthésiologie et Médecine de la Douleur  
de l'Université de Montréal**

**Département d'Anesthésiologie de l'Hôpital Universitaire Maisonneuve-  
Rosemont, Montréal, Québec**

Je vous remercie d'avoir jugé ce travail de thèse. Votre rigueur et votre expertise ont permis d'approfondir ce travail. Vos remarques justes m'ont permis de percevoir les améliorations à apporter au manuscrit. Je suivrais vos conseils précieux pour les prochaines étapes. Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

**Monsieur le Professeur Thierry FABRE, Juge  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef du service de l'Unité d'Orthopédie et Traumatologie périphérique GH  
Pellegrin - CHU de Bordeaux**

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, je vous en remercie. Votre expertise viendra enrichir ce travail. Je vous remercie d'avoir porté attention à ce sujet multidisciplinaire. Veuillez recevoir le témoignage de mon plus grand respect et de ma reconnaissance.

**Madame la Docteure Claire ROUBAUD BAUDRON, Juge  
Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef de service de Neurologie vasculaire et post-urgence gériatrique GH  
Pellegrin - CHU de Bordeaux**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je serais ravi d'échanger avec vous sur les prises en charge orthogériatriques lors de ma pratique future. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

**Madame la Docteure Cécile DEGRYSE, Juge  
Praticien Hospitalier  
Responsable d'Unité Orthopédie et Ambulatoire, Service d'Anesthésie-  
Réanimation GH Pellegrin - CHU de Bordeaux**

Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de ton enseignement ainsi que de tes nombreuses qualités professionnelles et personnelles. Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance en me permettant de travailler dans ton unité.

**Monsieur le Docteur Pierre-André STÖCKLE, Directeur  
Chef de Clinique-Assistant  
Unité Déchocage et Bloc des Urgences, Service d'Anesthésie-Réanimation GH  
Pellegrin - CHU de Bordeaux**

Je te remercie d'avoir encadré ma thèse. Tes nombreuses remarques, ton soutien et ta disponibilité sans faille ont été primordiaux à la réalisation et l'aboutissement de ce projet. J'ai eu également la chance de travailler à tes côtés et de bénéficier de ton expérience. J'espère que tu reconnaitras dans ces remerciements toute ma reconnaissance et le respect que je te porte.

**À mes parents,** pour mon développement équilibré et soigné, vous m'inspirez.

**À mes frères,** plus on grandi, mieux c'est.

**À Ptite-Mamie,** ta jeunesse éternelle m'impressionne.

**À Grand-Père,** un modèle.

**À Clotilde,** élément indispensable ♥

**À la famille Lacour,** pour votre accueil.

**À mes amis,** votre présence me touche.

**Aux médecins et paramédicaux** qui m'ont formé dans l'exercice de ce beau métier depuis maintenant une décennie.

## Résumé

**Introduction :** Le Nociception Level (NOL) est un nouvel outils de monitoring multiparamétrique de la nociception per opératoire. Il pourrait guider la titration per opératoire des morphiniques des patients sous anesthésie générale. Cet outil parait particulièrement adapté au sujet âgé chez qui la balance nociception-antinociception est difficile à évaluer et les complications péri-opératoires d'un excès de morphiniques sont plus fréquentes. L'hypothèse de notre étude était que le monitoring du NOL serait corrélé à une diminution de la consommation de morphiniques ainsi que l'incidence de leurs effets secondaires chez les patients de plus de 75 ans opérés d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF).

**Méthodes :** Il s'agissait d'une analyse rétrospective d'une étude monocentrique cas-témoins menée dans le service du bloc des urgences du CHU de Bordeaux. L'anesthésie générale pour FESF chez le patient de plus de 75 ans était conduite selon un protocole standardisé. L'administration per opératoire de remifentanil était ajustée selon la valeur du NOL pour le groupe NOL+ et selon l'évaluation du praticien pour le groupe NOL-. Le critère de jugement principal était la quantité totale de remifentanil administrée rapportée à la durée d'administration. Les critères de jugements secondaires étaient la consommation totale de morphiniques à 48h, la douleur postopératoire, les épisodes d'hypotensions per opératoires, l'incidence du delirium post opératoire et la quantité de remifentanil administrée entre le début et la fin de l'étude.

**Résultats :** Entre Février 2018 et Janvier 2019, 18 patients étaient inclus dans le groupe NOL- et 19 patients dans le groupe NOL+. Il n'y avait pas de différence significative d'administration de remifentanil dans le groupe NOL+ par rapport au groupe NOL- ( $0.103 \pm 0.02 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  pour le groupe NOL+ contre  $0.104 \pm 0.03\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$   $p=0.92$ ). Il était retrouvé une diminution de consommation de morphiniques pour le groupe NOL+ mais pas de différence de score maximum de douleur à 48h, d'incidence du delirium ou d'hypotension per opératoire. Il était retrouvé une réduction significative de l'administration globale de remifentanil au cours de l'étude.

**Conclusion :** Le monitoring du NOL ne semble pas diminuer l'administration per opératoire de remifentanil au cours d'une anesthésie pour FESF chez le patient de plus de 75 ans. L'absence de différence significative entre les deux groupes pourrait être expliquée par l'effet protocole constaté au cours de l'étude.

## **Liste des abréviations :**

**AINS** Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

**AIVOC** Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration

**ANI** Index Analgésie Nociception

**BIS** Index Bispectral

**CAM** Confusion Assessment Method

**FESF** Fracture de l'extrémité supérieure du fémur

**NOL** Nociception Level

**ROC** Receiver Operating Curves

**SFAR** Société Française d'Anesthésie-Réanimation

**SFGG** Société Française de Gériatrie et Gériatologie

**SOFCOT** Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

**SPI** Surgical Pleth Index

**VFC** variations à court terme de la fréquence cardiaque

# **Table des matières**

## **I. Introduction**

<b>I-1 Epidémiologie de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur.....</b>	<b>6</b>
<b>I-2 Morbi-mortalité.....</b>	<b>6</b>
<b>I-3 Modèle gériatrique.....</b>	<b>7</b>
<b>I-4 Modèles de prise en charge.....</b>	<b>8</b>
<i>I-4.1 Prévention.....</i>	<i>8</i>
<i>I-4.2 Délai opératoire.....</i>	<i>8</i>
<i>I-4.3 Techniques chirurgicales.....</i>	<i>9</i>
<i>I-4.4 Orthogériatrie.....</i>	<i>11</i>
<b>I-5 Optimisation per opératoire.....</b>	<b>12</b>
<i>I-5.1 Technique d'anesthésie.....</i>	<i>12</i>
<i>I-5.2 Hypnotiques et monitoring.....</i>	<i>12</i>
<i>I-5.3 Morphiniques et monitoring.....</i>	<i>14</i>
<b>I-6 Monitoring de la nociception.....</b>	<b>14</b>
<i>I-6.1 Les outils.....</i>	<i>14</i>
<i>I-6.2 Le Nociception Level (NOL) index.....</i>	<i>15</i>

## **II. Objectif du travail de thèse.....**

<b>III. Article Original.....</b>	<b>20</b>
Abstract.....	22
Introduction.....	25
Methods.....	27
Results.....	31
Discussion.....	33
References.....	37
Figures and tables.....	39

## **IV. Discussion.....**

## **V. Conclusion.....**

## **VI. Bibliographie.....**

## **VII. Annexes.....**

## **VIII. Serment d'Hippocrate.....**

## **I. Introduction**

### **I-1 Epidémiologie de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur**

En France, selon les projections de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), 13,7 millions de personnes seront âgées de plus de 75 ans en 2070, soit deux fois plus qu'en 2013 (1). Avec le vieillissement de la population le nombre de patients de plus de 75 ans nécessitant une chirurgie est en constante augmentation (2). La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) associée à la Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG), à la Société Française de Pharmacie Clinique et à la Société Française de Chirurgie Orthopédique (SOFCOT) ont récemment publié des recommandations encadrant les bonnes pratiques pour l'anesthésie de ces patients. Ce référentiel appuie ses recommandations à l'aide de l'exemple de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), qui émerge dans la littérature comme un modèle de prise en charge péri-opératoire chez le patient âgé (3). En France, l'incidence de la FESF est de plus de 75000 nouveaux cas par an chez les patients de plus de 75 ans et on estime que ce chiffre pourrait atteindre 150 000 par an en 2050 (4). Dans le monde, on estime l'incidence de la FESF à plus de 1.6 millions chaque année (5). Cette pathologie est donc un problème de santé publique en raison de sa fréquence et de la morbi-mortalité qui lui est associée.

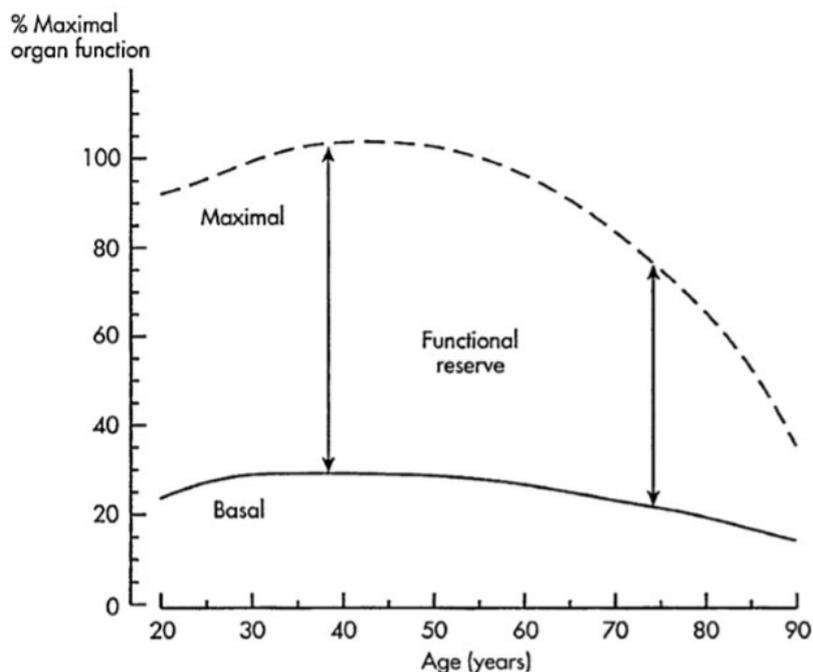
### **I-2 Morbi-mortalité**

La FESF est une pathologie grave, elle marque un tournant dans la vie du sujet âgé par son impact en termes de qualité de vie, d'autonomie et de morbi-mortalité. Un excès de mortalité suivant une FESF chez le sujet âgé est constamment retrouvé dans la littérature. Une méta-analyse publiée par Katsoulis et al. en 2017 compilait les données de huit cohortes prospectives de sujets âgés de plus de 60 ans aux Etats-Unis et en Europe. Cette étude retrouvait une forte association entre l'occurrence d'une FESF et le risque de mortalité, qui est doublée après ajustement sur les données démographiques et différents facteurs de confusion (6). Une autre méta-analyse publiée en 2009 par Haentjens et al. retrouvait un risque de mortalité 5 à 8 fois plus élevé trois mois après une FESF par rapport à une population contrôle (7). En France, la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) a publié en 2016 une étude qui retrouve des résultats comparables à ceux de la littérature internationale, elle incluait tous les patients de plus de 55 ans ayant eu une FESF en 2008 et 2009. Cette étude retrouvait une mortalité à un an toutes causes

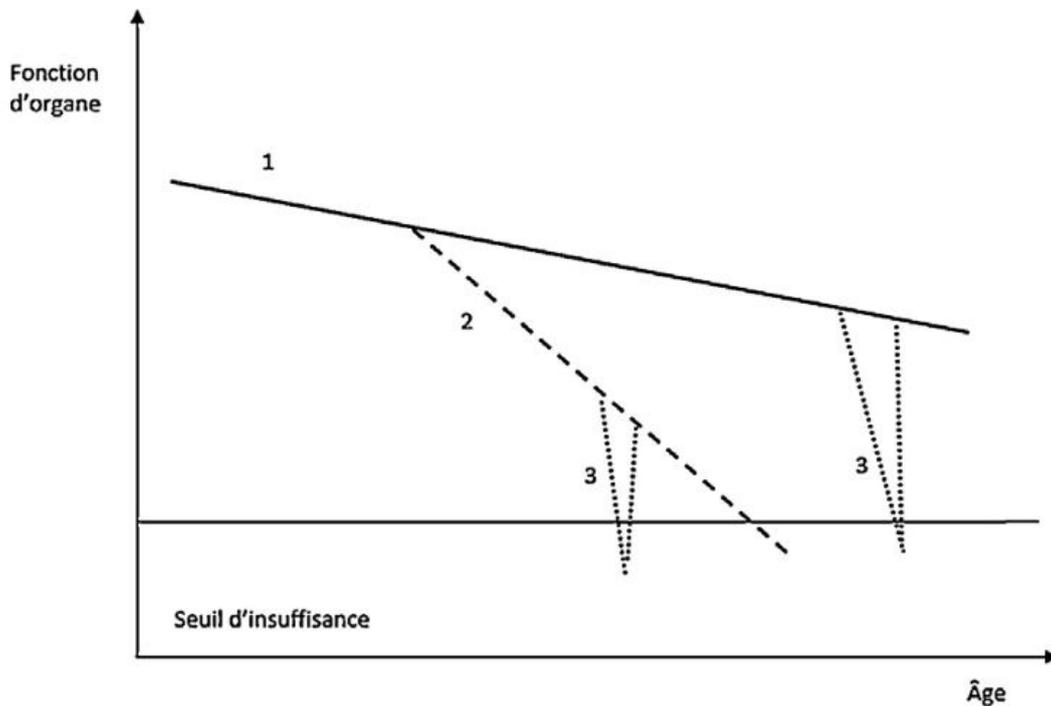
confondues de 23,5 %, un chiffre plus élevé que la mortalité des patients hospitalisés du même âge (4).

### I-3 Modèle gériatrique

L'importance de la mortalité péri-opératoire associée à une chirurgie d'une FESF peut s'expliquer par les caractéristiques de cette population. D'une part, l'âge avancé des patients pris en charge (66% ont plus de 80 ans (4)) est retrouvé comme un facteur indépendant de mortalité (8). D'autre part, l'état de santé et de fragilité préexistants à la fracture sont associés à la mortalité post opératoire (95% des patients avec une FESF ont au moins une comorbidité (9)). Le modèle de décompensation fonctionnelle de la personne âgée proposé en 1984 par JP Bouchon ou « 1+2+3 de Bouchon » est un concept de raisonnement gériatrique qui explique ces constatations (10). La FESF peut être considérée chez ces patients comme un épisode aigu précipitant une décompensation d'organes dont les réserves physiologiques sont diminuées (Figures 1 et 2). Ainsi on attribue que trois quart des décès après FESF sont liés aux antécédents des patients (11).



**Figure 1 Représentation schématique de la relation entre la fonction physiologique maximale (en pointillés), basale (trait plein) et l'âge. D'après Aubrun (12).**



**Figure 2 Modèle "1+2+3" de J-P Bouchon (11)**

**Courbe 1** : vieillissement physiologique d'un organe (exemple : système cardiovasculaire)

**Courbe 2** : vieillissement accéléré par une pathologie chronique (exemple : insuffisance cardiaque)

**Courbes 3** : représente l'épisode aigu entraînant une décompensation (exemple : fracture de l'extrémité du fémur et décompensation cardiaque)

#### **I-4 Modèles de prise en charge**

Ces dernières années, plusieurs stratégies ont été adoptées pour réduire le risque péri-opératoire pour ces fractures. L'enjeu est de rétablir le patient à son état fonctionnel antérieur, de prendre en charge l'épisode aigu, ici la fracture, mais également de traiter les décompensations d'organes précipitant la chute.

##### *I-4.1 Prévention*

La prise en charge de l'ostéoporose et des facteurs de risque de chutes a permis une diminution de l'incidence des FESF aux Etats-Unis (13), en revanche, compte tenu de l'accroissement progressif de la population, le nombre de FESF reste stable.

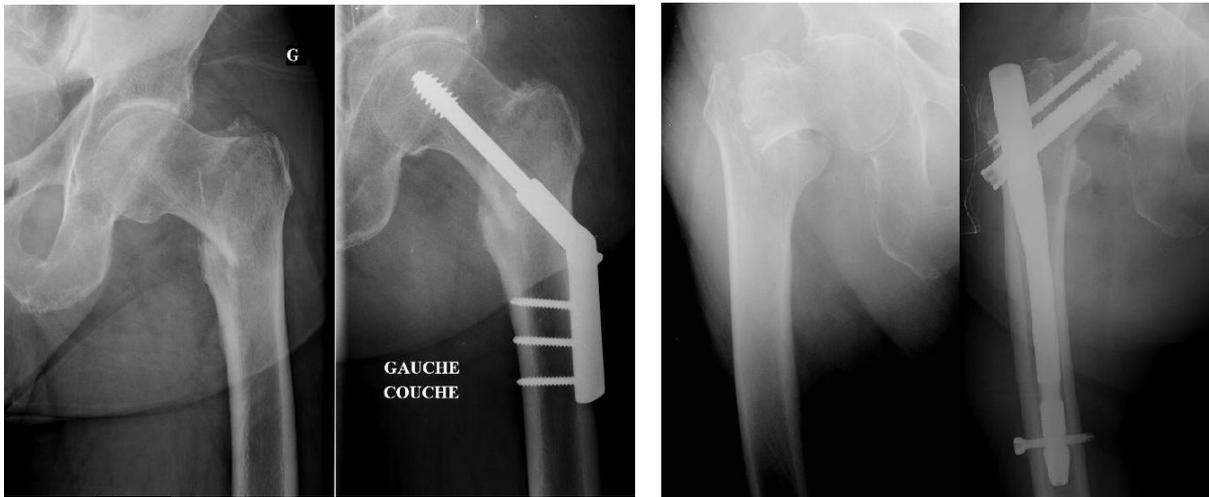
##### *I-4.2 Délai opératoire*

La rapidité de passage au bloc opératoire est primordiale, la FESF doit être considérée comme une urgence chirurgicale. En 2012 Moja et al. publiaient une méta-analyse regroupant 35 études rétrospectives (plus de 190000 patients) qui retrouvait que les patients opérés d'une FESF dans les 48h ont une mortalité diminuée par rapport aux patients opérés après 48h (OR 0.74, 95% CI 0.67 to 0.81, P,0.0001, I2

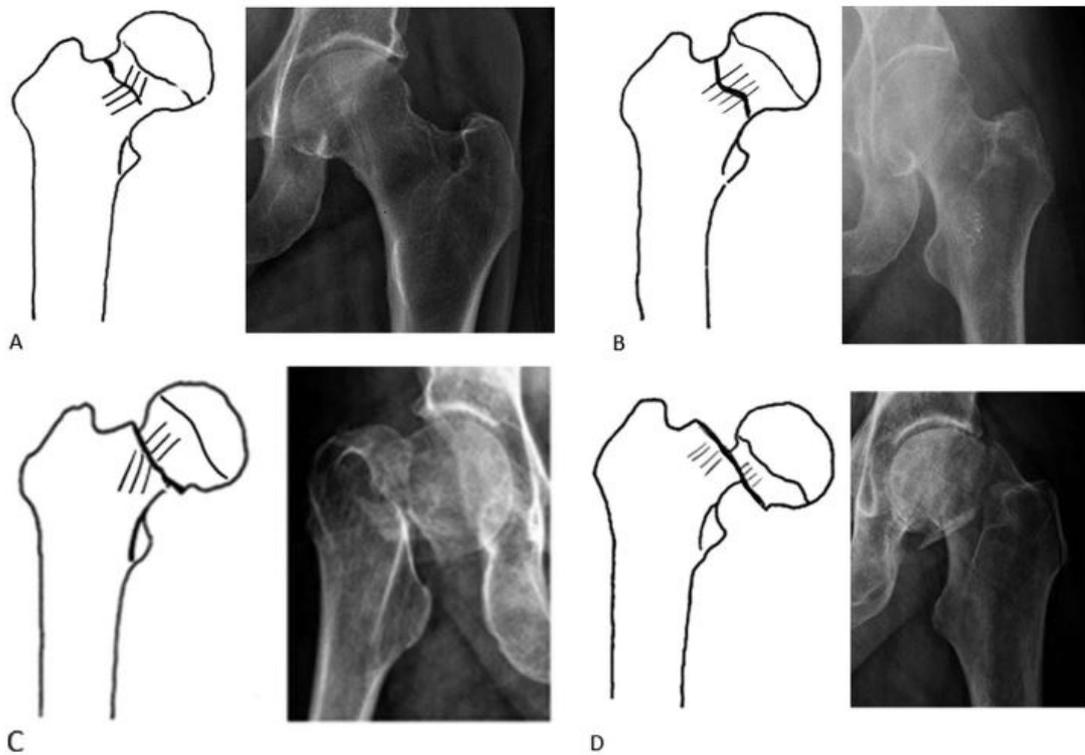
=85%.) (14). En 2017 une étude retrouvait une mortalité à 30 jours augmentée passé 24h de délai opératoire dans la FESF (15). La SFAR recommande donc un délai opératoire inférieur à 48h (3). Même dans les centres de référence pour la FESF l'adhésion à ces recommandations ne peut être réalisée pour tous les patients (13% sont opérés après 48h dans un centre français d'orthogériatrie (16)). En effet, il reste la problématique des patients en cours de décompensation d'une pathologie sous-jacente ou sous anticoagulants lors de leur fracture dont la chirurgie doit être reportée. Ces patients sont particulièrement fragiles et pourraient être exposés à une aggravation ou à de nouvelles décompensations dans l'attente de la chirurgie. Ils bénéficieraient d'autant plus d'une chirurgie précoce comme nous l'indique le modèle de JP Bouchon. Mais la littérature actuelle manque d'études prospectives qui confirmeraient cette hypothèse.

#### *I-4.3 Techniques chirurgicales*

La Haute Autorité de Santé et la SOFCOT ont publié en 2016 des recommandations sur la prise en charge chirurgicale des FESF (17). Pour les fractures du massif trochantérien, extra capsulaires, deux techniques d'ostéosynthèses sont à différencier : extra-médullaire (type vis-plaque Figure 3) ou intra-médullaire (type enclouage centromédullaire Figure 3). Les données de la littérature ne permettent pas de conclure à la supériorité ou l'infériorité d'une technique par rapport à l'autre. Pour les fractures du col fémoral, intra capsulaires, les techniques recommandées dépendent de la classification de Garden (18,19) (Figure 4). Pour les fractures type Garden 1 ou 2, une ostéosynthèse type vissage du col fémoral est recommandée en première intention. Dans les cas où celle-ci ne peut pas être envisagée, une arthroplastie sera alors réalisée, en particulier si le grand âge du patient ne permet pas la tenue suffisante des vis dans la tête du fémur. Pour les fractures types 3 ou 4, l'arthroplastie est le traitement de référence. Deux techniques d'arthroplasties sont à différencier : prothèses totales ou intermédiaires. L'indication dépend de l'âge physiologique du patient et de ses comorbidités, la prothèse totale étant plus invasive (plus de saignement et augmentation de la durée opératoire) mais donnant de meilleurs résultats à long terme (20). La cimentation de la tige fémorale est débattue, elle a l'avantage une meilleure stabilité et diminue le risque de déplacements et de fractures secondaires. Le risque cardio-vasculaire n'est pas négligeable (aux alentours de 1%) (21). Dans tous les cas l'indication opératoire tient compte du niveau d'autonomie antérieure, une mise en appui précoce sera privilégiée pour favoriser la réhabilitation et diminuer la morbi-mortalité.



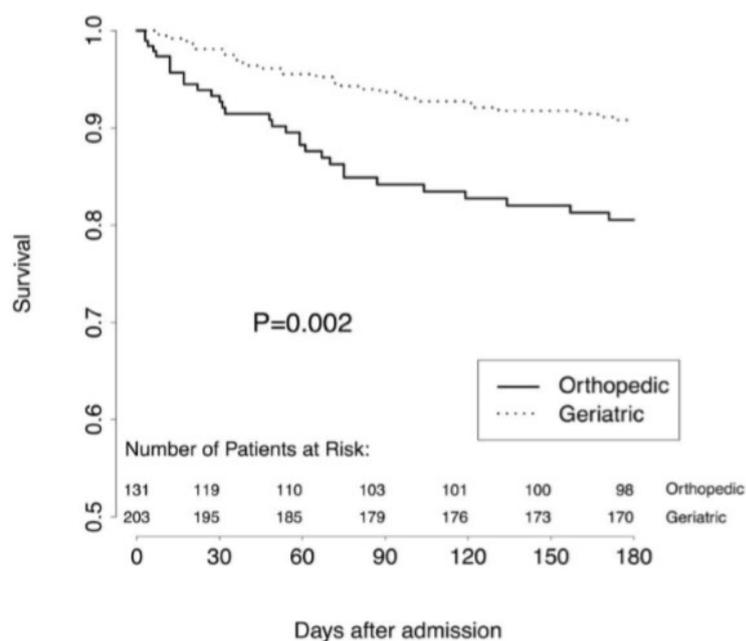
**Figure 3** Fractures du massif trochantérien, ostéosynthèse par vis plaque (à gauche) et enclouage centromédullaire (à droite).



**Figure 4 Classification de Garden pour les fractures du col fémoral.** La trame osseuse est représentée sous forme de lignes pour les schémas avec les radiographies correspondantes. Garden 1 (A) Garden 2 (B) Garden 3 (C) Garden 4 (D). D'après Kazley et al. (19).

#### I-4.4 Orthogériatrie

L'orthogériatrie est un concept de prise en charge multidisciplinaire visant à favoriser la réhabilitation post-opératoire de ces patients. Ils sont hospitalisés dans une unité dédiée ou dans un service d'orthopédie avec intervention d'un gériatre. Les soins multimodaux et multi professionnels regroupent notamment kinésithérapie pour mobilisation précoce, prise en charge nutritionnelle et analgésie adaptée. La prise en charge s'attache également à la prévention et détection précoces des complications telles que les escarres, l'anémie, les rétentions aigues d'urine, les infections, la constipation ou le delirium. Une étude parue en 2014, menée par Boddaert et al., retrouvait une diminution de la mortalité à 6 mois chez les patients bénéficiant d'un transfert dans une telle unité comparé aux patients pris en charge en service d'orthopédie (Figure 3). Elle retrouvait également une diminution des complications post opératoire et une reprise de l'appui plus précoce (16). Ainsi, la Haute Autorité de Santé en association avec la SFGG et la SOFCOT ont publié en Juin 2017 une série de points clés sur le parcours de soins en orthogériatrie afin d'améliorer le pronostic (22).



**Figure 5 Courbes de survie de Kaplan-Meier concernant la mortalité pour les cohortes de patients hospitalisés en secteur d'orthopédie (lignes pleines) et unité de gériatrie (pointillés) suite à une fracture du fémur. D'après Boddaert et al. (16).**

La prise en charge anesthésique de ces patients pour une chirurgie de FESF est donc globale, péri-opératoire, elle vise à détecter les comorbidités sous-jacentes, traiter et éviter leur décompensation pré, per et post-opératoire et prévenir toute complication intercurrente.

## **I-5 Optimisation per opératoire**

### *I-5.1 Technique d'anesthésie*

Le choix entre une anesthésie générale ou une anesthésie locorégionale rachidienne (rachianesthésie ou rachianesthésie continue) pour la chirurgie de FESF est un débat actuel. En effet, les études concernant l'intérêt d'une ou l'autre technique sur la morbi-mortalité post opératoire sont contradictoires et de faible niveau de preuves. Une méta-analyse publiée par Guay et al. comme revue dans Cochrane en 2017 reprenait 21 études qui comparaient anesthésie générale avec rachianesthésie pour la chirurgie de FESF. Pour 11 études incluant 2152 patients, il n'était pas retrouvé de différence significative de mortalité à 30 jours. De même, il n'était pas retrouvé de différence significative pour les critères secondaires étudiés notamment en termes de durées de séjour, de confusion post-opératoire ou d'évènements cardiaques post-opératoire. Les auteurs insistaient particulièrement sur la nécessité de conduire des études de meilleure qualité méthodologique pour pouvoir conclure avec certitude sur le sujet (23,24).

En cas d'anesthésie générale, la SFAR recommande une titration avec des agents anesthésiques de courte durée d'action, à des doses adaptées à la pharmacologie du patient âgé et à un monitoring de la profondeur de l'anesthésie (3). En effet, les modifications physiologiques liées au vieillissement influencent à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des hypnotiques et des morphiniques, rendant leur fenêtre thérapeutique étroite et entraînant un risque de surdosage (25). Afin de réduire l'administration péri-opératoire de morphiniques et la douleur post-opératoire un bloc analgésique du nerf fémoral est également recommandé.

### *I-5.2 Hypnotiques et monitoring*

Concernant les hypnotiques, la titration des halogénés avec mesure de leur fraction expirée ou de propofol en objectif de concentration (Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC)) sont des méthodes adaptées au sujet âgé, permettant d'adapter rapidement leur concentration au site effet (26).

L'Index Bispectral (BIS®, ASPECT Medical Systems, Newton, MA) ou l'entropie (SE, GE Healthcare Helsinki, Finlande) sont des indices dérivés de l'analyse de l'électro-encéphalogramme et sont validés pour le monitoring de la profondeur d'anesthésie. Ces indices permettent d'adapter l'administration d'hypnotiques en évitant tout sous dosage (responsable de mémorisations) ou surdosage. Par leurs propriétés inotropes

négatives et par diminution des résistances vasculaires systémiques, les hypnotiques, s'ils sont surdosés peuvent être responsables d'une baisse du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique. L'hypotension artérielle est constamment associée aux complications post-opératoires dans tous les types de chirurgies (27) et, bien qu'il n'existe pas d'étude spécifique aux patients âgés, il est raisonnable de penser que tout épisode hypotensif est d'autant plus à risque chez le patient âgé fragile. Cette population est particulièrement exposée au phénomène de « triplelow » (basse tension, basse Concentration Alvéolaire Minimale en halogénés et BIS bas), qui est associé à un risque de mortalité multiplié par 4 (28). De plus, il a été montré une diminution du delirium post opératoire chez les patients bénéficiant d'un monitoring de la profondeur d'anesthésie. En revanche, les résultats sont contradictoires concernant la diminution de consommation des agents hypnotiques (29). Ainsi il existe des arguments forts pour l'utilisation systématique de ces outils pour la titration des agents hypnotiques chez le sujet âgé.

### *I-5.3 Morphiniques et monitoring*

Concernant les morphiniques, l'utilisation du remifentanil en objectif de concentration à l'aide du modèle de pharmacologique de Minto est particulièrement adapté au sujet âgé (30). Sa demi-vie contextuelle courte en fait une molécule de choix pour éviter une accumulation et l'apparition d'effets secondaires au réveil tels qu'une dépression respiratoire, une sédation résiduelle, des nausées et vomissements post-opératoire ou une rétention aigue d'urine. Un surdosage en remifentanil per opératoire est responsable d'hypotension et de bradycardie (31,32). Les morphiniques, et plus particulièrement le remifentanil, sont responsables d'hyperalgésie secondaire. Ce concept physiopathologique complexe a pour mécanismes le recrutement et l'hyper-activation des récepteurs opioïdes centraux ainsi que la stimulation des récepteurs glutaminergiques NMDA impliqués dans le circuit de la douleur (33). Une méta-analyse récente reprenait 27 essais contrôlés randomisés, soit 1494 patients. Elle rapportait que les patients recevant des doses importantes de morphiniques en per opératoire avaient des scores de douleur plus élevés et une consommation post-opératoire en morphine plus importante et ce notamment avec le remifentanil (34). Il faut noter que l'effet hyperalgésique a été plus étudié avec le remifentanil il existe donc un biais de publication vis-à-vis des autres morphiniques.

Dès lors, il apparaît qu'un outil de monitoring permettant d'adapter les doses de morphiniques per opératoires à chaque patient et chaque situation est nécessaire, particulièrement pour les sujets âgés fragiles. De tels outils se développent depuis quelques années mais ne sont pas encore entrés dans la pratique courante.

## **I-6 Monitoring de la nociception**

Lors d'une anesthésie générale, les hypnotiques sont administrés dans le but d'obtenir une perte de conscience, celle-ci supprime la sensation douloureuse. La nociception est définie comme la détection, la transduction et la transmission par l'organisme de stimuli néfastes (comme la perte d'intégrité d'un tissu) (35). Elle est une réponse physiologique et engendre une stimulation du système nerveux autonome qui se produit également pour les sujets inconscients. Les morphiniques sont notamment administrés dans le but de diminuer cette réaction à l'origine d'un stress hormonal engendrant tachycardie et hypertension artérielle (36). L'évaluation de la balance entre la réaction au stimuli chirurgical et effet anti-nociceptif des morphiniques est habituellement appréciée par le clinicien à l'aide du monitoring de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, de ses connaissances en pharmacologie des morphiniques ainsi que de son expérience (37). Lors d'une anesthésie générale, les réactions hémodynamiques sont peu spécifiques, potentialisée par les interactions morphiniques-hypnotiques et parfois masquées par des traitements (comme les bêtabloquants). De plus, la pharmacologie des morphiniques présente une grande variabilité interindividuelle. L'appréciation clinique de la balance nociception/anti-nociception apparaît alors complexe et peu spécifique avec les critères usuels.

### *I-6.1 Les outils*

Depuis quelques années, l'avancée des recherches biomédicales a permis l'émergence d'outils d'évaluation de la nociception par monitoring des réactions du système nerveux autonome.

La mesure des variations à court terme de la fréquence cardiaque (VFC) dans les fréquences de 0.15 à 0.4Hz, reflet du tonus sympathique, a permis le développement de l'index analgésie nociception (ANI). Les variations de cet index étaient plus sensibles pour la détection d'un stimulus nociceptif que les changements de fréquence cardiaque ou de pression artérielle (38-40).

Plusieurs études ont retrouvé une association entre la réduction de l'amplitude de la courbe de photo-plethysmographie (causée par la vasoconstriction périphérique) et la nociception durant une anesthésie générale. Un index dérivé de la photo-plethysmographie a été développé, le surgical pleth index (SPI) (41,42). Une étude menée par Bergmann et al. en 2012 retrouvait une diminution de consommation de remifentanyl peropératoire chez les patients dont la délivrance de ce morphinique était guidée par ce monitoring (43).

D'autres études se sont intéressées aux propriétés électrolytiques de la peau et ont retrouvé que les fluctuations de la conductance cutanée étaient corrélées à la nociception per et post opératoire (44,45).

Enfin, le monitoring des modifications du diamètre pupillaire (pupillométrie) permet également le suivi des réactions du système nerveux autonome durant une chirurgie. Cette méthode a montré une meilleure sensibilité pour détecter un stimulus nociceptif que la réponse hémodynamique (46). L'adaptation de l'administration du remifentanyl en per opératoire en utilisant cet outil permettait une diminution de la consommation de morphiniques per et post opératoire (47).

Aujourd'hui ces outils ne font pas partie de la pratique quotidienne au bloc opératoire probablement du fait d'un faible niveau de preuve concernant les critères de jugements clinique. En effet, peu d'études ont retrouvé une réduction de l'administration de morphiniques peropératoire.

### *I-6.2 Le Nociception Level*

En 2013, Ben Israel et al. proposent un modèle de monitoring multiparamétrique du niveau de nociception durant une chirurgie sous anesthésie générale. Ce nouvel outil (PMD-100TM (Medasense Biometrics Ltd.)) mesurait, de manière non invasive à l'aide d'un capteur digital, la fréquence cardiaque et ses variations à court terme, l'amplitude de la courbe de plethysmographie, la conductance cutanée ses fluctuations. Durant une chirurgie, chacun de ces paramètres était intégré dans un modèle de régression linéaire et dans un modèle non linéaire pour élaborer un index de niveau de nociception (Nociception Level) (NOL index) compris entre 0 et 100. Le modèle de régression non linéaire était dérivé à l'aide d'un algorithme de type "Randomforest" qui permet de combiner plusieurs paramètres d'origines différentes afin d'étudier leur interactions non linéaires. Il était retrouvé une forte corrélation entre les variations de NOL et l'intensité du stimulus (chirurgical ou intubation) ce qui n'est pas retrouvé avec chaque mesure prise séparément. Il est également mis en évidence une bonne sensibilité et spécificité du NOL extrait à l'aide du modèle non linéaire pour différencier des périodes sans stimulation (exemple du champagne) des périodes avec stimuli (incision, intubation) avec une aire sous la courbe « Receiver operating curves » (ROC) de 0.97 ( $p < 0.001$ ) (48) (Figure4)

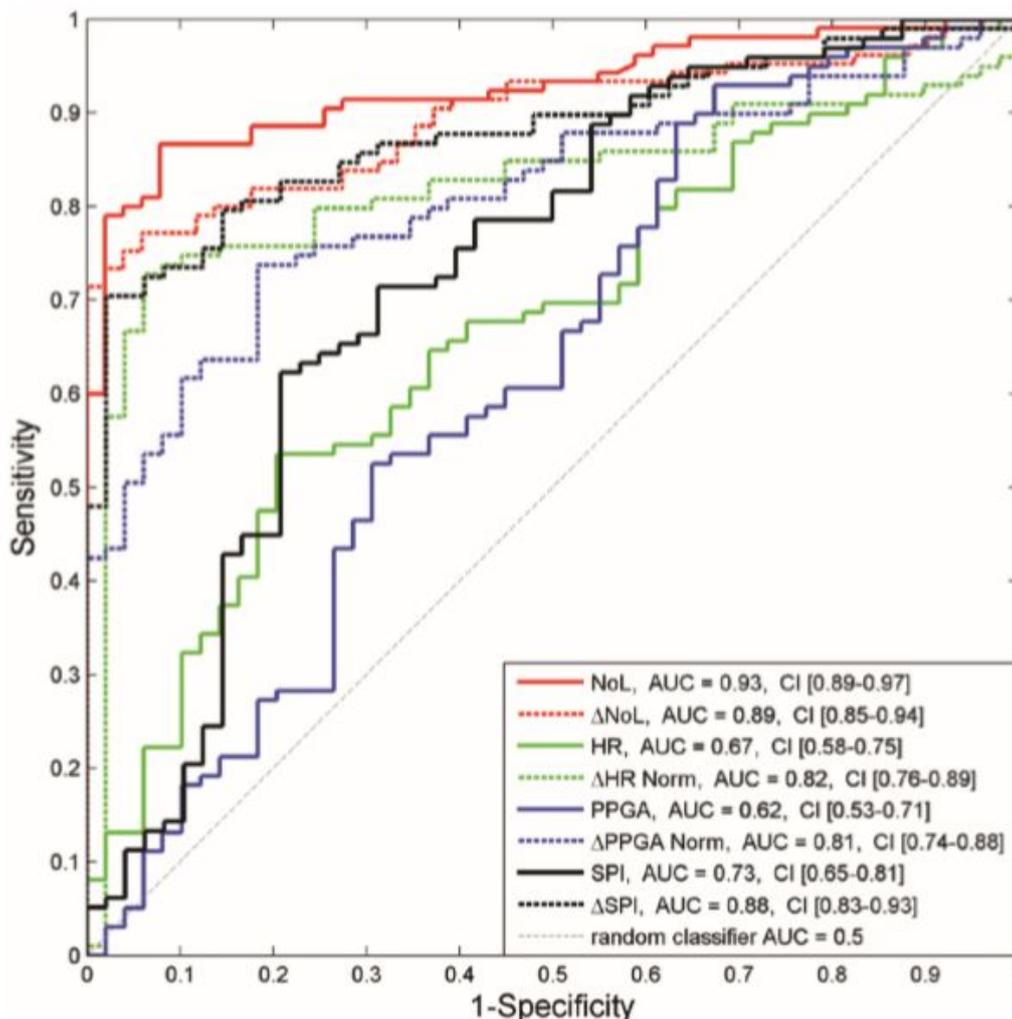


**Figure 3 Moniteur du Nociception Level Index**

Plusieurs études de validation per opératoire de ce monitoring ont depuis été publiées. En 2015 Martini et al. menèrent une étude sur 72 patients sous anesthésie générale avec utilisation de propofol et remifentanyl en AIVOC. Six sous groupes étaient individualisés en fonction d'objectifs de concentration pour le remifentanyl variant de 0 à 5 ng/ml. Le NOL ainsi que la fréquence cardiaque et la pression artérielle mesurée en continu à l'aide d'un capteur digital étaient monitorés durant des périodes sans stimulus nociceptif, durant un stimulus nociceptif modéré (incision) ou intense (intubation). Il était retrouvé une meilleure performance du NOL pour la détection d'un stimulus modéré et intense par rapport à la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne. De plus la sensibilité et spécificité des variations du NOL entre absence et présence de stimuli étaient plus élevées que les autres paramètres (aire sous la courbe ROC de 0.95). D'autre part, le NOL était inversement corrélé aux concentrations croissantes de remifentanyl après un événement nociceptif tout comme les autres paramètres. Cette corrélation ne se retrouvait pas lors d'absence de stimuli contrairement aux autres paramètres influencés par les concentrations de morphiniques. Un seuil de NOL à 20 avait une sensibilité de 73% et une spécificité de 80% pour discriminer un stimulus nociceptif d'un stimulus non nociceptif (49).

En 2016, Edry et al. publiaient une étude réalisée sur 58 patients sous anesthésie générale pour une procédure chirurgicale. Dans cette étude, le NOL index augmentait progressivement après un stimulus nociceptif et était stable pendant les périodes sans

stimulus. Il était également retrouvé une aire sous la courbe ROC de 0.93 (IC 95% 0.89 à 0.97) pour différencier les périodes avec stimuli de celles sans stimuli chirurgicaux, ce qui surpassait les autres mesures de la nociception (fréquence cardiaque, tension artérielle, amplitude de la courbe de plethysmographie, surgicalpleth index) (50) (Figure 5).



**Figure 4 Analyse de courbe ROC pour la discrimination de stimuli nociceptifs de période sans stimulus pendant une anesthésie générale.** HR : Heart Rate (fréquence cardiaque), PPGA : pulse plethysmograph amplitude (amplitude de la courbe de plethysmographie), SPI : surgical pleth index, AUC : area under the curve (aire sous la courbe),  $\Delta$  correspond à la variation des valeurs avant et après stimulus (lignes pointillées), les lignes pleines correspondent à la valeur après stimulus. D'après Edry et al. (50)

Une étude publiée par Stöckle et al. en 2018 s'intéressait à un stimulus nociceptif standardisé par électrostimulation téτανique du nerf ulnaire et étudie les variations du NOL index recueilli avec le PMD100™, de l'ANI, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à différentes concentrations de remifentanil durant une anesthésie générale. Il était mis en évidence une meilleure sensibilité et spécificité du NOL pour différencier le stimulus nociceptif par rapport aux valeurs de la fréquence cardiaques et de la pression artérielle. En revanche, les aires sous la courbe ROC

étaient comparables entre l'ANI et le NOL. Avec l'augmentation des doses de remifentanil, le stimulus nociceptif standardisé déclenchait des augmentations de moins en moins importantes du NOL (51).

Une étude récente publiée par Renaud-Roy et al. en septembre 2019 s'intéressait à l'évaluation de la dernière version du moniteur NOL index, le PMD200™. Elle reprenait un design similaire à l'étude de Stöckle et al. (51) et évaluait les variations de l'indice de NOL après stimuli expérimentaux par électrostimulation tétanique chez des patients sous anesthésie générale à différentes concentrations de remifentanil. Il était retrouvé une corrélation inverse entre les valeurs de NOL post stimulus nociceptif et les doses de remifentanil. Il était retrouvé une spécificité de 88% et une sensibilité de 79,1% ainsi qu'une aire sous la courbe ROC de 0,9 pour distinguer les états nociceptifs des états non nociceptifs. Il était proposé un objectif de seuil de NOL compris entre 10 et 20 pour une anesthésie équilibrée (52).

Une première étude d'application clinique du NOL a été publiée en mai 2019 par l'équipe de F. S. Meijer dans *Anesthesiology*. Dans cette étude monocentrique prospective en simple aveugle, 80 patients programmés pour une chirurgie abdominale majeure étaient randomisés en deux groupes. Une anesthésie générale par AIVOCs de remifentanil et propofol était réalisée selon une procédure standardisée. Pour les patients randomisés dans le groupe NOL, l'administration de remifentanil était guidée par les valeurs du NOL selon un protocole prédéfini tenant compte de la valeur de la pression artérielle. Pour les patients du groupe contrôle, l'administration de remifentanil était guidée selon un protocole s'appuyant sur les valeurs de la pression artérielle seule. L'administration de propofol était guidée par les valeurs de BIS dans les deux groupes. Pour le critère de jugement principal, il était retrouvé une diminution significative de 30% de la consommation de remifentanil dans le groupe NOL par rapport au groupe contrôle. Il était également retrouvé une diminution significative des épisodes d'hypotension inférieure à 55mmHg dans le groupe NOL (53).

Ainsi le NOL semble être un outil de mesure fiable de la nociception per opératoire. Il pourrait être appliqué aux sujets âgés bénéficiant d'une intervention pour FESF sous anesthésie générale. En effet, il est particulièrement difficile d'appréhender la balance nociception-antinociception de cette population du fait de sa variabilité pharmacologique et la susceptibilité à l'hypotension artérielle interindividuelle. Ces patients sont particulièrement exposés aux complications per et post opératoires des morphiniques, il est donc logique de rechercher d'optimiser leur administration.

## **II. Objectifs du travail de thèse**

Notre analyse rétrospective d'une étude observationnelle s'intéresse à la consommation per et post opératoire en morphiniques pour une chirurgie de FESF en fonction du monitoring de la nociception chez les patients de plus de 75 ans. Elle évalue les effets secondaires liés aux morphiniques tels que l'hypotension, l'hyperalgésie et le delirium.

Nous formulons l'hypothèse que le monitoring du NOL serait corrélé à une diminution de l'administration de remifentanyl per-opératoire et de consommation de morphiniques à 48h d'une chirurgie pour FESF chez les patients de plus de 75 ans.

### **III. Article original**

#### **Nociception Level monitoring on opioids consumption during hip fracture surgery in elderly patients: a retrospective study**

**Short Title :** *Nociception Level monitoring in elderly patients*

Florian Piérot<sup>1\*</sup>, Pierre-A. Stöckle<sup>1</sup> M.D., Laurent Stecken<sup>1</sup> M.D. and Karine Nouette-Gaulain<sup>1</sup> Ph.D.

<sup>1</sup>*CHU Bordeaux, Department of anesthesia and critical care GH Pellegrin,*

Corresponding author : Florian Piérot, Service d'Anesthésie-Réanimation GH

Pellegrin, Bloc des urgences et dechocage, Place Amélie Raba-Léon, 33000

Bordeaux, France. Tel :(33)5 56 79 48 26.

**Financial Disclosure :** None

**Conflicts of interest:** None

**Words count :**

**Abstract :** 339

**Introduction :** 389

**Discussion :** 995

**Body :** 2819 (excluding abstract, references and tables)

## **Abstract**

### **Background**

The nociception level (NOL) is a novel multiparametric monitoring tool for intraoperative nociception. Recently, a decrease in opioid consumption has been found using a NOL-guided anesthesia compared to standard management. This device seems particularly suitable for the elderly subject, as the nociception-antinociception balance is difficult to assess and perioperative complications of opioid overdose are more frequent. The hypothesis of our study was that NOL monitoring would be associated with a decrease in opioid consumption and with incidence of their side effects during emergency hip surgery in patients over 75 years of age.

### **Method**

We conducted a monocentric retrospective analysis of prospective database collected in the emergency operating room of the University Hospital of Bordeaux. General anesthesia for hip fracture surgery in patients over 75 years was performed according to a standardized protocol. Intraoperative administration of remifentanyl was adjusted according to the NOL value for the NOL+ group and the clinician assessment for the NOL- group. The primary outcome was the total dose of remifentanyl during general anesthesia. Secondary endpoints were total opioid consumption at 48 hours, postoperative pain evaluation, intraoperative low blood pressure episodes, incidence of postoperative delirium and dose of remifentanyl administered between the beginning and end of the study.

### **Results**

Between February 2018 and January 2019, 18 patients were included in the NOL- group and 19 patients in the NOL+ group. There was no significant difference in the consumption of remifentanyl in the NOL+ group compared to the NOL- group ( $0.103 \pm 0.02 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  for the NOL+ group compared to  $0.104 \pm 0.03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

p=0.92). There was a diminution of postoperative opioids consumption in the NOL+ group but no difference in term of maximum pain score at 48 hours, incidence of delirium or intraoperative hypotension. A significant reduction in the administration of remifentanil was found between the beginning and the end of the study in our population.

### **Conclusion**

NOL monitoring does not appear to decrease the intraoperative administration of remifentanil during anesthesia for hip fracture surgery in patients over 75 years of age. The lack of significant difference between the two groups could be explained in particular by the protocol effect observed during the study. NOL monitoring is associated with a decrease in postoperative opioids consumption in our study.

### **Key points**

**Question** : Is Nociception Level monitoring correlated with a decrease in perioperative opioids consumption and the incidence of their side effects for hip surgery in patients over 75 years of age ?

**Finding** : There was no difference in remifentanil administration and perioperative opioids side effect between patients with and without Nociception Level monitoring, a learning effect could explain this lack of evidence.

**Meaning** : Further studies are needed to demonstrate the clinical interest of Nociception Level in this specific type of surgery and population.

## **Glossary of Terms (in order of appearance)**

BIS Bispectral Electroencephalographic Index

HRV Heart Rate Variability

NOL Nociception Level Index

IRB Institutional Review Board

CAM Confusion Assessment Method

TCI Target Controlled Infusion

TIVA Total IntraVeinuous Anesthesia

VAS Visual Analog Scale

NRS Numeric Rating Scale

SD Standard Deviation

## Introduction

The elderly population constitutes an increasing proportion of the high-risk surgical group. In this group, hip fracture is an important health problem in terms of morbidity, mortality, functional dependence and economic cost. The response to anesthesia drugs is variable and hard to assess in this population. Monitoring the depth of anesthesia by bispectral electroencephalographic index (BIS) avoids anesthetic overdose, therefore reducing adverse effect such as hemodynamic instability that is associated with poor outcomes <sup>1</sup>. Moreover, monitoring BIS seems to decrease the rate of postoperative delirium in aged patients in several randomized studies <sup>2</sup>.

Nociception is defined as the detection, transduction and transmission by the body of harmful stimuli (such as the loss of integrity of a tissue) causing behavioral, autonomic, and hormonal responses <sup>3</sup>. In recent years, various monitors of the nociception-antinociception balance have been developed and used during anesthesia. They are based on single parameter monitoring such as heart rate variability (HRV), skin conductance, skin vasomotor reflex, electroencephalogram and pupil diameter <sup>4-7</sup>. A novel multiparametric monitor, the nociception level index (NOL) (Medasense Biometrics Ltd., Ramat Gan, Israel) combines information from the finger photoplethysmogram amplitude, skin conductance, skin conductance fluctuation, heart rate, HRV, and their time derivatives into one index ranging from 0 (absence of noxious stimulation) to 100 (severe noxious stimulation). Since the first experimental study published in 2013 by Ben Israel et al. <sup>8</sup>, many validation studies have been published <sup>9,10</sup>. In a study published by Stöckle et al. there was evidence of a greater sensitivity and specificity of NOL to differentiate nociceptive standardized stimuli from heart rate and blood pressure values <sup>11</sup>. A recent study found that

nociception level-guided anesthesia resulted in 30% less intraoperative remifentanyl consumption and less low blood pressure episodes compared to standard practice <sup>12</sup>.

NOL monitoring could be applied to elderly subjects undergoing surgery for hip fracture under general anesthesia. These patients are particularly exposed to the perioperative complications of opioids such as hemodynamic instability, delirium, hyperalgesia or urinary retention. We implemented in our service a protocol using BIS and NOL to optimize hypnotics and opioids administration during surgery.

We conducted a retrospective study to assess the association between NOL monitoring and opioid consumption in patients over 75 years old during the perioperative period of hip fracture. We hypothesized that NOL monitoring combines reduced opioids administration and perioperative opioids associated complications.

## **Methods**

### ***Study design***

This retrospective analysis of a prospective database was a non randomized and unmatched. This study was conducted in patients who underwent surgery under general anesthesia for hip fracture in the emergency room of the University Hospital of Bordeaux (France) from February 2018 to January 2019. It was approved by the Institutional Review Board (IRB) (Comité d’Ethique pour la Recherche en Anesthésie-Réanimation, IRB Number 00010254-2019-116) and all data are recorded to the Data Protection Officer of the University Hospital of Bordeaux in link with the National Commission for Information Technology And Civil Liberties. As a retrospective non interventional study written informed consent was waived by the IRB. All patients were informed of the potential use of their data through an information sheet provided upon admission. A specific paper sheet in the margins of anesthesia file and researches in the computerized medical record used at Bordeaux University Hospital (DxCare® software) were used to collect data. Inclusion criteria were : hip fracture surgery for patients with an age  $\geq 75$  years and the intraoperative use of remifentanil as opioid agent. Exclusion criteria were strong deviation of our protocol or missing data for remifentanil total consumption. This manuscript adheres to the applicable STROBE guidelines.

### ***Protocol***

A protocol of standardized perioperative care has been developed in our center for the anesthesia of hip surgery in patient over 75 years, it is based on French guidelines published in June 2017 <sup>13</sup>. This protocol is performed and data are collected only by a trained research team of anesthesiologists. Delirium was assessed by the Nu-Desc score at the anesthesiologist consultation and 48 hours

after surgery. Nu-Desc is a score developed by Gaudreau et al. in 2005 for the rapid diagnosis of delirium. It includes a series of 5 items rated from 0 to 2 by the assessor. A score of 2 or more was used to diagnose delirium with a sensitivity of 86% and specificity of 87% compared to the Gold Standard, the Confusion Assessment Method (CAM). It was initially intended for nurses and has the advantages of being quick and easy to use, unlike CAM, hence our choice for the protocol <sup>14</sup>. A simplified previous autonomy score (1 = autonomous, 2 = minimal aids, 3 = help for daily life acts, 4 = total dependence) and a simplified anterior mobility score (1 = unassisted autonomic mobilization, 2 = mechanical assistance, 3 = third party assistance, 4 = no movement) were collected. Cardiac evaluation by preoperative transthoracic ultrasound by the anesthesiologist was encouraged and recorded in the file. An echo-guided femoral block with 15 to 20 ml of ropivacaine 3.75 to 5 mg / ml was recommended before surgery. General anesthesia was performed with Total IntraVeinous Anesthesia (TIVA) with Target Controlled Infusion (TCI) of propofol (Schnider model <sup>15</sup>) and remifentanil (Minto model <sup>16</sup>). All patients received standard intraoperative monitoring with electrocardiogram, pulse oxymetry, non invasive blood pressure measurement, and neuromuscular blockade by TOF-scan® (IdMed, France). Target concentrations of propofol were titrated by Bispectral Index monitoring (BIS®, AspectMedical Systems, Newton, MA). Clinician adjusted the propofol TCI by following a protocol achieving a goal of BIS between 40 and 60. If the BIS value decreased under 40, propofol TCI levels were lowered in steps of 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , whereas in case of a BIS value greater than 60, propofol TCI levels were increased in steps of 0.5  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Patients were divided into two groups NOL+ and NOL-. In the NOL- group, remifentanil TCI were titrated according to the attending clinician's assessment based on clinical signs (as blood pressure, heart rate, nociceptive stimuli) and his experience. In the NOL+ group, patients were connected

to the nociception level monitor (PMD-200, Medasense Biometrics Ltd, Israel), NOL sensor was positioned on the middle finger of the hand contralateral to the blood pressure cuff. Clinician adjusted the remifentanyl TCI by following a pre-established protocol achieving an optimal level of nociception, with NOL values between 10 and 25 according to the past studies<sup>12</sup>. If the NOL index value decreased under 10, remifentanyl TCI levels were lowered in steps of 0.5 ng.ml<sup>-1</sup>, whereas in case of a NOL value greater than 25, remifentanyl TCI levels were increased in steps of 0.5 ng.ml<sup>-1</sup>. In both groups, non-invasive arterial blood pressure measurement was performed before anesthesia as a baseline, and anesthetists were instructed to treat any decrease in medium arterial blood pressure by more than 10% of baseline. Norepinephrine diluted to 10 µg.ml<sup>-1</sup> was the recommended catecholamine for the treatment of hypotension. A vascular crystalloid filling was also advised, the volume remaining at the discretion of the clinician. At the end of the procedure, it was recommended to provide an analgesic relay with a bolus of 0.1 mg.kg<sup>-1</sup> of oxycodone 30 minutes before the end of the surgery. Oxycodone titration was recommended after anesthesia according to the patient's pain assessed by a nurse by verbal rating scale (bolus of 1 to 2 mg renewed every 5 minutes based on a new evaluation). Postoperative prescriptions were left to the discretion of the anesthesiologist. The use of nefopam or tramadol was not recommended.

### ***Primary and secondary endpoints***

The primary outcome for our retrospective analysis of the data coming out of this observational study was the total dose of remifentanyl during general anesthesia expressed in micrograms per kilograms per minute (µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). The lean body mass was calculated with the James formula used by Minto in his pharmacokinetic model for remifentanyl TCI<sup>16</sup>.

Secondary endpoints included total opioids consumption from 0 to 48 hours after surgery in oral morphine equivalent, the maximum of visual analog scale (VAS) or numeric rating scale (NRS) for pain from the discharge of post-operative care unit to 48 hours and incidence of postoperative delirium. Severe episodes of hypotension during anesthesia defined as systolic blood pressure under 90mmHg during more than 15 minutes and the use of vasoactive medication were also recorded. To assess to potential risk of protocol effect, we decided to divide the population in two equal groups based on date of surgery and to evaluate the primary outcome between this groups.

### **Statistical analysis**

Continuous variables are expressed as mean  $\pm$  Standard Deviation (SD) or median (interquartile range, 25<sup>th</sup> to 75<sup>th</sup> percentile) according to the type of variable distribution. Categorical variables are presented as number (percentage of patients). The sample size was determined *a priori* from a primary retrospective analysis of 10 patients, mean intraoperative consumption of remifentanil was  $0.12 \pm 0.03 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  considering a 25% decrease in patients with NOL as clinically relevant, a sample size of 16 per group provided 80% power with a two-sided type 1 error of 0.05 to show this difference. Normality of the distribution was tested using Shapiro-Wilk test. Student's t-test or Mann-Whitney test was used to compare respectively normally and non-normally distributed data and Fischer's exact test was used to compare categorical data. A P-value  $<0.05$  was considered statistically significant. Data analysis was performed using GraphPad Prism version 8.1.2 (GraphPad Software, United States).

## Results

Between February 2018 and January 2019, 206 patients had hip fracture surgery in our center. A total of 37 patients were selected to be included in our retrospective analysis (19 in the NOL + group and 18 in the NOL - group) (*Figure 1*) Patient characteristics are summarized in Table 1. The two groups are globally comparable except for Atrial Fibrillation prevalence significantly more frequent in the NOL - group and the delay of surgery shorter in the NOL+ group.

Concerning the primary endpoint there was no significant difference between the two groups for the mean consumption of remifentanyl ( $0.103 \pm 0.02 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  for the NOL+ group versus  $0.104 \pm 0.03\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  for the NOL- group unpaired t-test  $p=0.94$ ) (*Figure 2*).

Median of opioids consumption from 0 to 48 hours post-surgery was significantly smaller in the NOL + group ( $0.15 [0-0.21] \text{mg}.\text{kg}^{-1}$  in NOL+ versus  $0.27 [0.12-0.43] \text{mg}.\text{kg}^{-1}$  in NOL-  $p=0.04$ ) (*Figure 3*). Medians of maximum VAS or VRS in the first 48 hours were the same in both group (4 [2-5]). Post operative analgesia profile is described in Supplemental Table 1. First stand up was carried out at a median of 1.5 [1-3] days in the group NOL+ and 1 [1-2.5] day in the group NOL- ( $p=0.69$ ). The prevalence of nausea and vomiting was similar in both groups.

The incidence of new episode of delirium within the first 48 hours post surgery was 38% (5 of 13 patients without preoperative cognitive impairment or delirium) in the NOL+ group, 27.2% (3 patients of 11) in the NOL- group and 33% in both groups.

Concerning vasoactive medication, clinician used norepinephrine in 75% of patients in the NOL+ group and 77% of patients in the NOL- group ( $p=0.99$ ) (Table 3). Two of 19 patients and 3 of 18 patients experienced severe hypotension episode in the NOL+ group and in the NOL- group respectively.

We separated all 37 patients into 2 groups according to their date of surgery (until September 2018 for the beginning group and from October 2018 for the end group). The mean consumption of remifentanil was  $0.095 \pm 0.02 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  for the end group versus  $0.111 \pm 0.03\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  for the beginning group  $p=0.04$  (Figure 4).

## Discussion

The main result of our study is that consumption of remifentanil during anesthesia for hip fracture surgery in elderly patients was not different when the administration was guided by the NOL monitoring, compared to standard practice. There was a significant difference in opioid consumption at 48 hours postoperatively but not in side effects. There was a significant decrease in the intraoperative administration of remifentanil between the beginning and end of the study.

Excess of opioids used in the perioperative period have several side effects such as hemodynamic instability, secondary hyperalgesia<sup>17,18</sup>, delirium, nausea and vomiting and functional ileus. Conversely, underdosing expose to nociception stress<sup>19</sup>, autonomic and hemodynamic variation. In the elderly population, assessing the nociception/anti-nociception balance and finding the right dose of opioids remain challenging for anesthesiologists.

For this purpose, nociception monitoring by NOL seem to be a promising innovative tool. Recently, Meijer et al. published a randomized controlled trial including 80 patients and found a drop of 30% in remifentanil consumption when anesthesia was managed according to NOL compared to standard of care. Moreover, there were less episode of low blood pressure in the group with NOL monitoring. To our knowledge, their study is the first randomized study assessing clinical benefit of NOL<sup>12</sup>. Our retrospective trial failed to find such results; it could be explain by the small number of patients and the heterogeneity of the population and surgeries inducing a high risk of selection bias. It can also be explained by the femoral nerve anesthesia carried out preoperatively that could decrease de consumption of remifentanil in both groups making difficult to highlight a statistical difference.

A recent meta-analysis included all randomized studies evaluating different nociception monitoring tools whose primary endpoint was perioperative opioid consumption. Twelve articles on ANI, SPI, NOL and pupillometry were analyzed. It was found that monitoring by Surgical Pleth Index could reduce intraoperative morphine consumption. Indeed, 3 studies supported this hypothesis and 2 studies found insignificant results between groups. For NOL and pupillometry, only 2 trials (one for each monitor) found a reduction in intraoperative opioid consumption<sup>7,12,20</sup>.

All these conflicting results could be attributed to small study sizes and various biases, including a systematic performance bias due to the impossibility of blindly evaluating these tools. For now, all nociception monitoring techniques maintain a low level of evidence for the reduction in intraoperative morphine consumption, which is the main purpose of these tools. The NOL has the advantage of combining in its algorithm several known parameters for evaluating nociception, making it probably more robust to adapt opioids doses to patients' needs than each of these parameters taken independently.

Since the inclusions of our study were spread over one year, we sought to evaluate the effect of the introduction of NOL monitoring and our protocol on the administration of remifentanil in all patients. There was a significant reduction in remifentanil consumption at the end of the study, compared to the beginning. Thus, we found a learning effect during the study. Possibly the knowledge gained when treating nociception level-guided patients may have been used in some way when giving anesthesia to the standard clinical care group. This could explain the lack of significant difference concerning the main outcome in our study.

Another hypothesis is the time of administration of remifentanil that could be different between the two groups, without modifying the total consumption. Indeed, an administration of remifentanil adapted to the level of nociception, when required,

could lead to a more personalized anesthesia and fewer adverse events as hyperalgesia. The diminution of total opioid consumption during post operative care found in our study confirms this hypothesis.

Our trial is in line with recent guidelines researches on the peri-operative optimization of anesthesia in elderly patients <sup>13</sup>. Indeed, the multicentric OPTI-AGED study, currently being conducted, proposes the hypothesis that multimodal monitoring would reduce postoperative morbidity and mortality. The objective of this randomized trial is to include 2500 patients over 75 years of age with general anesthesia for urgent or scheduled surgery. Patients will be randomized into 2 groups, a standard anesthetic management group and a practice optimization group: anesthesia depth monitoring, hemodynamic patient optimization protocol using esophageal Doppler, protective ventilation protocol and central temperature monitoring. The primary endpoint will be a composite 30-day morbidity and mortality endpoint <sup>21</sup>. Optimization of morphine administration during the operating period could be part of multimodal monitoring adapted to the anesthesia of the elderly subject. The expected benefits on hemodynamic stability and the reduction of morphine-related side effects (such as delirium) are important and require further research.

Some limitations should be noted in our study. The retrospective design of the study and the small sample size are subject to various biases. The main limitation of our study is the small number of subjects included in the protocol compared to the number of hip surgeries over the duration of the inclusions as only 19% of the patients screened were included in our protocol. This constitutes a major selection bias that can be explained because only a part of our anesthesiologist team was trained to performed the protocol. Moreover, the protocol was rarely carried out on night and weekend shifts (during which many hip fracture surgeries are performed).

In addition, in our protocol patients, the main endpoint was poorly informed, which led us to exclude 5 patients from the analysis. On the other hand, sample size calculation on the assumption of a minimum 25% reduction in the consumption of intraoperative remifentanil was respected. This hypothesis seems justified to us because a 30% decrease is associated with a clinical impact in terms of side effects (with less hypotension in the NOL group) <sup>12</sup>. A lower decrease would not seem to have good clinical relevance. Atrial fibrillation could be a confounding factor in our study because clinicians chose to avoid NOL monitoring in patient with arrhythmia as NOL values are unreliable. Exclusion of patients with a history of atrial fibrillation should be performed for future prospective studies.

The absence of a precise algorithm based on objective value (as blood pressure or heart rate) to guide remifentanil administration in the NOL- group could result to confounding bias. Indeed, physician can be influenced by his experience with NOL guided anesthesia, this could explain the global diminution in remifentanil administration throughout the study. The strong variability of remifentanil consumption in the NOL- group (Figure 2) could also be explained by the absence of algorithm.

## **Conclusion**

Our study did not show a decrease in the consumption of intraoperative remifentanil in NOL-guided anesthesia of the elderly subject compared to standard care. There was a diminution of postoperative opioids consumption in patients with NOL guided anesthesia but not in opioids side effects. A learning effect could explain the lack of significant difference for the primary outcome. Further studies are needed to demonstrate the benefits of Nociception Level monitoring on the post-operative outcome.

## Reference

1. Sessler DI, Manberg PJ. 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. *Perioper Med.*:9.
2. MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM. Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2018;129(3):417-427.
3. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology: *Pain*. 2008;137(3):473-477.
4. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci*. 2009;147(1-2):91-96.
5. Storm H, Shafiei M, Myre K, Raeder J. Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(6):798-803.
6. Luginbuhl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Peterson-Felix S. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *Br J Anaesth*. 2002;89(3):389-397.
7. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*. 2017;127(2):284-292.
8. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(6):659-668.
9. Martini CH, Boon M, Broens SJL, et al. Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol–Remifentanil Anesthesia: *Anesthesiology*. 2015;123(3):524-534.
10. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology*. 2016;125(1):193-203.
11. Stöckle P-A, Julien M, Issa R, et al. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(10):1160-1168.
12. Meijer FS, Martini CH, Broens S, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil–Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):745-755.
13. Aubrun F. Recommandations formalisées d’experts 2017. Anesthésie du sujet âgé : l’exemple de fracture de l’extrémité supérieure du fémur. *SFAR Publ*. June 2017:27.

14. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):368-375.
15. Schnider D Thomas W, Minto M ChB ,Charles F, Shafer M Steven L, et al. The Influence of Age on Propofol Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1502-1516.
16. Minto M ChB ,Charles F, Schnider M Thomas W, Shafer M Steven L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. Model Application. *Anesthesiology*. 1997;86(1):24-33.
17. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine: *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-155.
18. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004.
19. Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):554-567.
20. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Monit Comput*. July 2019.
21. Molliex S, Passot S, Futier E, et al. Stepped wedge cluster randomised controlled trial to assess the effectiveness of an optimisation strategy for general anaesthesia on postoperative morbidity and mortality in elderly patients (the OPTI-AGED study): a study protocol. *Open Access*.:11.

## Tables and Figures

**Table 1 Patients baseline characteristics (n=38)**

Variable	NOL- (n=18)	NOL+ (n=19)	All patients (n=37)
Female	14 (78)	16(84)	30 (81)
Age (years)	91 [82-95]	89 [85-95]	90 [84-95]
Physical status			
ASA II	10 (56)	8 (42)	18 (49)
ASA III	8 (44)	11 (57)	19 (51)
Autonomy			
1 = autonomous	5 (28)	5 (26)	10 (29)
2 = minimal aids	3 (17)	2 (10)	5 (14)
3 = help for daily life acts	5 (28)	8 (42)	13 (35)
4 = total dependence	5 (28)	4 (24)	9 (24)
Mobility			
1 = unassisted autonomic mobilization	8 (44)	8 (42)	16 (43)
2 = mechanical assistance	4 (22)	6 (31)	10 (29)
3 = third party assistance	5 (28)	5 (26)	10 (29)
4 = no movement	1 (6)	0 (0)	1 (3)
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	22 ± 3.9	23 ± 3.6	22.6±3.8
Comorbidities			
Dementia	7 (39)	6 (31)	13 (35)
Atrial Fibrillation	7 (39)	0 (0)	7 (18)
Hypertension	14 (78)	15 (78)	29 (78)
Delay of surgery (days)	2 [1-3]	1 [1-1]	1[1-2]
Type of Surgery			
Nail	10 (56)	9 (47)	19 (51)
Hemi-arthroplasty	4 (22)	8 (42)	12 (32)
Total arthroplasty	2 (11)	1 (5)	3 (8)
Any arthroplasty reintervention	2 (11)	1 (5)	3 (8)
Femoral Nerve Block	15 (83)	18 (95)	33 (89)
Duration of hospital stay (days)	8.5 [5-11]	9.5 [6-17]	8.5[6-13]

*All values are represented as mean ± SD, median [interquartile range], or numbers and percentage n (%). ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index.*

**Table 2 Vasoactive Medication**

	NOL+ (n=19)	NOL- (n=18)	P-Value
Ephedrine	5 (26)	7 (39)	
Phenylephrine	0 (0)	1 (6)	
Norepinephrine	15 (78)	14 (77)	0.99
Number of patient receiving at least one drug	18 (90)	18 (100)	0.49

*All values are represented in number and percentage n (%). NOL+ : nociception level guided anesthesia group NOL- : without nociception level monitoring*

### Supplemental Table 1 Postoperative analgesia profile

	NOL+ (n=19)	NOL- (n=18)
Paracetamol	19 (100)	18 (100)
Ketoprofene	0 (0)	2 (11)
Oxycodone	4 (21)	9 (50)
Nefopam	3 (16)	2 (11)
Maximal NRS or VAS>4 in the first 48 hours	9 (47)	9 (50)

*All values are represented in number and percentage n (%). NoL+ : nociception level guided anesthesia group NoL- : without nociception level monitoring*

**Figure 1 Flowchart of patients selection for statistical analysis**

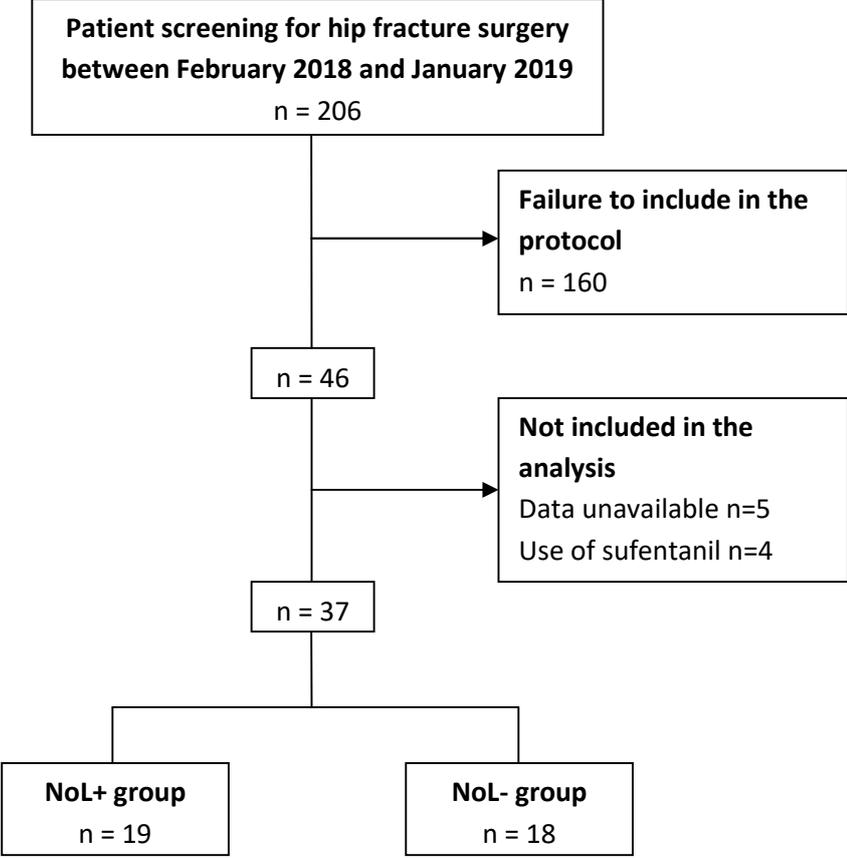
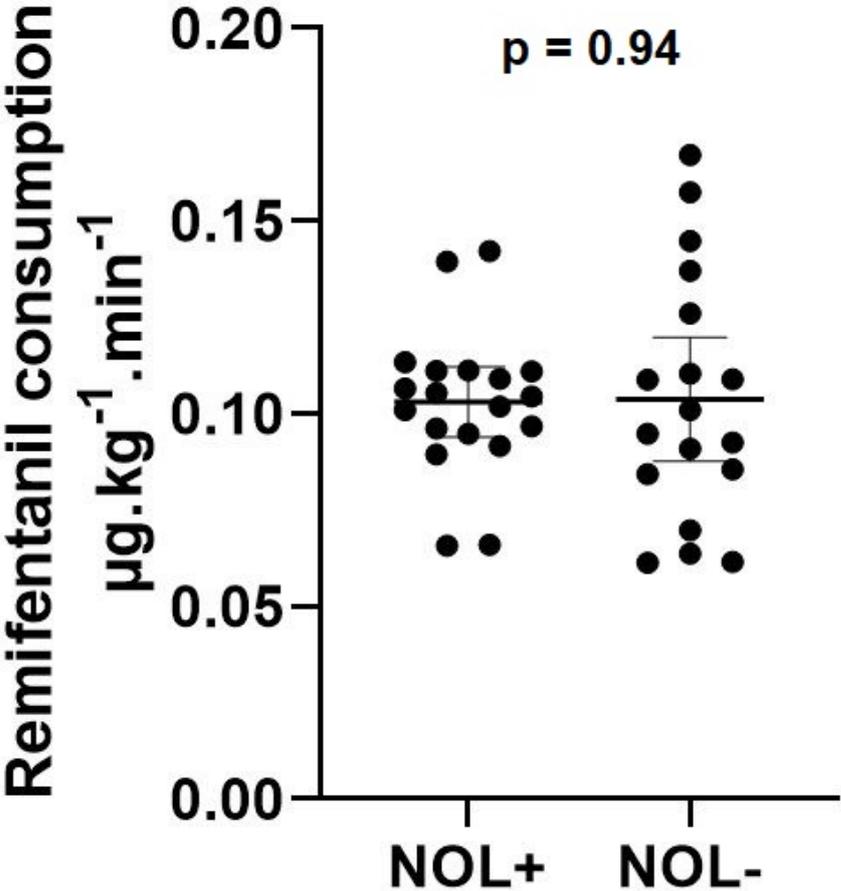


Figure 2 Remifentanyl consumption in patient with Nociception Level guided anesthesia (NoL + n=19) and without Nociception Level monitoring (NoL - n=18). P value refers to the groups comparison with Student T-test.







## **IV. Discussion**

Le résultat principal de notre étude est que la consommation de remifentanil n'est pas différente entre une analgésie guidée par le NOL et une analgésie guidée par la clinique au cours d'une anesthésie pour chirurgie de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les patients de plus de 75 ans. Concernant les résultats secondaires, il est mis en évidence une diminution significative de consommation de morphinique à 48h post opératoire en faveur du groupe NOL+. En revanche il n'est pas retrouvé de différence entre les deux groupes concernant les effets secondaires à type d'hypotension per opératoire, d'incidence du delirium post opératoire ou de nausées et vomissements. Nous retrouvons une diminution significative de l'administration per opératoire de remifentanil entre le début et la fin de l'étude tous groupes confondus.

Notre étude est la première étude sur l'application du NOL chez le sujet âgé, elle démontre la possibilité de son utilisation dans cette population particulière souvent exclue des essais cliniques. Le protocole développé par notre service (annexe 2) est en accord avec les recommandations récentes de nos sociétés savantes concernant l'orthogériatrie (3). Notre prise en charge péri-opératoire globale a pour but d'améliorer le devenir de ces patients fragiles en prévenant la survenue de complications.

Cet essai s'inscrit donc dans la logique des travaux récents sur l'optimisation péri-opératoire de l'anesthésie du sujet âgé. En effet, l'étude française multicentrique OPTI-AGED, en cours d'inclusion, propose l'hypothèse que le monitoring multimodal permettrait une réduction de la morbi-mortalité postopératoire. Cet essai randomisé a pour objectif d'inclure 2500 patients de plus de 75 ans bénéficiant d'une anesthésie générale pour une chirurgie urgente ou programmée. Les patients seront randomisés en 2 groupes, un groupe de prise en charge anesthésique standard et un groupe une optimisation des pratiques : monitoring de la profondeur d'anesthésie, protocole d'optimisation hémodynamique des patients à l'aide du monitoring du volume d'éjection grâce au doppler œsophagien, protocole de ventilation protectrice et monitoring de la température centrale. Les patients seront suivis à 30 jours et un an après l'intervention, le critère de jugement principal sera un critère composite de morbi-mortalité à 30 jours (54). L'optimisation de l'administration des morphiniques durant la période opératoire pourrait faire parti du monitoring multimodal adapté à l'anesthésie du sujet âgé. Les bénéfices cliniques sont attendus sur la stabilité hémodynamique et la réduction des effets secondaires liés aux morphiniques (tel que le delirium). Dans l'étude publiée par Meijer et al. il était retrouvé que le nombre de patients ayant un épisode d'hypotension (définie comme un épisode de PAM inférieur à 55mmHg) était significativement inférieur dans le groupe monitoré par le NOL (2 patients sur 40) par rapport au groupe de prise en charge standard (11 patients sur 40) (53). Ces résultats secondaires sont prometteurs et appellent la réalisation d'autres essais pour les confirmer. En revanche, notre étude n'a

pas retrouvé de différences significatives pour les épisodes hypotensifs ou la consommation de catécholamines. Une explication possible est une définition plus péjorative d'un « épisode d'hypotension sévère » (pression artérielle systolique inférieure à 90mmHg pendant plus de 15 min) avec une incidence moindre.

Les résultats de l'étude sont à interpréter eu égard aux limites méthodologiques de notre étude.

La principale limite de notre étude est le faible nombre de sujets inclus dans le protocole comparé au nombre de chirurgies de FESF sur la durée des inclusions. Cela constitue un biais de sélection important pouvant s'expliquer par la faible adhésion et le défaut d'information des praticiens à un protocole d'étude contraignant, le protocole était peu réalisé sur les gardes nocturnes et de week-end (pendant lesquelles sont réalisés beaucoup de chirurgies de FESF). De plus, chez les patients bénéficiant du protocole, le critère de jugement principal était peu renseigné ce qui nous amené à exclure 5 patients de l'analyse. En revanche, le nombre de sujets nécessaire calculé selon l'hypothèse d'une diminution minimale de 25% de la consommation de remifentanil per opératoire a été respecté. Cette hypothèse nous semble justifiée car une baisse de 30% est retrouvée dans une étude récente avec une réduction des effet indésirables à type d'hypotension per opératoire (53). Un objectif d'étude recherchant une diminution inférieure ne nous semble pas avoir une bonne pertinence clinique.

Les deux groupes sont globalement comparables parmi les principaux facteurs confondants : les données anthropologiques (sexe, indice de masse corporelle), les comorbidités (notamment le statu ASA), le degré d'autonomie et de mobilité. En revanche, les 7 patients avec un antécédent de fibrillation atriale appartiennent au groupe de prise en charge standard. Cela s'explique car les arythmies sont des contre-indications au monitoring de la nociception par le NOL, les valeurs de l'index étant alors faussées. Dans notre étude, la consommation moyenne de remifentanil pour les patients en fibrillation atriale ( $0,104 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) est similaire aux moyennes de consommation de remifentanil du groupe contrôle, on peut donc penser que l'impact sur le résultat principal est faible. Ce biais de sélection est inhérent à la méthodologie rétrospective de notre étude. Les patients aux antécédents de fibrillation atriale devront être exclus pour les études prospectives futures. En effet, pour cette pathologie la perte de la systole atriale associée au remodelage ventriculaire engendrent une susceptibilité à l'instabilité hémodynamique per opératoire (55). Il apparaît dès lors pour le clinicien une difficulté à évaluer la balance nociception/anti-nociception et une tendance à une diminution de l'administration des opioïdes. Toutes les études précliniques et cliniques sur le monitoring du NOL excluaient les patients en arythmie (48,50,51,53,56).

L'absence d'algorithme précis fondé sur une valeur objective (comme la tension artérielle ou la fréquence cardiaque) pour guider l'administration du rémifentanil dans le groupe NOL- est critiquable et pourrait entraîner un biais de confusion. En effet, le

médecin pourrait être influencé par son expérience de l'anesthésie guidée par NOL, ce qui pourrait expliquer la diminution globale de l'administration du rémifentanyl tout au long de l'étude tous groupes confondus. La forte variabilité de la consommation de rémifentanyl dans le groupe NOL- (figure 2) pourrait également s'expliquer par cette absence d'algorithme. Nous justifions l'absence de recommandation sur l'administration du rémifentanyl dans le groupe NOL- par notre volonté de refléter la pratique habituelle de l'équipe pour l'administration de rémifentanyl.

Il existe une différence significative entre les deux groupes en terme délai opératoire médian (2 jours avec un intervalle interquartile de [1-3] pour le groupe NOL- et 1 [1-1] jour pour le groupe NOL+). Cette différence pourrait être un facteur de confusion pour les critères d'évaluation de notre étude si l'on estime que l'attente du traitement de la fracture est à risque d'influer sur la consommation de rémifentanyl per opératoire ou sur la douleur post-opératoire. Ces résultats appellent à une autre remarque : comme évoqué plus tôt, le délai opératoire de plus de 48h pour les FESF chez le sujet âgé est un facteur indépendant de mortalité (14). Dans notre centre l'intervention pour FESF est considérée comme une urgence chirurgicale, ainsi 63% des patients de l'étude étaient opérés dans les 24h après leur admission. En revanche, 21% des patients étaient opérés après la 48<sup>ème</sup> heure suivant leur admission, cette proportion est supérieure à celle de 15% retrouvée par Boddaert dans son étude sur l'orthogériatrie en 2014 (16). Ainsi dans notre centre, raccourcir le délai chirurgical reste un axe d'amélioration de la prise en charge de ces patients.

Le protocole de prise en charge standardisé pour l'anesthésie d'une chirurgie de FESF élaboré dans notre service à l'aide des dernières recommandations SFAR (3) a été mis en place avant le début des inclusions (annexe 2). Cela représente un avantage pour notre étude rétrospective, il permet de minimiser les biais de sélection en homogénéisant les prises en charge entre les deux groupes. Cependant, ce protocole comporte également quelques points sujets à discussion.

D'une part, il n'y a pas la place pour la chirurgie sous rachianesthésie ou ALR seule. Comme expliqué dans l'introduction, il n'a pas été montré de bénéfice d'une stratégie anesthésique par rapport à une autre en terme de morbi-mortalité (23,24). Nous avons choisi l'anesthésie générale associée à une anesthésie locorégionale par notre expérience de service. Nous avons pour argumentaire un meilleur contrôle hémodynamique lors d'une anesthésie balancée avec monitoring BIS et emploi précoce de noradrénaline ainsi que d'un meilleur confort pour le patient sans risque d'échec de l'anesthésie locorégionale, qui est complexe dans ce type de chirurgie. Un essai prospectif randomisé multicentrique ayant pour objectif d'inclure 1600 patients est en cours aux Etats Unis et au Canada. Cette étude qui compare l'effet de la technique d'anesthésie sur la capacité à la marche et la mortalité à 60 jours post opératoire d'une

chirurgie de FESF, permettra probablement d'apporter des arguments robustes pour privilégier une anesthésie générale ou locorégionale (57).

D'autre part, notre protocole s'avère peu appliqué car contraignant pour les praticiens mais nous savons que de nombreux patients non référencés comme ayant reçu le protocole en bénéficient de manière incomplète. Cet effet protocole permet probablement l'amélioration globale des prises en charge de nos patients.

L'incidence de la confusion post opératoire évaluée par le score de Nu-Desc (58) est estimée à 32% tout groupe confondu (8 patients sur les 25 ne présentant pas de confusion ou de démence préopératoire). Dans une étude rétrospective publiée par Harris en 2019 à partir d'une base de données regroupant 1261 patients opérés de FESF aux Etats-Unis, il était retrouvé une incidence de la confusion post opératoire de 42%. Une des limites de cette étude était l'absence d'évaluation préopératoire du delirium et l'inclusion de patients atteints de démence dans l'analyse donc un risque de surestimation de l'incidence (59). Notre étude confirme donc la fréquence importante du delirium post opératoire avec un tiers des patients atteints. Cette complication est constamment associée à un pronostic fonctionnel altéré, une morbidité et une majoration des durées de séjour et des coûts hospitaliers. La compréhension et l'éviction des nombreux facteurs de risques médicamenteux et non médicamenteux du delirium sont donc des enjeux de la prise en charge du sujet âgé en post opératoire. Sur le plan anesthésique, le monitoring de la profondeur d'anesthésie avec titration de l'agent hypnotique est recommandé (3,29). Notre étude s'inscrit dans la même logique avec une optimisation de l'administration des opiacés per opératoire, elle n'a en revanche pas retrouvée de différence significative de l'incidence de la confusion post opératoire entre les deux groupes.

Il été retrouvé une diminution significative de consommation de morphiniques à 48h post opératoire dans le groupe NOL+. Ce résultat peut s'expliquer suivant l'hypothèse que l'administration de rémifentanil adaptée au niveau de nociception en temps réel permettrait une analgésie personnalisée au patient et aux temps chirurgicaux, réduisant le stress hormonal. La réduction des doses de morphiniques lors des temps sans stimulus nociceptif pourrait limiter le risque d'hyperalgésie secondaire. E n revanche il n'a pas été retrouvé de différence de score de douleur postopératoire entre les deux groupes.

Nous retrouvons plusieurs facteurs confondants pour l'interprétation de ce résultat. D'une part, les protocoles d'analgésie post-opératoires étaient multiples avec une utilisation d'antalgiques souvent limitée par leurs contre-indications chez cette population fragile (annexe 1). Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient utilisés chez 2 patients sur 38. Nous avons suggéré l'absence d'utilisation de nefopam du fait de ses propriétés anti-cholinergiques et donc confusiogènes, celui-ci a pourtant été administré chez 5 patients sur 38.

D'autre part, le bloc fémoral analgésique était réalisé chez 83% des patients dans le groupe de prise en charge standard et 95% des patients pour le groupe avec monitoring par NOL. Cette différence non significative pourrait néanmoins être à l'origine d'une différence de couverture analgésique post opératoire entre les deux groupes en faveur du groupe NOL+.

La prise en charge de la douleur post opératoire nous semble insuffisante avec une médiane de score maximum de douleur à 4/10 en post opératoire dans les 2 groupes (annexe 1). Il est à souligner de plus les grande difficultés d'évaluation de la douleur chez ces patients souvent confus ou présentant une dysfonction cognitive (60% tous groupes confondus dans notre étude). De plus, un défaut d'analgésie post opératoire est lui-même un facteur de risque de delirium. Il est donc primordial d'optimiser l'analgésie en post-opératoire d'une FESF, pour cela plusieurs stratégies peuvent être discutées.

D'une part, le bloc fémoral analgésique choisi dans notre protocole pourrait être associé à un bloc du nerf obturateur pour une couverture analgésique maximale comme suggéré dans une méta-analyse publiée en 2013 (60). Le bloc du nerf cutané latéral de cuisse ou une infiltration cutanée chirurgicale permettraient de couvrir l'analgésie pour la zone d'incision cutanée pour les chirurgies prothétiques (61). D'autres stratégies d'analgésies locorégionales intéressantes ont été développées récemment, le PENG bloc semble donner de bons résultats en terme de réduction des scores de douleurs. Il permettrait également un appui plus précoce par l'absence de bloc moteur lui étant associé (62). Nous notons une bonne adhésion à la réalisation du bloc fémoral en préopératoire malgré les contraintes logistiques (89% des patients bénéficiaient du bloc).

D'autre part, comme expliqué précédemment, les ressources analgésiques post opératoire sont limitées pour cette population du fait des risques d'effets secondaires (notamment l'insuffisance rénale aigue pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le delirium pour les opioïdes et le nefopam). Les AINS étaient peu utilisés dans notre étude malgré leurs excellentes propriétés analgésiques en terme de score de douleur et d'épargne morphinique (63). Une étude individualisée de la balance bénéfiques/risques pourrait suggérer des prescriptions itératives à faibles posologies et pendant des périodes courtes. Elles seraient associées à un inhibiteur de la pompe à protons chez des patients sélectionnés, en respectant les contres indications (telles que l'insuffisance rénale aigue et l'insuffisance rénale chronique). Ces prescriptions devront être associées à une surveillance de l'état d'hydratation et de la fonction rénale (64).

La kétamine était également peu utilisée dans notre étude, ses propriétés antihyperalgésiques pour des faibles doses peropératoires sont bien connues avec un effet bénéfique sur les scores de douleur post-opératoire. Elle permettrait également de contrebalancer l'effet hyperalgésique du remifentanil (65,66). Cette molécule a probablement été peu utilisée dans notre protocole par la connaissance des praticiens de ses propriétés psychodysleptiques et le potentiel risque de décompensation d'une

démence préopératoire ou d'induire un delirium post opératoire. Une récente étude prospective randomisée publiée par Avidan et al. en 2017 avait pour hypothèse une diminution de l'incidence du delirium post opératoire chez les patients de plus de 60 ans ayant eu une administration per opératoire de kétamine (à dose antihyperalgésique, 0.5 ou 1mg/kg) par rapport à un placebo. Cette étude incluait 672 patients et n'avait pas retrouvé de réduction ni de majoration de l'incidence du delirium post opératoire. Contrairement aux données de la littérature, il n'était pas retrouvé de diminution de la douleur post opératoire ni d'épargne morphinique dans les groupes ayant eu de la kétamine (critères secondaires). Les auteurs recommandaient donc de réaliser une étude randomisée pour évaluer le bénéfice analgésique post opératoire de l'administration d'une dose de kétamine en per opératoire (67). Dans l'attente d'une telle étude, nous pouvons avancer que la kétamine à dose antihyperalgésique n'est pas un facteur de risque de delirium post opératoire et que ses potentiels effets bénéfiques sur la douleur post opératoire encouragent son administration en per opératoire d'une chirurgie douloureuse chez le patient âgé. L'analgésie multimodale recommandée par nos sociétés savantes peut ainsi s'appliquer à la population de notre étude avec une individualisation des prescriptions. Cela pourrait permettre une meilleure couverture antalgique des patients ainsi qu'une épargne morphinique supplémentaire.

Les inclusions de notre étude s'étalant sur un an, nous avons cherché à évaluer l'effet de l'introduction du monitoring du NOL et de notre protocole sur l'administration de remifentanil chez tous les patients. Il était retrouvé une réduction significative de consommation de remifentanil entre le début et la fin de l'étude. Ce résultat secondaire est de faible niveau de preuve et sujet à de nombreux biais. Néanmoins il peut traduire l'existence d'un effet protocole avec une diminution de l'administration de remifentanil au cours de l'étude, les praticiens pouvant être plus vigilants sur l'adaptation des concentrations cibles de remifentanil indépendamment du monitoring du NOL. Ce résultat peut également expliquer l'absence de différence significative pour le résultat principal de notre étude entre les groupes NOL+ et NOL-. De plus, il met en évidence l'impossibilité de réaliser une étude avant/après pour ce type de recherche.

Le monitoring per anesthésique est au centre de nos pratiques et permet l'amélioration des prises en charge de nos patients. Certains monitorages sont une obligation médico-légale tel que l'oxymétrie, d'autres sont recommandés par nos sociétés savantes tel que le monitoring de la curarisation, ils permettent la réduction des complications peri-opératoires. Les outils de monitoring de la nociception sont encore peu utilisés en pratique quotidienne probablement du fait d'un niveau de preuve insuffisant. Cependant ils s'avèrent intéressants pour optimiser l'administration de morphinique per opératoire et éviter les effets secondaires d'un éventuel surdosage.

Notre étude s'intéresse à un nouveau monitoring de la nociception, le Nociception Index développé en 2013 (48). Depuis, plusieurs études de validation ont été publiées, elles retrouvent une meilleure sensibilité de cet index pour distinguer des stimuli nociceptifs par rapport aux paramètres hémodynamiques utilisés en pratique courante (50,51). A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude s'intéressant à une application clinique du NOL. Cet essai monocentrique randomisé avait retrouvé des résultats favorables avec une diminution de la consommation de remifentanyl de 30% et une diminution des épisodes d'hypotension sévère dans le groupe bénéficiant du monitoring du NOL par rapport au groupe de prise en charge standardisée (53). Nos résultats ne sont pas en accord avec cette étude. Cela peut s'expliquer par les risques de biais et le faible niveau de preuve de notre étude comparée à celle de Meijer et al. Il existe de nombreux moniteurs de la nociception per opératoire et ceux-ci ont rarement montré de bénéfices cliniques en terme de réduction de la consommation de morphiniques per opératoire ou post opératoire. Une méta-analyse récente regroupait l'ensemble des études randomisées évaluant différents outils de monitoring de la nociception dont le critère de jugement principal était la consommation d'opioïdes per opératoire. Douze articles concernant l'ANI, le SPI, le NOL et la pupillométrie étaient analysés. Il était retrouvé que le monitoring par SPI pourrait diminuer la consommation de morphinique per opératoire. En effet, 3 études étaient en faveur de cette hypothèse et 2 études retrouvaient des résultats non significatifs entre les groupes (43). Pour le NOL et la pupillométrie seuls 2 essais (un pour chaque moniteur) retrouvaient une réduction de la consommation de morphine per opératoire (47,53). Les auteurs insistent sur les faibles effectifs des études et leurs nombreux biais. Le biais de performance est présent systématiquement du fait de l'impossibilité d'évaluer ces outils en aveugle, on le retrouve également dans notre étude (68).

Une première étude pilote contrôlée randomisée comparant différents outils de monitoring de la nociception a été publiée récemment par l'équipe de S Funcke. Celle-ci incluait 48 patients et évaluait la consommation de sufentanyl selon que son administration per opératoire était guidée soit par un des trois dispositifs de surveillance de la nociception (SPI, Pupillométrie, NOL) soit par appréciation clinique (groupe contrôle). Il était également mesuré la réponse au stress chirurgical par dosage de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et du cortisol. Les auteurs retrouvaient une diminution significative de la consommation de sufentanyl pour les patients monitorés par la pupillométrie par rapport aux autres groupes et une tendance à la diminution de consommation de sufentanyl pour le groupe NOL comparé au groupe SPI et contrôle. Parallèlement, pour chaque groupe plus la consommation en sufentanyl était faible plus les dosages des hormones de stress étaient élevés (69).

Ainsi les différentes techniques de monitoring de la nociception gardent un faible niveau de preuve pour la diminution de consommation de morphiniques per opératoire qui est pourtant l'enjeu principal de ces outils. Le NOL a l'avantage de regrouper dans

son algorithme plusieurs paramètres connus d'évaluation de la nociception. Il s'avère plus robuste que chacun de ces paramètres pris indépendamment pour adapter les doses de morphiniques aux besoins des patients. Il est l'objet de nombreuses recherches en cours (70). La diminution de consommation de morphiniques post opératoire en faveur du groupe NOL+ retrouvé dans notre étude est encourageant et appel à la réalisation d'autres études avec ce critère de jugement.

L'analgésie peropératoire sans morphinique ou « Opioid Free Anesthesia » s'est développée ses dernières années. Cette technique semble intéressante afin d'éviter l'effet hyperalgésique et les effets secondaires post opératoire des morphiniques administré en per opératoire. Elle paraît en revanche difficilement applicable à la population fragile de notre étude du fait du risque d'instabilité hémodynamique secondaire à l'administration d'agents interagissant avec le système cardio-vasculaire notamment les alpha-bloquants. Il existe très peu d'études cliniques évaluant les bénéfices et risques de cette méthode et son application au sujet âgé n'a jamais été évaluée. L'expérience clinique de l'OFA retrouve de bons résultats en terme d'analgésie post opératoire et d'incidence des nausées et vomissements (71). Elle supporte donc l'intérêt d'une utilisation raisonnée des morphiniques, à dose minimale efficace. Le NOL pourrait être un outil permettant de réaliser cet objectif.

Il s'agissait de la première étude réalisée dans notre bloc opératoire sur le monitoring anesthésique par le NOL. Cette étude peut servir de support à d'autres recherches de meilleure qualité méthodologique et de plus grande ampleur.

#### **IV. Conclusion**

Notre étude rétrospective n'a pas mis en évidence de diminution de la consommation de remifentanil per opératoire dans l'anesthésie du sujet âgé guidée par le NOL par rapport à une prise en charge standard. Un effet protocole pourrait expliquer l'absence de différence. Il a été mis en évidence une diminution de consommation de morphiniques à 48h dans le groupe avec monitoring du NOL sans différence en terme d'incidence des effets indésirables des morphiniques.

## **VI. Références bibliographiques**

1. Blanpain N., Buisson G. Projections de population 2013–2070 pour la France. Insee. nov 2016;Documents de travail n° F1606.
2. Etzioni DA, Liu JH, Maggard MA, Ko CY. The Aging Population and Its Impact on the Surgery Workforce: *Annals of Surgery*. août 2003;238(2):170-7.
3. Aubrun F. Recommandations formalisées d'experts 2017. Anesthésie du sujet âgé : l'exemple de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. SFAR Publications. juin 2017;27.
4. Orbelin P, Mouquet M-C. Quel risque de décès un an après une fracture du col du fémur ? DREES : Études et Résultats. janv 2016;(0948).
5. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 19 oct 2006;17(12):1726-33.
6. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, Feskanich D, Grodstein F, Pettersson-Kymmer U, et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *Journal of Internal Medicine*. mars 2017;281(3):300-10.
7. Haentjens P. Meta-analysis: Excess Mortality After Hip Fracture Among Older Women and Men. *Annals of Internal Medicine*. 16 mars 2010;152(6):380.
8. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical Risk Factors, Morbidity, and Mortality in Elderly Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. déc 2006;203(6):865-77.
9. Nikkel LE, Fox EJ, Black KP, Davis C, Andersen L, Hollenbeak CS. Impact of Comorbidities on Hospitalization Costs Following Hip Fracture: *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. janv 2012;94(1):9-17.
10. Bouchon J-P. 1+2+3 ou comment tenter d'être efficace en gériatrie ? *Revue du Praticien*. 1984;(34):888-92.
11. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. mai 2003;32(5):468-73.
12. Aubrun F. Fracture de l'extrémité supérieure du fémur du patient âgé : aspect épidémiologique, facteurs de risque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. oct 2011;30(10):e37-9.
13. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and Mortality of Hip Fractures in the United States. 1986;7.
14. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G, et al. Timing Matters in Hip Fracture Surgery: Patients Operated within 48 Hours Have Better Outcomes. A Meta-Analysis and Meta-Regression of over 190,000 Patients. Scherer RW, éditeur. *PLoS ONE*. 3 oct 2012;7(10):e46175.
15. Pincus D, Ravi B, Wasserstein D, Huang A, Paterson JM, Nathens AB, et al. Association Between Wait Time and 30-Day Mortality in Adults Undergoing Hip Fracture Surgery. *JAMA*. 28 nov 2017;318(20):1994.

16. Boddaert J, Cohen-Bittan J, Khiami F, Le Manach Y, Raux M, Beinis J-Y, et al. Postoperative Admission to a Dedicated Geriatric Unit Decreases Mortality in Elderly Patients with Hip Fracture. *Ang D, éditeur. PLoS ONE.* 15 janv 2014;9(1):e83795.
17. Haute Autorité de Santé. Chirurgie des fractures de l'extrémité proximale du fémur chez les patients âgés. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
18. Garden RS. LOW-ANGLE FIXATION IN FRACTURES OF THE FEMORAL NECK. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume.* 1 nov 1961;43-B(4):647-63.
19. Kazley JM, Banerjee S, Abousayed MM, Rosenbaum AJ. Classifications in Brief: Garden Classification of Femoral Neck Fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* févr 2018;476(2):441-5.
20. Hopley C, Stengel D, Ekkernkamp A, Wich M. Primary total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for displaced intracapsular hip fractures in older patients: systematic review. *BMJ.* 11 juin 2010;340:c2332.
21. Parker MJ, Gurusamy KS, Azegami S. Arthroplasties (with and without bone cement) for proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 juin 2010;(6):CD001706.
22. Haute Autorité de Santé HAS. Chirurgie des fractures de l'extrémité proximale du fémur chez les patients âgés [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2743741/fr/chirurgie-des-fractures-de-l-extremite-proximale-du-femur-chez-les-patients-ages](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2743741/fr/chirurgie-des-fractures-de-l-extremite-proximale-du-femur-chez-les-patients-ages)
23. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 févr 2016;2:CD000521.
24. Patorno E, Neuman MD, Schneeweiss S, Mogun H, Bateman BT. Comparative safety of anesthetic type for hip fracture surgery in adults: retrospective cohort study. *BMJ.* 27 juin 2014;348(jun27 1):g4022-g4022.
25. Kruijt Spanjer MR, Bakker NA, Absalom AR. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* sept 2011;25(3):355-65.
26. Schnider D Thomas W, Minto M ChB ,Charles F, Shafer M Steven L, Gambus M Pedro L, Andresen M Corina, Goodale D PhD ,David B, et al. The Influence of Age on Propofol Pharmacodynamics. *Anesthesiology.* 1 juin 1999;90(6):1502-1516.
27. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia.* oct 2018;121(4):706-21.
28. Sessler DI, Manberg PJ. 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. *PERIOPERATIVE MEDICINE.* :9.
29. MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM. Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* sept 2018;129(3):417-27.
30. Minto M ChB ,Charles F, Schnider M Thomas W, Shafer M Steven L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanil. Model Application. *Anesthesiology.* 1 janv 1997;86(1):24-33.

31. Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhur RK. Severe cardiovascular depression with remifentanil. *Anesth Analg.* juill 2000;91(1):58-61.
32. Shinohara K, Aono H, Unruh GK, Kindscher JD, Goto H. Suppressive effects of remifentanil on hemodynamics in baro-denervated rabbits. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* avr 2000;47(4):361-6.
33. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement.* oct 2013;14(5):226-33.
34. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia.* juin 2014;112(6):991-1004.
35. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology☆: *Pain.* juill 2008;137(3):473-7.
36. Prete A, Yan Q, Al-Tarrach K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F, et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology.* nov 2018;89(5):554-67.
37. Gruenewald M, Iliès C. Monitoring the nociception–anti-nociception balance. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* juin 2013;27(2):235-47.
38. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience.* mai 2009;147(1-2):91-6.
39. Logier R, Jeanne M, Tavernier B. Pain / Analgesia Evaluation Using Heart Rate Variability Analysis. :4.
40. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* août 2012;26(4):289-94.
41. Korhonen I, Yli-Hankala A. Photoplethysmography and nociception. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* sept 2009;53(8):975-85.
42. Luginbu"hl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Peterson-Felix S. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *British Journal of Anaesthesia.* sept 2002;89(3):389-97.
43. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* avr 2013;110(4):622-8.
44. Storm H, Shafiei M, Myre K, Raeder J. Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* juill 2005;49(6):798-803.
45. Ledowski T, Bromilow J, Wu J, Paech MJ, Storm H, Schug SA. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia.* oct 2007;62(10):989-93.

46. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg.* mai 1993;76(5):1072-8.
47. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye M-L, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology.* août 2017;127(2):284-92.
48. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* déc 2013;27(6):659-68.
49. Martini CH, Boon M, Broens SJL, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol–Remifentanil Anesthesia: *Anesthesiology.* sept 2015;123(3):524-34.
50. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology.* juill 2016;125(1):193-203.
51. Stöckle P-A, Julien M, Issa R, Décary E, Brulotte V, Drolet P, et al. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anestesiol.* oct 2018;84(10):1160-8.
52. Renaud-Roy E, Stöckle P-A, Maximos S, Brulotte V, Sideris L, Dubé P, et al. Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* sept 2019;66(9):1049-61.
53. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, et al. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil–Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* 1 mai 2019;130(5):745-55.
54. Molliex S, Passot S, Futier E, Bonnefoi M, Rancon F, Lemanach Y, et al. Stepped wedge cluster randomised controlled trial to assess the effectiveness of an optimisation strategy for general anaesthesia on postoperative morbidity and mortality in elderly patients (the OPTI-AGED study): a study protocol. *Open access.* :11.
55. Fischer GW. Atrial Fibrillation in the Elderly. *Anesthesiology Clinics.* sept 2009;27(3):417-27.
56. Bollag L, Jelacic S, Delgado Upegui C, Wu C, Richebe P. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. *F1000Research.* 22 juin 2018;7:875.
57. Neuman MD, Ellenberg SS, Sieber FE, Magaziner JS, Feng R, Carson JL. Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture (REGAIN): protocol for a pragmatic, international multicentre trial. *BMJ Open.* nov 2016;6(11):e013473.
58. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management.* avr 2005;29(4):368-75.
59. Harris MJ, Brovman EY, Urman RD. Clinical predictors of postoperative delirium, functional status, and mortality in geriatric patients undergoing non-elective surgery for hip fracture. *Journal of Clinical Anesthesia.* déc 2019;58:61-71.

60. Rashiq S, Vandermeer B, Abou-Setta AM, Beaupre LA, Jones CA, Dryden DM. Efficacy of supplemental peripheral nerve blockade for hip fracture surgery: multiple treatment comparison. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. mars 2013;60(3):230-43.
61. Thybo KH, Mathiesen O, Dahl JB, Schmidt H, Hägi-Pedersen D. Lateral femoral cutaneous nerve block after total hip arthroplasty: a randomised trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. oct 2016;60(9):1297-305.
62. Girón-Arango L, Peng PWH, Chin KJ, Brull R, Perlas A. Pericapsular Nerve Group (PENG) Block for Hip Fracture: Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Pericapsular Nerve Group (PENG) Block for Hip Fracture: Regional Anesthesia and Pain Medicine*. juill 2018;1.
63. Elia, N. Does Multimodal Analgesia With Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, or Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Patient-Controlled Analgesia Morphine Offer Advantages Over Morphine Alone? Meta-Analyses of Randomized Trials: Survey of Anesthesiology. *Anesthesiology*. oct 2006;50(5):266-7.
64. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs & Aging*. avr 2019;36(S1):15-24.
65. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. nov 2005;24(11-12):1349-59.
66. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine: *Anesthesiology*. juill 2005;103(1):147-55.
67. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *The Lancet*. juill 2017;390(10091):267-75.
68. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, Martini CH, Olofsen E, Edry R, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Monitoring and Computing [Internet]*. 20 juill 2019 [cité 22 sept 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10877-019-00362-4>
69. Funcke S, Pinnschmidt HO, Wesseler S, Brinkmann C, Beyer B, Jazbutyte V, et al. Guiding Opioid Administration by 3 Different Analgesia Nociception Monitoring Indices During General Anesthesia Alters Intraoperative Sufentanil Consumption and Stress Hormone Release: A Randomized Controlled Pilot Study. *Anesthesia & Analgesia*. sept 2019;1.
70. Search of: nol - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=nol&cntry=&state=&city=&dist=>
71. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British Journal of Anaesthesia*. mai 2014;112(5):906-11.

## **VII. Annexes**

### **Annexe 1 Profil d'analgésie post opératoire**

	NOL+ (n=19)	NOL- (n=18)
Paracetamol	19 (100)	18 (100)
Ketoprofene	0 (0)	2 (11)
Oxycodone	4 (21)	9 (50)
Nefopam	3 (16)	2 (11)
EVA ou EVS maximum > 4 à 48h	9 (47)	9 (50)

Toutes les valeurs sont exprimées en nombre et pourcentages, n (%). NOL+ : groupe pour lequel l'anesthésie est réalisée selon le nociception level, NOL- : groupe sans monitoring du nociception level

## Annexe 2 Protocole utilisé dans le service

### Protocole de prise en charge anesthésique des chirurgies de l'extrémité supérieure du fémur chez le patient de plus de 75 ans

#### Consultation pré anesthésique

Score de Lee, MET, NYHA

Score d'autonomie (/4): 1=autonome, 2=aides minimales, 3=aide pour actes vie quotidienne, 4=dépendance totale

Score de mobilité (/4) : 1=mobilisation autonome sans aide, 2=aide mécanique, 3=aide d'un tiers, 4= ne se déplace pas

◆ Bilan biologique :

- NF, ST, coag, groupe sanguin 2 déterminations, RAI, +/- CPK, troponine, BNP
- **INR** si AVK, +/- vit K 5 à 10mg PO ou IV + contrôle INR H6-H12  
Pas d'antagonisation si haut risque thrombo-embolique
- **AntiXa spécifique** si AOD

◆ ECCG

◆ ETT : FEVG, pressions de remplissage VG, dilatation VD

- **Demander ETT plus précise** Si doute sur RAC serré, HTAP, insuffisance cardiaque, malaise,...

Chirurgie possible sous antiagrégant plaquettaire (pas de diminution aspirine si < 300mg/jour)

#### Protocole anesthésique

◆ ALR en préopératoire (SSPI): idéalement dès l'arrivée du patient

- **Bloc ilio-fascial ou fémoral**, ropivacaïne 3,75 à 5 mg/mL, volume 15-20mL
- **Dexaméthasone** 8mg IVL (4 mg pour petits poids)

◆ 2 VVP

Double AIVOC (Propofol 2% /Rémifentanil 50ug/mL), kétamine < 0,3mg/kg

Monitoring BIS (adaptation Propofol pour objectif 40-60)+ NOL (adaptation Remifentanil +/- 0.5ng/ml pour objectif 10-25)

Monitoring température centrale

◆ Objectif pression artérielle moyenne : traitement « agressif » de l'hypotension artérielle

- Limiter diminution PAM à moins de 10% de PAM de référence en préopératoire

Monitoring du débit cardiaque :

- CNAP<sup>®</sup> : objectif per opératoire delta PP < 12%
- Doppler œsophagien
- Si FEVG < 40% : discuter monitoring invasif (KTA, ...)

Remplissage vasculaire avec Isofundine<sup>®</sup>

Si échec remplissage vasculaire: Noradrénaline IVSE sur VVP de l'anesthésie « **Protocole NAD 10ug/mL** »

◆ A la cimentation :

- Appel du MAR
- PEEP = 0, pas de modification de FiO2
- Optimisation volémie, analgésie

◆ Réduction du saignement / seuil transfusionnel

- Maintien Hémoglobine  $\geq 10g/dL$
- Fer IV : Ferinject<sup>®</sup> 1 gramme en une prise, dès le préopératoire
- Acide tranexamique : Exacyl<sup>®</sup> à l'induction 1 gramme IVL
  - o Selon prescription MAR (PTH, RPTH)
  - o En absence de contre-indication (épilepsie, ATCD thrombotique artériel ou veineux)
  - o Adaptation si insuffisance rénale chronique (DFG < 50mL/min = 50% de la dose, DFG 10-50mL/min = 25%, DFG < 10mL/min = 10%)

#### Post-opératoire

Analgésie multimodale

- **Paracétamol** (< 50 kg dose maximale 3g/jour,  $\leq 33$  kg 2g/jour)
- **Oxycodone** :  
0,1mg/kg en relais du rémifentanil, titration IV SSPI, Oxycontin LP 5mg + oxynorm 5 mg ALD 6/j
- Éviter acupan, tramadol

Reprise alimentaire précoce, vitamine D et compléments nutritionnels oraux

Thromboprophylaxie : débiter dès le préopératoire si chirurgie retardée > 12 heures

- Si DFG < 50mL/min : enoxaparine 3000 UI, Chez petits poids, DFG < 30mL/min : calciparine

Bilan biologique : NF, plaquettes, ST (2/semaine), troponine si Lee  $\geq 2$

## Annexe 3 Fiche de recueil

Etiquette patient
-------------------

Dates « clés »	
Entrée	.../.../.....
Chirurgie	.../.../.....
Sortie	.../.../.....
Hospitalisation en réanimation	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

### Données préopératoires

Antécédents		
HTA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
FA	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
AVC ou AIT	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Diabète (DNID, DIR)	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Type : .....	
Dyslipidémie	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Cardiopathie ischémique	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
BPCO	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
O2 à domicile	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Démence	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Néoplasie < Sans Métastatique ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Score ASA	
Score NYHA	
Score MET	<input type="checkbox"/> <1 <input type="checkbox"/> 1-4 <input type="checkbox"/> >4
Score autonomie 1= autonome, 2= aides minimes, 3= aides vie quotidienne, 4= dépendance totale	
Score mobilité 1= marche normale, 2= aide mécanique, 3= aide humaine, 4= pas de mobilisation	
Institutionnalisation préopératoire	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Sonde urinaire	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Poids (kg)	
Taille (cm)	

Bilan biologique préopératoire	
Hémoglobine	..... g/dL
Plaquettes (G/L)	..... G/L
TP ou INR si AVK	..... % ou INR
	.....
TCA ratio	.....
Anti Xa si AOD	.....
Créatinine	..... μmol/L
Urée	..... mmol/L
Troponine	..... ng/mL

Confusion (Nu DESC)	
Côter chaque item de 0 à 2 selon l'intensité du symptôme (0 = absent)	
Désorientation (date/lieu)	
Comportement inapproprié (ex : enlève perfusion/vêtement, sort du lit...)	
Communication inappropriée (ex : incohérent, inintelligible...)	
Illusions / Hallucinations	
Ralentissement physique/mental	

Analgésie pré-opératoire	
Paracetamol	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Oxycodone	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Morphine	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Tramadol	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Nefopam	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Ketoprofène	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Autre (bloc etc)	.....

Hématologie	
Traitement antiagrégant (K=kardégic, C=clopidogrel, T=ticagrelor, P=prasugrel)	Oui <input type="checkbox"/> Type : ..... Non <input type="checkbox"/>
Traitement anticoagulant (AVK, AOD)	Oui <input type="checkbox"/> Type : ..... Non <input type="checkbox"/>
Antagonisation d'un traitement anticoagulant (Vit K, PPSB)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Transfusion préopératoire	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

ETT préopératoire cocher si oui <input type="checkbox"/> Ou données ETT < 1 an et état stable	
FEVG	.....%
PAPS	..... mmHg
E/a	.....
RAo	<input type="checkbox"/> serré <input type="checkbox"/> lache <input type="checkbox"/> non

## Annexe 3 (suite) Fiche de recueil

### Données peropératoires

Chirurgie	
Type (PIH, PTH, RPTH, clou, vis)	.....
Chirurgien référent	Dr .....
Ciment + référence	Oui <input type="checkbox"/> ..... Non <input type="checkbox"/>
Fracture sur os pathologique	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Anesthésie															
<b>ALR</b> (F = bloc fémoral, BIF = bloc ilio-fascial)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Type : .....														
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Hypnotique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Propofol AIVOC</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Induction</td> <td>Etomidate <input type="checkbox"/> Kétamine <input type="checkbox"/> Propofol <input type="checkbox"/> Thiopental <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Entretien</td> <td>Propofol <input type="checkbox"/> Sévoflurane <input type="checkbox"/> Desflurane <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Hypnotique		Propofol AIVOC	<input type="checkbox"/>	Induction	Etomidate <input type="checkbox"/> Kétamine <input type="checkbox"/> Propofol <input type="checkbox"/> Thiopental <input type="checkbox"/>	Entretien	Propofol <input type="checkbox"/> Sévoflurane <input type="checkbox"/> Desflurane <input type="checkbox"/>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Morphinique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rémifentanil AIVOC</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Sufentanil</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Doses totales :</b> Remifentanil .....µg Sufentanil .....µg</p>	Morphinique		Rémifentanil AIVOC	<input type="checkbox"/>	Sufentanil	<input type="checkbox"/>
Hypnotique															
Propofol AIVOC	<input type="checkbox"/>														
Induction	Etomidate <input type="checkbox"/> Kétamine <input type="checkbox"/> Propofol <input type="checkbox"/> Thiopental <input type="checkbox"/>														
Entretien	Propofol <input type="checkbox"/> Sévoflurane <input type="checkbox"/> Desflurane <input type="checkbox"/>														
Morphinique															
Rémifentanil AIVOC	<input type="checkbox"/>														
Sufentanil	<input type="checkbox"/>														
Ketamine (dose antihyperalgésique)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Dose : ..... mg														
Monitoring BIS	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>														
Monitoring NoL	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>														
Monitoring débit cardiaque (CNAP, DO = doppler oesophagien, KTA)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Type : .....														
Acide tranexamique (exacyl®)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>														
<b>Analgésie</b>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Paracetamol</td> <td><input type="checkbox"/> .....g</td> </tr> <tr> <td>Oxycodone</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Morphine</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Tramadol</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Nefopam</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Ketoprofène</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> </tbody> </table>	Paracetamol	<input type="checkbox"/> .....g	Oxycodone	<input type="checkbox"/> .....mg	Morphine	<input type="checkbox"/> .....mg	Tramadol	<input type="checkbox"/> .....mg	Nefopam	<input type="checkbox"/> .....mg	Ketoprofène	<input type="checkbox"/> .....mg		
Paracetamol	<input type="checkbox"/> .....g														
Oxycodone	<input type="checkbox"/> .....mg														
Morphine	<input type="checkbox"/> .....mg														
Tramadol	<input type="checkbox"/> .....mg														
Nefopam	<input type="checkbox"/> .....mg														
Ketoprofène	<input type="checkbox"/> .....mg														
<b>Prevention NVPO</b>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Dexamethasone</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Droperidol</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Zophren</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Dexamethasone	<input type="checkbox"/>	Droperidol	<input type="checkbox"/>	Zophren	<input type="checkbox"/>								
Dexamethasone	<input type="checkbox"/>														
Droperidol	<input type="checkbox"/>														
Zophren	<input type="checkbox"/>														

Fin d'intervention							
Durée opératoire	...						
Durée induction-> fin anesth	...						
Remplissage vasculaire	Cristalloïdes: ..... mL Colloïdes: ..... mL						
Saignement chirurgical	.....mL						
Transfusion (nombre)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>CGR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFC</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CUP</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	CGR		PFC		CUP	
CGR							
PFC							
CUP							
Autotransfusion (cellsaver®)	.....mL						

Complications													
Hypotension artérielle prolongée (>15 minutes avec PAS<90mmHg)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>												
Vasopresseur (E=éphédrine, PE = phényléphrine, NAD)	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Type : .....												
SSPI													
<b>EVA/EN</b>	Max : ... Non évaluable <input type="checkbox"/>												
<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Paracetamol</td> <td><input type="checkbox"/> .....g</td> </tr> <tr> <td>Oxycodone</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Morphine</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Tramadol</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Nefopam</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> <tr> <td>Ketoprofène</td> <td><input type="checkbox"/> .....mg</td> </tr> </tbody> </table>	Paracetamol	<input type="checkbox"/> .....g	Oxycodone	<input type="checkbox"/> .....mg	Morphine	<input type="checkbox"/> .....mg	Tramadol	<input type="checkbox"/> .....mg	Nefopam	<input type="checkbox"/> .....mg	Ketoprofène	<input type="checkbox"/> .....mg	
Paracetamol	<input type="checkbox"/> .....g												
Oxycodone	<input type="checkbox"/> .....mg												
Morphine	<input type="checkbox"/> .....mg												
Tramadol	<input type="checkbox"/> .....mg												
Nefopam	<input type="checkbox"/> .....mg												
Ketoprofène	<input type="checkbox"/> .....mg												
MonitoringNoL	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>												
Nausées/vomissements	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>												
	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>												
<b>Traitement NVPO</b>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Dexamethasone</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Droperidol</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Zophren</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Dexamethasone	<input type="checkbox"/>	Droperidol	<input type="checkbox"/>	Zophren	<input type="checkbox"/>						
Dexamethasone	<input type="checkbox"/>												
Droperidol	<input type="checkbox"/>												
Zophren	<input type="checkbox"/>												
Sondage vésical	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>												

## Annexe 3 (suite) Fiche de recueil

Etiquette patient

### Données post-opératoires

Douleur		
EVA/EN		Max : ... Non évaluable <input type="checkbox"/>
Analgésie J0-> J1	Paracetamol	<input type="checkbox"/> .....g/24h
	Oxycodone	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Morphine	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Tramadol	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Nefopam	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Ketoprofène	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Autre	
Analgésie J1-> J2	Paracetamol	<input type="checkbox"/> .....g/24h
	Oxycodone	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Morphine	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Tramadol	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Nefopam	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Ketoprofène	<input type="checkbox"/> .....mg/24h
	Autre	

Autresparamètres	
Reprise alimentaire	J..... post opératoire
Nausées/vomissements	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Sondé à l'arrivée	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
RAU / repose de sonde vésicale	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
Déambulation	J.... post opératoire
1 <sup>er</sup> lever	.../.../....

Confusion (Nu DESC) J0	
Côter chaque item de 0 à 2 selon l'intensité du symptôme (0 = absent)	
Désorientation (date/lieu)	
Comportement inapproprié (ex : enlève perfusion/vêtement, sort du lit...)	
Communication inappropriée (ex : incohérent, inintelligible...)	
Illusions / Hallucinations	
Ralentissement physique/mental	

Confusion (Nu DESC) J1	
Côter chaque item de 0 à 2 selon l'intensité du symptôme (0 = absent)	
Désorientation (date/lieu)	
Comportement inapproprié (ex : enlève perfusion/vêtement, sort du lit...)	
Communication inappropriée (ex : incohérent, inintelligible...)	
Illusions / Hallucinations	
Ralentissement physique/mental	

## **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 parents 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 les 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.



## **Monitoring du Nociception Level et consommation de morphiniques lors d'une chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez le sujet âgé : une étude rétrospective.**

**Introduction :** Le nociception level (NOL) est un outils de monitoring multiparamétrique de la nociception per opératoire. Il parait particulièrement adapté au sujet âgé chez qui la balance nociception-antinociception est difficile à évaluer et les complications d'un excès de morphiniques sont plus fréquentes. L'hypothèse de notre étude était que le monitoring du NOL serait corrélé à une diminution de la consommation de morphiniques ainsi que l'incidence de leurs effets secondaires chez les patients de plus de 75 ans opérés d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF).

**Méthodes :** Il s'agissait d'une analyse rétrospective d'une étude observationnelle menée dans le bloc des urgences du CHU de Bordeaux. L'anesthésie générale pour FESF chez le patient de plus de 75 ans était conduite selon un protocole standardisé. L'administration per opératoire de remifentanil était ajustée selon la valeur du NOL pour le groupe NOL+ et selon l'évaluation du praticien pour le groupe NOL-. Le critère de jugement principal était la quantité totale de remifentanil administrée.

**Résultats :** Entre février 2018 et janvier 2019, 18 patients étaient inclus dans le groupe NOL- et 19 patients dans le groupe NOL+. Il n'y avait pas de différence significative d'administration de remifentanil dans le groupe NOL+ par rapport au groupe NOL- ( $0,103 \pm 0,02 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  pour le groupe NOL+ contre  $0,104 \pm 0,03\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$   $p=0,94$ ). Il était retrouvé une diminution en de consommation de morphiniques dans le groupe NOL+ mais pas de différence de score maximum de douleur à 48h ou d'effets secondaires. Il était retrouvé une réduction significative de l'administration de remifentanil au cours de la période de l'étude.

**Conclusion :** Le monitoring du NOL ne semble pas diminuer l'administration per opératoire de remifentanil au cours d'une anesthésie pour FESF chez le patient de plus de 75 ans. L'absence de différence significative entre les deux groupes pourrait être expliquée par l'effet protocole constaté au cours de l'étude.

---

## **Nociception Level monitoring on opioids consumption during hip fracture surgery in elderly patients: a retrospective study.**

**Introduction :** The nociception level (NOL) is a multiparametric monitoring tool for intraoperative nociception. Recently, a decrease in opioid consumption has been found using a NOL-guided anesthesia compared to standard management. This tool seems particularly suitable for the elderly subject, as the nociception-antinociception balance is difficult to assess and perioperative complications of opioid overdose are more frequent. The hypothesis of our study was that NOL monitoring would be correlated with a decrease in opioid consumption and the incidence of their side effects during hip surgery in patients over 75 years of age.

**Methods :** We conducted a retrospective study in the emergency operating room of the University Hospital of Bordeaux. General anesthesia for hip fracture surgery in patients over 75 years was performed according to a standardized protocol. Intraoperative administration of remifentanil was adjusted according to the NOL value for the NOL+ group and the clinician assessment for the NOL- group. The primary outcome was the total dose of remifentanil during general anesthesia.

**Results :** Between February 2018 and January 2019, 18 patients were included in the NOL- group and 19 patients in the NOL+ group. There was no significant difference in the administration of remifentanil in the NOL+ group compared to the NOL- group ( $0.103 \pm 0.02 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  for the NOL+ group compared to  $0.104 \pm 0.03\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$   $p=0.94$ ). There was a diminution of postoperative opioid consumption in the NOL+ group, but no difference in maximum pain score at 48 hours or adverse effects. A significant reduction in the administration of remifentanil was found throughout the study.

**Conclusion :** NOL monitoring does not appear to decrease the intraoperative administration of remifentanil during anesthesia for hip fracture surgery in patients over 75 years of age. The lack of significant difference between the two groups could be explained in particular by the protocol effect observed during the study.

---

**Thèse de doctorat en médecine**  
**Spécialité : Anesthésie-Réanimation**

---

**Mots clés :** Nociception Level, orthogériatrie, chirurgie pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur, anesthésie générale, anesthésie du sujet âgé, épargne morphinique

---

**Keywords :** Nociception Level, orthogeriatric care, hip fracture surgery, general anesthesia, elderly anesthesia

---