



HAL
open science

L'électroencéphalogramme frontal sous anesthésie générale par Propofol pour détecter et prédire les troubles neuro cognitifs péri opératoires

Cyril Touchard

► **To cite this version:**

Cyril Touchard. L'électroencéphalogramme frontal sous anesthésie générale par Propofol pour détecter et prédire les troubles neuro cognitifs péri opératoires. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03602947

HAL Id: dumas-03602947

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03602947v1>

Submitted on 9 Mar 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 240

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

L'électroencéphalogramme frontal sous anesthésie générale par
Propofol pour détecter et prédire les troubles neuro cognitifs
péri opératoires

Présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2019

Par

Cyril TOUCHARD

Né le 22 juillet 1989 à Rochester (États-Unis d'Amérique)

Dirigée par M. Le Docteur Fabrice Vallée

Jury :

M. Le Professeur Alexandre Mebazaa..... Président

Mme Le Professeur Nathalie Kubis

M. Le Professeur Alexandre Gramfort

M. Le Docteur Denis-Alexander Engemann

M. Le Professeur Étienne Gayat



SOMMAIRE

Préface 5

1. Introduction générale et contexte 8

- 1.1. L'électro-encéphalogramme (EEG) 8
- 1.2. EEG et monitoring de la profondeur de l'anesthésie générale (AG) 10
- 1.3. Signature EEG du Propofol, utilisation de l'analyse spectrale 11
- 1.4. Signature EEG du vieillissement cérébral sous Propofol 14
- 1.5. Le tracé de burst suppression 15
- 1.6. Troubles neuro cognitifs et anesthésie 18
- 1.7. Outils diagnostiques et définitions des différents troubles neuro cognitifs 19
- 1.8. EEG de sommeil, EEG sous anesthésie et troubles neuro cognitifs 22
- 1.9. Concept de fragilité cognitive 23
- 1.10. L'anesthésie ou le stress mineur programmé 25

2. Objectifs 27

3. Matériel et méthodes 28

- 3.1. Patients 28
- 3.2. Protocole anesthésique 29
- 3.3. Monitoring EEG en per opératoire et technique d'analyse 30
- 3.5. Calcul manuel du score BPTIVA 31
- 3.6. Evaluation péri opératoire neuro-psychologique par l'échelle Montreal Cognitive Assessment (MoCA) et par la Mini Cog 32
- 3.7. Approche d'automatisation de la détection des paramètres du BPTIVA 33
- 3.8. Analyse statistique 35

4. Résultats 37

- 4.1. BPTIVA, âge et burst suppression : résultats de la « cohorte princeps » 37
 - 4.1.1. Patients 37
 - 4.1.2. BPTIVA et âge chronologique 40
 - 4.1.3. BPTIVA et burst suppression 42
 - 4.1.4 Différence entre groupe BPTIVA haut et bas 44
 - 4.1.5. BPTIVA, âge et burst suppression 46
- 4.2. BPTIVA, âge, burst suppression et fonctions cognitives : résultats de la cohorte « cognitive » 48
 - 4.2.1. Patients 48
 - 4.2.2. Fonctions cognitives 49
 - 4.2.3. Différences entre les groupes « TNCPO+ » et « TNCPO- » 51
 - 4.3.4. BPTIVA et âge chronologique 51
 - 4.2.5. BPTIVA (âge physiologique), âge chronologique, burst suppression et fonctions cognitives, courbes ROC 52

4.3. BPTIVA automatisé, approche d'une automatisation de l' « âge physiologique » à partir de l'EEG per opératoire et de la concentration en Propofol	53
4.3.1. Patients	53
4.3.2. Âge chronologique, concentration en Propofol (AIVOC), puissance de bande alpha (PBA) et puissance de bande totale (PT)	54
4.3.3. Corrélation de la puissance de la bande alpha combinée à la concentration en Propofol à l'âge chronologique par un modèle de régression linéaire multivariée (n=135 patients)	55
4.3.4. Association de la puissance de la bande alpha combinée à la concentration en Propofol aux troubles neuro cognitifs péri opératoires par un modèle de régression logistique (n=54 patients)	57

5. Discussion 59

5.1. Burst suppression : intérêts et limites en pratique	59
5.2. BPTIVA : un score pratique personnalisé pour évaluer la fragilité cérébrale sous anesthésie générale équilibrée et stabilisée	61
5.3. Rôle de l'anesthésiste dans la détection des troubles neuro cognitifs : stratifier pour mieux soigner	62
5.4. BPTIVA automatisé : vers une détection facilitée grâce à un score couplant pharmacocinétique (concentration cérébrale estimée en Propofol) et pharmacodynamique (action du Propofol sur l'EEG)	64
5.5. Limites	64
5.6. Relation EEG sous anesthésie et EEG de sommeil : futures directions	66

6. Conclusion 68

Postface 69

Remerciements 72

Références 74

Annexe 78

Touchard C., Cartailier J., Levé C., Kubis N., Mateo J., Gayat E., Mebazaa A., Vallée F., EEG under Propofol, a marker of cerebral fragility, Clinical Neurophysiology, 2019 78

« Les hommes se trompent en ce qu'ils se croient libres et cette opinion consiste en cela seul qu'ils sont conscients de leurs actions, et ignorants des causes qui les déterminent »

Spinoza

« Ce qui dépend de toi, c'est d'accepter ou non ce qui ne dépend pas de toi »

Marc-Aurèle

Préface

En choisissant l'anesthésie-réanimation, j'ai rapidement et naïvement pensé que la fonction cérébrale serait « le cœur » de cette spécialité aussi passionnante que polyvalente. Que ce soit par les phénomènes de coma « artificiel » induit au bloc opératoire ou par les nombreuses étiologies de comas lésionnels rencontrés en réanimation, l'évaluation, l'interprétation et la pronostication des états de conscience me paraissaient être des questions centrales pour l'ensemble des praticiens.

Si l'intérêt porté sur le sujet est bien présent au sein de la littérature scientifique et dans les différents congrès de médecine péri-opératoire, la mise en pratique et la généralisation de ce type de monitoring cérébral suscitent chez les anesthésistes-réanimateurs quelques réticences et controverses. Nous voulions donc comprendre ce paradoxe en tentant d'exploiter un des outils de surveillance cérébrale, l'électroencéphalogramme (EEG). Cet examen, déjà largement utilisé par les neurologues et rentré dans les salles d'opération il y a une vingtaine d'années, nous a séduit par son caractère non invasif, sa facilité d'installation, son moindre coût et par le type de signal qu'il permettait d'appréhender. En effet, le médecin, physicien et révolutionnaire Jean Paul Marat définit « l'énergie électrique comme l'agent général de la nature, la force qui la parcourt, la met en mouvement et qui se diffuse dans tout ce qui vibre, souffre et sent ». L'activité électrique cérébrale détectée par l'EEG a donc probablement encore beaucoup d'informations à nous transmettre, si tant est que nous ayons les capacités de les interpréter. Avec le développement de la qualité de recueil par les progrès technologiques mais également avec le développement des techniques de traitement du signal et d'intelligence artificielle, l'activité électrique corticale ouvre actuellement de nouvelles possibilités d'explication des phénomènes réels. C'est la raison pour laquelle ce travail commencera par introduire très largement l'EEG en décrivant ses possibilités d'utilisation actuelles et ses développements futurs.

Notre thème de recherche se situe donc au carrefour de l'anesthésie, de la lecture de l'EEG et des Neurosciences avec ses développements récents. Un sujet nous a semblé idéal pour faire le lien entre ces trois entités : l'étude des fonctions cognitives. En effet, l'électroencéphalogramme prend de plus en plus de place dans l'évaluation et le suivi des fonctions cognitives et des troubles de mémoire, avec une étude particulière au cours du sommeil. L'existence de corrélats entre sommeil physiologique et anesthésie générale ne peuvent-ils pas être établis ? Si oui, ne pouvons nous pas utiliser cet état de perte de conscience pharmacologiquement et artificiellement induit pour

approcher la fragilité cognitive ? Imaginons ensemble les perspectives en rapport avec les dix millions de sujets anesthésiés chaque année en France. Les premières pages de ce document introduiront donc également les concepts de fonction cognitive, de fragilité cognitive et de leurs évaluations en pratique clinique.

Ensuite, une grande partie de cette thèse traitera de la possibilité d'associer certains paramètres du signal électrique à l'âge de nos patients afin de pouvoir proposer un âge théorique, physiologique par l'électroencéphalogramme. Nous nommerons successivement dans ce travail « âge chronologique » l'âge lié à la date de naissance et « âge physiologique » l'âge cérébral déterminé par l'EEG sous anesthésie générale. Est-il nécessaire de donner un âge avec un examen compliqué lorsqu'il suffit de connaître une date de naissance ?

Nous avons donc cherché à associer cet « âge physiologique » par l'EEG à un tracé de fragilité du signal EEG, le tracé de burst suppression. Pour cela nous avons défini un score EEG regroupant plusieurs paramètres et après des premiers résultats intéressants et encourageants, nous avons voulu étudier les associations de ce nouveau « score » personnalisé avec des critères cliniques et non seulement avec un signal électrique.

Nous nous sommes donc concentrés dans une deuxième partie sur l'évolution cognitive de nos patients. Notre objectif était de démontrer l'intérêt de cet « âge physiologique » estimé par l'EEG, en terme de détection et de prédiction des troubles neuro cognitifs, par rapport à l'âge « chronologique ». Les résultats seront donc exposés plus loin.

Pour finir, un travail préliminaire d'automatisation de lecture du signal EEG a été mis en œuvre dans une troisième partie. La détermination de l'âge « physiologique » par une découpe du signal EEG avec une lecture visuelle est trop minutieuse et chronophage pour être généralisable. Un logiciel a donc été développé pour analyser en temps réel les paramètres EEG associés à la fragilité cognitive.

Ce travail de thèse rassemble donc les différentes étapes pour relier le tracé EEG per-opératoire à la fragilité cérébrale avec : (1) la détermination d'un score EEG de fragilité cérébrale, (2) la relation de ce score avec les troubles neuro cognitifs péri-opératoires et (3) la possibilité d'un calcul automatisé de ce score.

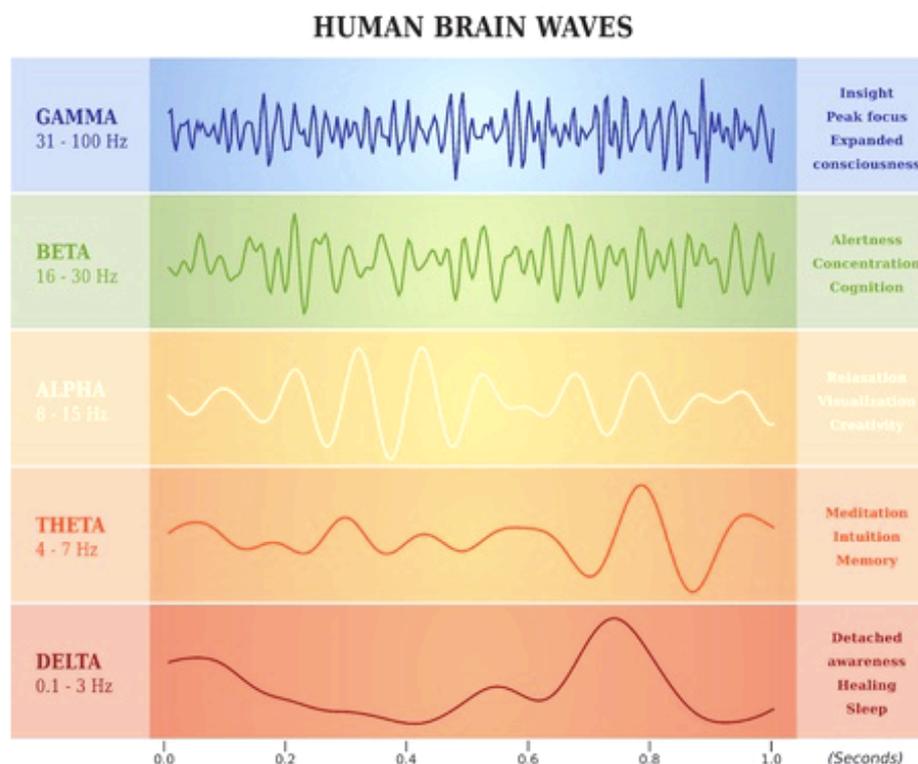
Nous ne ferons dans ce travail aucune tentative de causalité entre l'action de l'anesthésiste et le devenir des patients. Mais dans un contexte récent de réévaluation du rôle de ce spécialiste polyvalent au sein des structures de soins, nous tenterons de mettre en avant sa place sur la santé publique par sa position de médecin péri opératoire. Cette thèse s'inscrit dans un projet plus large considérant le patient endormi/anesthésié comme capable de nous fournir une multitude d'informations grâce à la richesse des signaux recueillis sous anesthésie générale (hémodynamique, respiratoire, activité électrique corticale, perfusion...). Ces idées associées à une meilleure utilisation et gestion des données médicales devraient nous permettre de réaliser de véritables « consultations médicales endormi » (CME) afin de stratifier les patients à risque et de prévenir des complications éventuelles.

1. Introduction générale et contexte

1.1. L'électro-encéphalogramme (EEG)

L'EEG est un examen non invasif utilisé chez l'homme depuis bientôt cent ans. Il reflète l'activité électrique du cortex cérébral. Des différences de potentiel de quelques dizaines de microvolts (μV) d'amplitude sont mesurées entre des paires d'électrodes données, positionnées sur la surface du scalp.

Une analyse spectrale (ou fréquentielle) est possible et permet de distinguer sommairement, de la plus lente à la plus rapide, cinq types d'ondes électriques corticales : delta (fréquence comprise entre 0,5 et 4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), bêta (13-30 Hz) et gamma (30-90 Hz).



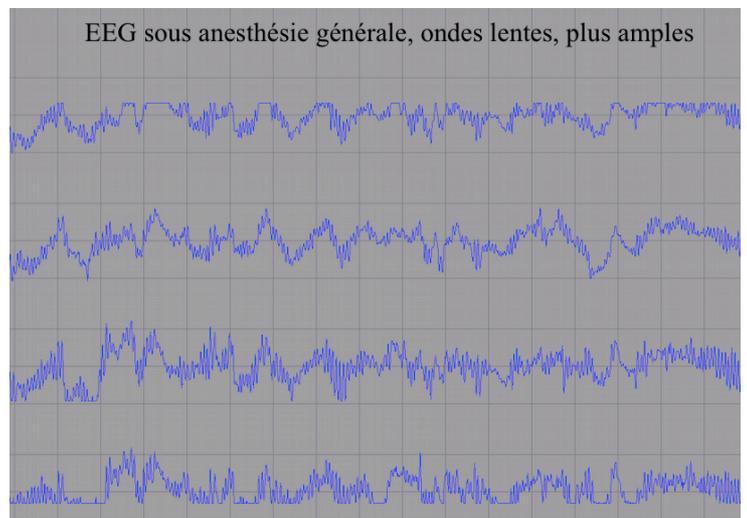
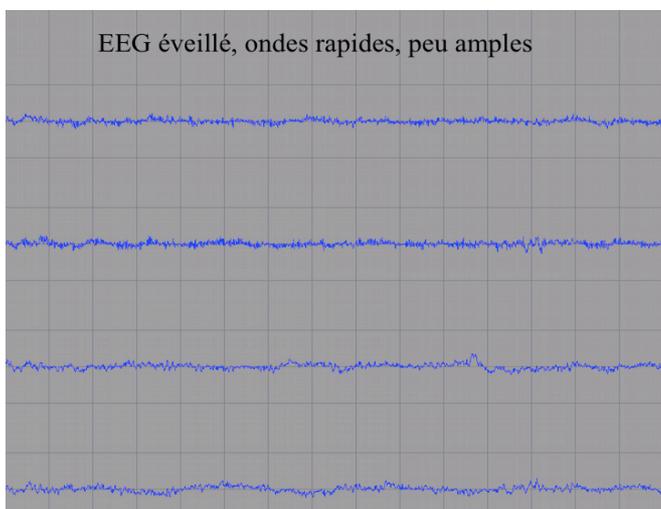
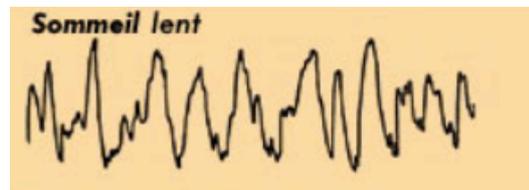
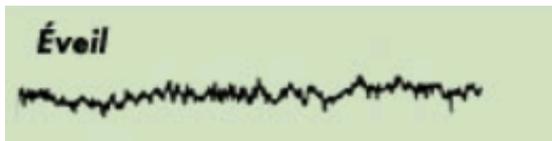
Représentation électrique des cinq types d'ondes (« plus c'est lent, moins l'on est conscient »)

La contribution au signal d'un seul neurone est extrêmement faible, c'est donc l'activité simultanée de plusieurs milliers de neurones qui génère un signal EEG assez fort pour être détecté.

En conséquence, l'amplitude du signal dépend fortement du degré de synchronisation de l'activité des neurones. À noter ici que l'amplitude est utilisée pour calculer la puissance d'un signal.

Lorsque le cortex se trouve en état d'éveil, l'activité des neurones corticaux est relativement élevée et rapide, mais aussi peu synchronisée. L'amplitude du signal est donc faible (donc signal peu puissant) et les ondes rapides beta et gamma sont dominantes.

En revanche, pendant le sommeil profond ou au cours d'une anesthésie générale, les neurones corticaux ne sont pas impliqués dans le traitement de l'information, et beaucoup d'entre eux sont périodiquement stimulés par le même influx lent et rythmique (boucle thalamo corticale). Les ondes sont donc lentes (delta, thêta et alpha), la synchronisation est forte donc l'amplitude et la puissance de l'EEG élevée.



Différence entre état d'éveil et sommeil ou anesthésie générale

1.2. EEG et monitoring de la profondeur de l'anesthésie générale (AG)

Le neuro-monitorage au bloc opératoire a rapidement utilisé cet outil dans les régions glabres frontales pour sa facilité d'installation, son faible coût et la richesse des informations qu'il procure. Des indices dérivés de l'EEG ont été mis en place pour permettre un monitoring de l'hypnose au cours de l'anesthésie générale.

Le front de densité spectrale ou spectral edge frequency 95% (SEF₉₅) a été proposé pour évaluer les changements de l'activité électrique corticale et correspond au seuil de fréquence en dessous duquel 95% de la puissance du signal est contenue (1). L'une des conséquences de l'AG étant de réduire la quantité d'ondes rapides, l'indice SEF₉₅ est donc un moyen d'estimer la profondeur de l'anesthésie. En effet, Archibald et al. ont proposé dès 1985 une profondeur d'anesthésie basée sur 3 niveaux de SEF₉₅ : légère (SEF > 15Hz), modérée (SEF entre 8 et 13Hz) et profonde (SEF < 7Hz) (2). Certains indices de profondeur d'anesthésie générale, largement utilisés aujourd'hui (le Bispectral index (BIS) depuis 1994 et le Patient State Index (PSI) depuis le début des années 2000), sont déterminés en grande partie grâce à cette valeur de front de densité spectrale (SEF₉₅).

Par exemple, compris entre 0 (hypnose profonde) et 100 (éveil), le Patient State Index (PSI) intègre dans son calcul le pourcentage des ondes rapides, la puissance des différentes ondes et les périodes de suppressions EEG (ou « Burst suppression ») et permet une adaptation du dosage des produits anesthésiques en fonction de sa valeur. La valeur cible de PSI recommandée au cours d'une anesthésie, correspondant à une hypnose adaptée, se situe entre 25 et 40 correspondant à une SEF₉₅ entre 8 et 13 Hz.



Moniteur Masimo Sedline (consommable à gauche et moniteur à droite)

1.3. Signature EEG du Propofol, utilisation de l'analyse spectrale

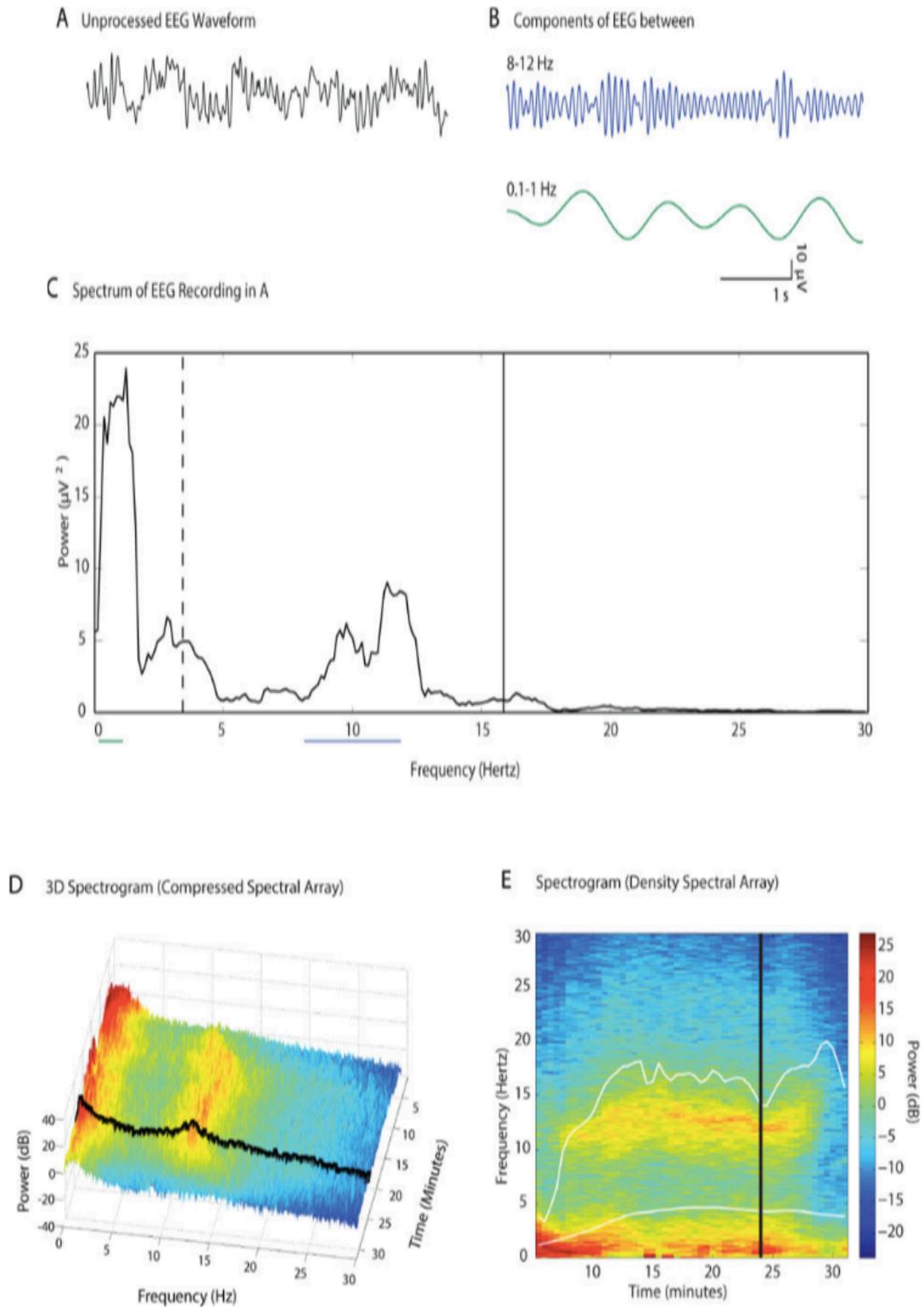
Pour induire et maintenir une perte de conscience au bloc opératoire, les anesthésistes ont recours à plusieurs médicaments entraînant une perte de conscience, appelés hypnotiques ou sédatifs.

Parmi eux, le Propofol (agoniste GABA_A entraînant une hyper-polarisation neuronale) administré par voie intra veineuse est largement utilisé à l'induction anesthésique en raison de son délai d'action court entraînant rapidement une perte de conscience après l'injection. Il est également utilisé au cours de l'entretien anesthésique particulièrement depuis l'apparition de modèles pharmacologiques permettant une administration intra veineuse continue avec un objectif de concentration cérébrale au cours du temps. Parmi eux, le modèle de Schnider intégrant la taille, le poids, le sexe et l'âge du patient est aujourd'hui largement utilisé dans les salles d'opération (3).

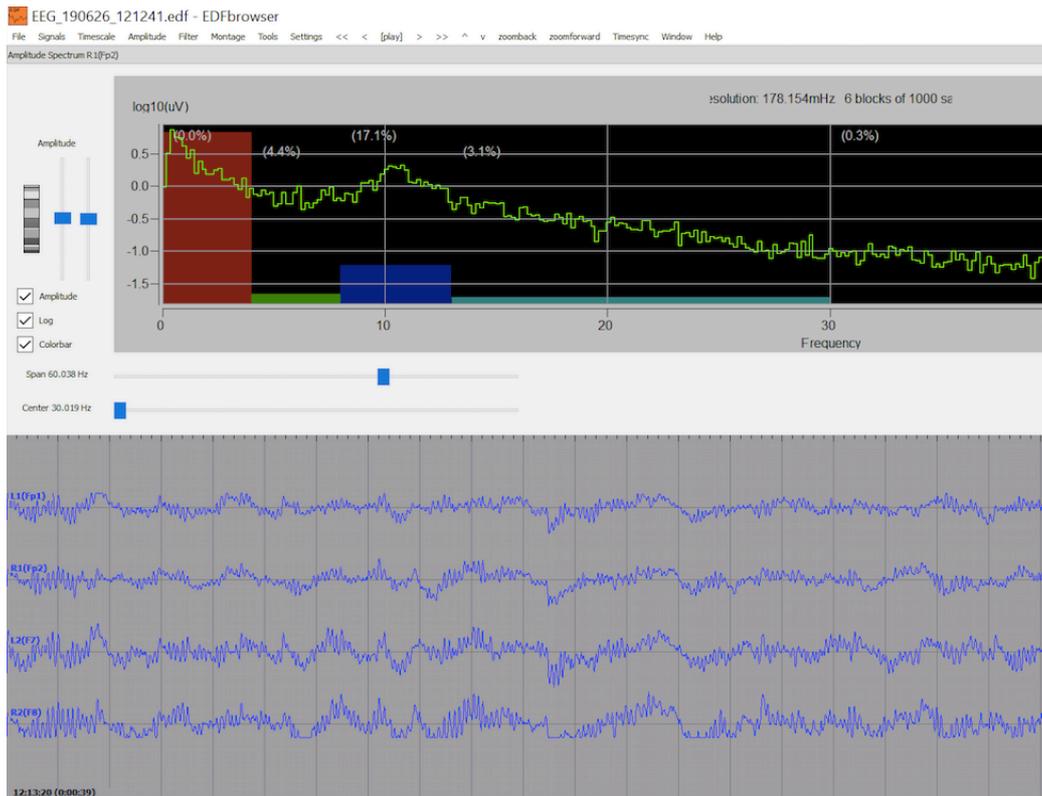
Récemment, une analyse plus fine de l'EEG des patients sous anesthésie générale a été décrite (4). La signature EEG, dans les dérivations frontales (Fp1-Fp2-F7-F8), sous anesthésie par Propofol est un tracé caractérisé, après transformation de Fourier, par une forte puissance (dépendante de l'amplitude du signal) des bandes alpha (8-13 Hz) et delta (0,5-4 Hz).

Au cours de l'anesthésie générale par Propofol on assiste en réalité à une « antériorisation » de la bande alpha qui est, à l'état d'éveil, une gamme de fréquence située dans le territoire occipital.

L'anesthésie générale révèle dans les dérivations frontales cette bande alpha (8-13 Hz) (5). Il s'agit justement du cortex exploitable sous anesthésie générale.



Purdon and Brown Anesthesio 2015 (4)

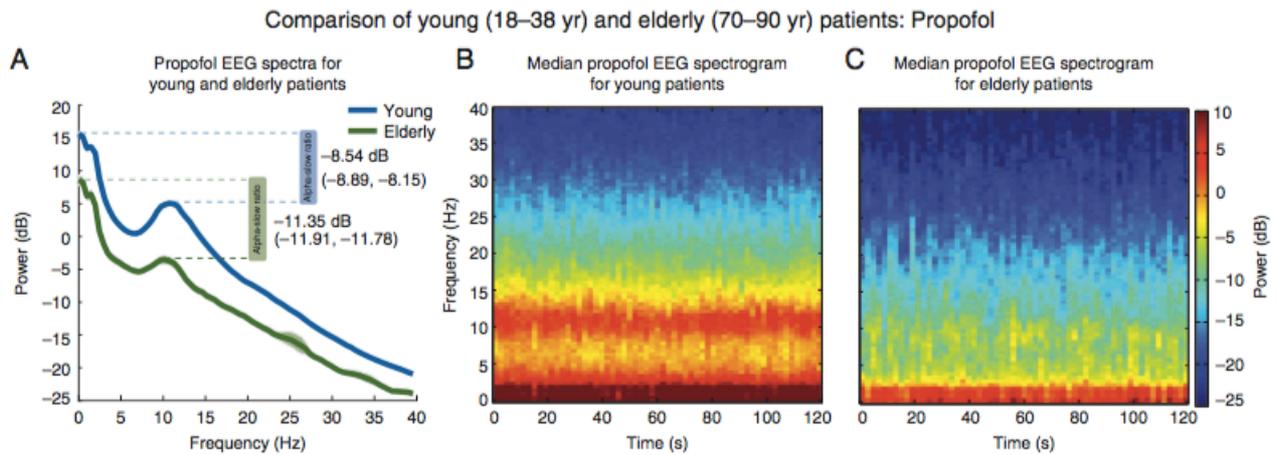


Exemple d'analyse spectrale utilisée sous AG dans notre travail (Sur le Panel du haut : la colonne bleue représente la bande alpha et la rouge la bande delta après décomposition du signal brut de la deuxième ligne Fp2 visible sur le panel du bas)

La présence de cette bande alpha détectée par l'EEG frontal signe une anesthésie par Propofol de profondeur adaptée et explique que le front de densité spectrale (SEF_{95}) se situe entre 8 et 13 Hz. Une anesthésie plus profonde, fera d'abord perdre de sa puissance à la bande alpha puis aboutit à des suppressions du signal temporaire (tracé de burst suppression (cf 1.5)). Une hypnose adaptée est donc obtenue classiquement lorsque la SEF_{95} du signal EEG se situe entre 8 et 13Hz correspondant à un PSI entre 25 et 40.

1.4. Signature EEG du vieillissement cérébral sous Propofol

Le sujet âgé atténue ces caractéristiques EEG décrites plus haut probablement en rapport avec une modification de la fonction thalamo-corticale et une excitabilité neuronale diminuée. En effet, une diminution de la puissance du signal dans l'ensemble des gammes de fréquences, et plus marquée dans la bande de fréquence alpha, est mise en évidence chez l'ensemble des sujets âgés de plus de 70 ans (6).

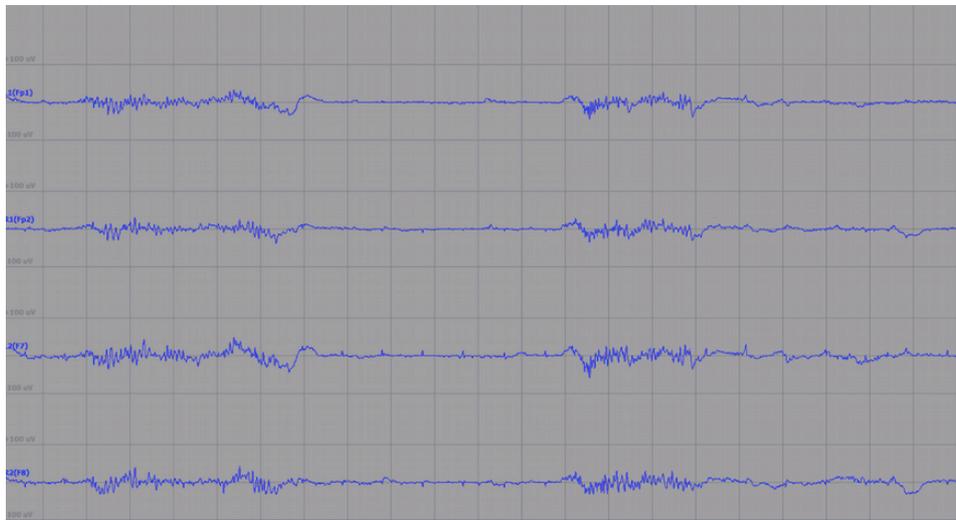


Purdon and Brown BJA 2015 (6). Différence visuelle sur le spectrogramme du sujet âgé à droite, couleurs plus froide sur la totalité du spectre reflétant des puissances (en db) plus faibles particulièrement dans la bande alpha

Au fur et à mesure du vieillissement cérébral, la puissance totale du signal (PT) et la puissance de la bande alpha (PBA) perdent en intensité telles une « ampoule » qui perdrait son rayonnement. De plus, les sujets âgés sont plus enclins à développer des troubles de la mémoire et cognitifs après une anesthésie générale. Les changements anatomiques et physiologiques liés à l'âge nécessitent donc de mettre en place de nouvelles stratégies pour les soins anesthésiques chez ces patients susceptibles de développer des troubles cognitifs post opératoires. La compréhension du vieillissement cérébral et la surveillance EEG en temps réel pour titrer nos produits anesthésiques semblent être des étapes importantes pour s'adapter à l'évolution démographique de la population et pourraient représenter un enjeu majeur de santé publique.

1.5. Le tracé de burst suppression

Le Burst Suppression (BS) détecté à l'EEG est caractérisé par des périodes alternatives d'ondes lentes et rapides de haute amplitude (burst) et des périodes de suppressions électriques. Le BS est caractéristique d'un cerveau profondément inactivé et apparait dans certaines conditions incluant le coma (Brenner 1985), l'hypoxie (Silverman 1975, Brenner 1985), l'arrêt cardiaque (Zaret 1985, Young 2000, De Rubeis et Young 2001), les encéphalopathies infantiles, l'hypothermie et en réponse à des concentrations élevées d'anesthésiques au site d'action. Il n'est, en revanche, jamais présent au cours du sommeil physiologique.



Tracé de burst suppression

Une hypotension artérielle, par une potentielle baisse du débit sanguin cérébral, peut également provoquer ce tracé de burst suppression (7-8). En plus des effets négatifs sur la fonction rénale et la fonction cardiaque, une hypotension artérielle trop sévère au bloc opératoire pourrait donc avoir des conséquences cérébrales.

Dans un contexte de soins péri opératoires ou intensifs, le tracé de BS semble être associé à une mauvaise évolution, notamment à une mortalité plus élevée à 6 mois chez des patients de soins intensifs ventilés mécaniquement (9), à une mauvaise évolution neurologique après hypothermie thérapeutique pour fibrillation ventriculaire (10) et à une incidence accrue de delirium post opératoire chez des patients de réanimation (11). Une étude récente montre que le burst Suppression au cours de l'anesthésie générale est un facteur de risque indépendant de délirium post opératoire (12).

De plus, le sujet âgé est plus à risque de présenter ce tracé au cours d'une anesthésie générale (6) et notamment au cours de l'induction anesthésique nécessitant une perte de conscience immédiate donc une administration rapide et importante d'hypnotique.

Cependant, le tracé de BS au cours d'une anesthésie générale peut être interprété de deux manières : Pour certains, le tracé de BS serait une signature d'une anesthésie trop profonde et nocive et serait donc responsable de delirium post opératoire. Mais une autre interprétation considère ce pattern comme un marqueur de fragilité cérébrale sous-jacent. La présence de BS au bloc puis la potentielle dysfonction cognitive survenant en post opératoire ne serait qu'un marqueur d'une fragilité cérébrale clinique ou infra-clinique pré-existante sans causalité directe entre la présence de BS pendant l'opération et la survenue de trouble cognitif en post opératoire (13-14-15).

La première explication est plus attrayante pour le praticien car elle suppose qu'il serait possible de réduire les dysfonctions post opératoires en baissant les périodes de suppressions grâce au neuro monitoring. Cette hypothèse a été récemment mise en défaut par l'étude prospective randomisée ENGAGES dont une prise en charge visant à minimiser le tracé de BS per opératoire échoue à diminuer la prévalence de délirium post opératoire (16).

La seconde hypothèse, évoquant le BS comme un épiphénomène d'une vulnérabilité cérébrale, limite les capacités d'action et de thérapeutique au bloc opératoire. En revanche elle intègre un pouvoir de prédiction et de détection quant à l'évolution cognitive des patients en post opératoire.

De plus, l'une des principales limites de ce pattern est qu'il constitue à la fois un potentiel marqueur de fragilité cérébrale et à la fois un tracé de surdosage médicamenteux. En clair, au cours d'une anesthésie générale, un sujet âgé fera plus rapidement et plus régulièrement des épisodes de BS par sa fragilité cérébrale sous-jacente mais le sujet jeune pourra également présenter ce tracé s'il reçoit temporairement des doses d'anesthésiant importantes. Ce constat nous amène à penser qu'il est nécessaire de rechercher d'autres signatures cérébrales électro-physiologiques plus spécifiques de la fragilité cérébrale qu'il conviendra de mettre en relation avec la dose de produits anesthésiques utilisée (paramètres pharmacocinétiques).

1.6. Troubles neuro cognitifs et anesthésie

En Europe, le pourcentage de personnes de plus de 65 ans va passer de 15 à 30% entre 2005 et 2050. Le vieillissement de la population est un phénomène mondial. De 461 millions de personnes âgées de plus de 65 ans en 2004, ce chiffre est estimé à 2 milliards pour 2050 (17).

En parallèle, selon l'OMS, 50 millions de personnes dans le monde souffrent de troubles neuro cognitifs majeurs en 2015. En 2050, ce chiffre pourrait atteindre 152 millions selon la même organisation.

Nous vivons donc plus longtemps et les troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral sont donc plus fréquents. Cependant, faute d'avoir un traitement efficace à proposer, l'essentiel du traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral est aujourd'hui préventif. Nous devons donc nous interroger sur nos capacités à les détecter et à les prévenir. Faciliter nos moyens de détection et de prédiction nous permettrait d'agir donc plus précocement.

En France, dix millions d'anesthésies par an sont réalisées. Une personne sur trois de plus de 65 ans subit une procédure anesthésique (locale ou générale) chaque année. Chez ces patients, le delirium post opératoire (DPO) et les troubles neuro cognitifs péri opératoires (TNCPO) sont des complications fréquentes et bien connues des anesthésistes réanimateurs. Les taux d'incidences varient en fonction du type de chirurgie mais atteint 20 à 50 % en fonction des cohortes en chirurgie orthopédique et cardiaque pour le délirium. Cette complication est grave pour le patient car elle conduit à une augmentation de la morbi-mortalité (18), à une diminution de la qualité de vie, à des troubles cognitifs à long terme (19) et est responsable d'une grande dépense de santé pour les sociétés en charge des patients (20,21). Elle est en revanche souvent sous-estimée devant le manque d'échelles adaptées pour son dépistage et le peu de temps accordé par les soignants aux fonctions cognitives.

Détecter et prédire par l'EEG les fonctions cognitives péri¹ opératoires de nos patients permettraient donc non seulement d'anticiper la trajectoire cognitive post opératoire et de leur proposer le traitement le plus adéquat mais également de permettre un meilleur suivi à long terme et de guider les patients à risque vers un personnel expert (neuropsychologues, gériatres, neurologues...).

¹ péri : avant et après l'intervention
per : pendant l'intervention
post : après l'intervention

Les changements cognitifs affectant les patients après anesthésie et chirurgie sont reconnus depuis plus de 100 ans. La recherche sur les changements cognitifs après anesthésie et chirurgie s'est accélérée dans les années 1980 lorsque de multiples études ont utilisé des tests neuropsychologiques détaillés pour évaluer les changements cognitifs après une chirurgie cardiaque. Cet ensemble de travaux a documenté de façon fréquente le déclin de la fonction cognitive chez les patients âgés après anesthésie et chirurgie, et des changements cognitifs ont été identifiés jusqu'à 7,5 ans plus tard (22). Certaines études suggèrent que l'augmentation de la prévalence des troubles neuro-cognitifs post opératoires dans ce type de chirurgie serait plus due à l'état cognitif pré opératoire et aux facteurs de risques cardio vasculaires qu'à l'anesthésie ou la chirurgie. Plus généralement, la littérature actuelle déplace la causalité du déclin cognitif post opératoire des variables intra et post opératoires à l'état pré opératoire de nos patients (23). En résumé, certains considèrent que la probabilité de présenter des troubles neuro cognitifs post opératoires dépend peu de ce qui va se passer en per et post opératoire mais essentiellement de l'état pré opératoire du patient. Il semble donc nécessaire de dépister cette fragilité cognitive dès la phase pré opératoire.

1.7. Outils diagnostiques et définitions des différents troubles neuro cognitifs

Deux grandes lignes directrices de classification (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, cinquième édition [DSM-5] et National Institute for Aging and the Alzheimer Association [NIA-AA]) sont utilisées en dehors de l'anesthésie et de la chirurgie, et peuvent être utiles pour étudier des bio-marqueurs dans la recherche sur les fonctions cognitives.

A des fins cliniques, il est recommandé d'utiliser la nomenclature DSM-5. Un groupe de travail a récemment recommandé que l'expression " *troubles neuro cognitifs péri opératoires* " soit utilisée comme terme général pour désigner les troubles cognitifs identifiés pendant la période préopératoire ou postopératoire (24). Cela comprend le déclin cognitif diagnostiqué avant l'opération (décrit comme un *trouble neuro cognitif*) ; toute forme d'événement aigu (*délire post opératoire*) et le déclin cognitif diagnostiqué jusqu'à 30 jours après l'intervention (*récupération neuro cognitive retardée*) et jusqu'à 12 mois (*trouble neuro cognitif postopératoire*).

Le délirium post opératoire (POD pour post operative delirium) est un syndrome neuro comportemental causé par une dysrégulation de l'activité neuronale attribuable à des perturbations

systémiques. Le tableau clinique associe une confusion, des troubles de l'attention, une désorganisation de la pensée et une fluctuation du status mental. Sa définition dans le DSM 5 insiste sur le caractère fluctuant des troubles au cours de la journée. La survenue de delirium post opératoire initie donc souvent une cascade d'événements qui peut aboutir à la perte d'indépendance, une augmentation de la morbidité et de la mortalité et à une augmentation des dépenses de santé. De nombreuses études existent déjà sur ce sujet et sa détection (par les échelles CAM et/ou CAM ICU) ne permet en aucun cas d'analyser finement les fonctions cognitives perturbées après une chirurgie sous anesthésie générale.

En revanche l'évaluation et l'analyse des *récupérations neuro cognitives retardées* et des *troubles neuro cognitifs post opératoires* (ou POCD pour post operative cognitive dysfunction) permettraient d'analyser plus finement les fonctions cognitives altérées en post opératoire.

La Montreal Cognitive Assesement (MoCA) a été conçue pour l'évaluation des dysfonctions cognitives légères et le suivi des maladies neuro dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (25). Elle évalue les fonctions suivantes: l'attention, la concentration, les fonctions exécutives, la mémoire, le langage, les capacités visuo-constructives, les capacités d'abstraction, le calcul et l'orientation. Le temps d'exécution est de quinze minutes approximativement et le nombre de points maximum est de 30, un score supérieur ou égal à 26 est considéré comme normal. Elle est dépendante du niveau d'étude et des conditions socio-économiques du patient. Cette échelle se révèle être plus sensible que le MMS pour détecter les troubles neuro cognitifs mineurs mais son seuil pathologique optimal est encore discuté (entre 23 et 25) (26).

L'évaluation des fonctions cognitives au cours de la deuxième partie de ce travail utilisera l'échelle MoCA pour tenter d'analyser secondairement un plus grand nombre de fonctions supérieures. Les troubles neuro cognitifs pré opératoires seront définis par un score strictement inférieur à 25 comme suggéré par Luis et al. (26) bien que le seuil soit encore discuté dans la littérature.

1.8. EEG de sommeil, EEG sous anesthésie et troubles neuro cognitifs

L'anesthésie générale est un état réversible qui associe une perte de la conscience, une amnésie, une perte du tonus musculaire et une analgésie (27). La littérature s'accorde à décrire l'anesthésie générale comme un état électrique cortical différent du sommeil physiologique (27-28). En revanche, l'implication des boucles thalamo corticales semble essentielle pour l'élaboration et le maintien de ces différents états (sommeil et anesthésie générale) (28). Ces boucles d'entraînement électriques corticales, en réponse à une hyperpolarisation des neurones thalamiques et corticaux, semblent être impliquées dans les spindles (ou fuseaux de sommeil) au cours du sommeil physiologique (29) et dans le rythme alpha frontal au cours d'une anesthésie générale par Propofol (5). Il pourrait donc exister des corrélats électro physiologiques entre le sommeil physiologique et l'anesthésie générale.

Au cours du vieillissement cérébral, l'EEG de sommeil est modifié tant dans sa macro structure (quantité de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal) que dans sa micro structure (qualité des patterns dans les différents stades). On pourrait donc conceptuellement estimer l'âge d'un sujet à partir de son activité électrique corticale nocturne. Une étude récente a réussi à corréler l'âge chronologique à un âge électro-physiologique par l'EEG de sommeil (30).

Par ailleurs, l'analyse de l'EEG de sommeil est déjà utilisée dans les études cognitives. L'activité des ondes delta ou Slow Wave Activity (SWA) est un paramètre connu pour être inversement corrélé à l'âge chronologique et abaissé de manière plus importante dans un contexte de dysfonction cognitive (31). La puissance des spindles ou fuseaux de sommeil et particulièrement des fast spindle révèlent être potentiellement prédictifs de mauvaises évolutions cognitives chez des patients ayant des troubles neuro cognitifs minimes à modérés (29,32). Il pourrait exister des corrélations entre EEG de sommeil, EEG per opératoire et fonctions cognitives.

A la lumière de ces résultats, pourquoi ne pas utiliser massivement l'EEG sous anesthésie générale pour la recherche sur les fonctions cognitives ? La quantité de données et leurs facilités d'acquisitions au bloc opératoire devraient pouvoir, dans un futur proche, intéresser non seulement les anesthésistes, mais également les gériatres, les neurologues et tous les professionnels sensibilisés de près ou de loin aux neurosciences cognitives.

Il convient de notifier ici que ce travail de thèse ne contient pas de données d'EEG de sommeil. Il nous a semblé cependant important de souligner la relation potentielle entre EEG de sommeil et EEG sous anesthésie pour pouvoir aborder les thèmes de détection des troubles des fonctions cognitives dans l'ensemble de période péri opératoires. Cette étude est actuellement en cours dans notre unité.

1.9. Concept de fragilité cognitive

La fragilité cognitive est en train d'émerger comme l'un des principaux défis de santé publique du 21ème siècle. À mesure que l'espérance de vie progresse, la prévalence du déclin cognitif et des troubles neuro cognitifs majeurs augmente. Les maladies liées à l'âge et la dépendance associée auront de profondes conséquences personnelles, sociales et économiques (33).

La principale problématique du vieillissement est la condition clinique de fragilité. Ce concept se développe comme étant une conséquence du déclin lié à l'âge dans de multiples systèmes physiologiques avec pour principal résultat une vulnérabilité à une dégradation de l'état de santé déclenché par un événement stressant mineur.

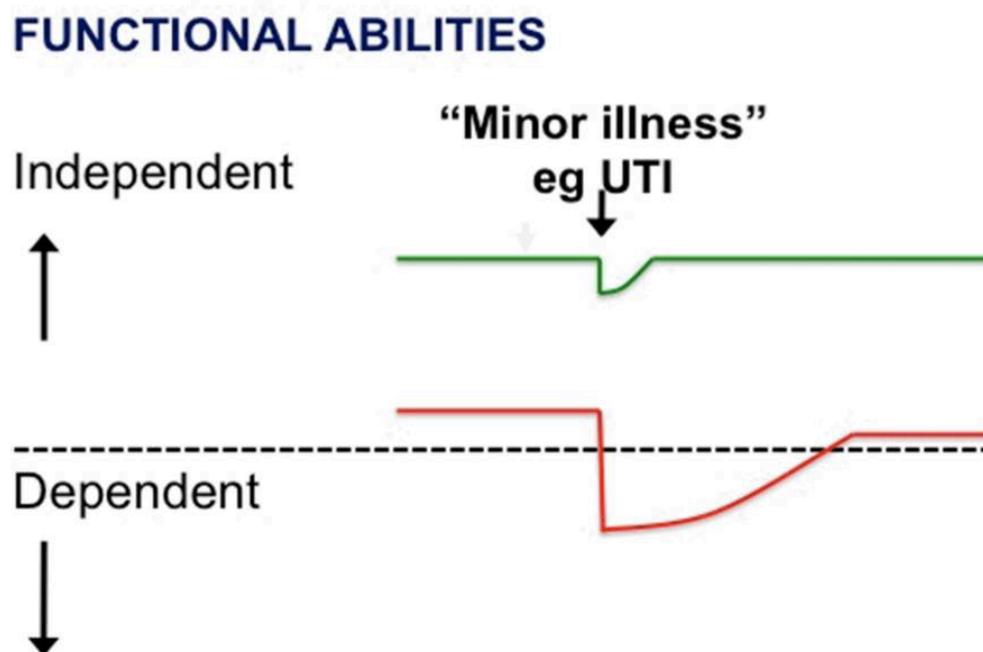
Vingt-cinq à cinquante pour cent des personnes âgées de plus de 85 ans sont estimées présenter une fragilité cognitive et ont une augmentation significative du risque de chute, d'handicap, de soins chroniques et de décès (34, 35). De manière intéressante, cela signifie que 50 à 75% de cette population n'est pas considérée comme fragile. Comprendre les mécanismes et le développement de la fragilité cognitive afin de faciliter sa prévention et sa détection semble donc fondamental.

Ce phénomène permet également d'introduire les concepts *d'âge chronologique* déterminé par la date de naissance et *d'âge physiologique* qui intègre dans son estimation la présence ou non d'une fragilité.

Considérant les difficultés à stopper et reverser le syndrome de glissement des patients âgés et la cascade du handicap liés à une fragilité avancée, la détection de celle-ci apparait comme un enjeu de santé publique majeur ces prochaines années.

Il est très difficile de définir de manière simple ce concept de fragilité cognitive mais certains auteurs et spécialistes ont tenté de répondre à cette question. La fragilité serait un état caractérisé par une vulnérabilité au stress par une perturbation de l'homéostasie entraînant une augmentation du risque de chutes, de troubles neuro cognitifs et de handicaps (36,37,38).

La figure sur les capacités fonctionnelles ci-dessous (38) résume bien cette notion et permet de bien comprendre le peu d'indices cliniques évidents avant que le stress mineur ne survienne.



Frailty in older people 2014, « minor illness » représente le stress mineur : UTI (urinary tract infectious for example. La ligne en pointillé représente le seuil de dysfonction

La fragilité est une perturbation de plusieurs systèmes physiologiques inter dépendants. Il existe un déclin progressif des réserves physiologiques avec le vieillissement mais, dans le cas de la fragilité, ce déclin est accéléré et les mécanismes homéostatiques sont défailants (39,40).

Plusieurs équipes insistent donc sur la baisse globale des réserves physiologiques du patient fragile en particulier de l'inter dépendance du système cérébral, endocrinien, immunitaire et musculaire (38).

Récemment certains soulignent également les possibilités de détection de la fragilité cognitive en évaluant ces différents systèmes et particulièrement la fragilité physique. Cette inter dépendance des systèmes pourrait nous aider à prédire l'évolution cognitive des patients. The Irish Longitudinal Study of Aging (TILDA) montre que la vitesse de marche et la force musculaire précède la dysfonction cognitive (41).

A tel point qu'une conférence d'experts (42) définit la fragilité cérébrale comme une manifestation clinique hétérogène caractérisée par une fragilité physique et cognitive. Celle-ci pourrait être un précurseur de processus neuro-dégénératif et est caractérisée par sa réversibilité d'où l'importance de sa détection. Le phénomène de baisse des réserves cognitives est, pour ce groupe, une caractéristique essentielle de la fragilité cognitive.

Chercheurs et cliniciens ont donc besoin d'outils simples, valides, précis et efficaces pour détecter cette fragilité cognitive et la quantifier.

1.10. L'anesthésie ou le stress mineur programmé

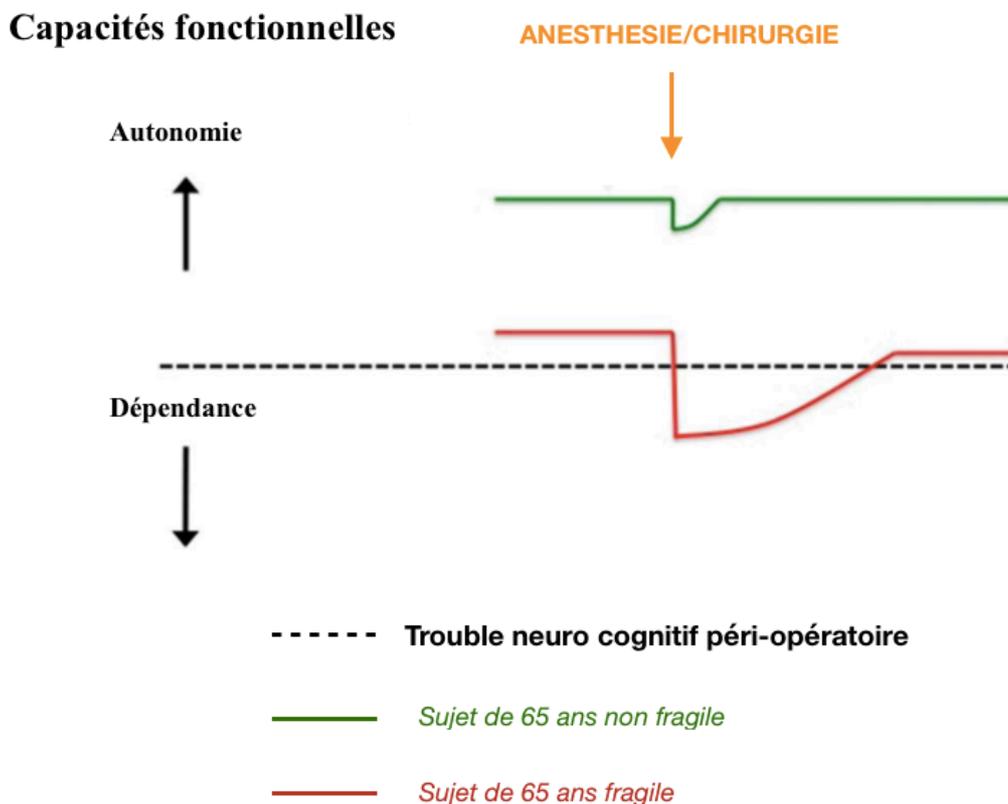
À la lumière de cette littérature, il nous semble que l'anesthésiste pourrait avoir une place primordiale dans la détection, la prévention et le traitement de cet état de fragilité.

En effet, chaque année en France, un tiers des personnes âgées de plus de 65 ans ont une procédure anesthésique (locale ou générale), ce qui représente approximativement 4 millions de personnes (43). La quantité de patients à détecter est donc considérable.

De plus, l'anesthésiste se situe en amont d'un stress à venir (anesthésie et chirurgie). Les réactions physiologiques à la chirurgie et le comportement cognitif associé pourraient être un moyen efficace et facile à mettre en place pour dépister les patients ayant une fragilité de système, particulièrement cognitive.

Nous pensons que l'anesthésiste, en tant que médecin polyvalent péri opératoire, constitue potentiellement la pierre angulaire de l'évaluation des fragilités des personnes âgées. En première ligne des dysfonctions d'organes suite à un traumatisme plus ou moins minime, son rôle sur la santé publique apparaît incontestable.

Reconsidérons la figure de la page précédente sur l'impact du stress mineur sur les capacités fonctionnelles en fonction de l'individu. Au quotidien, il n'existe que peu de situation où il est éthique et moral de déclencher une agression. Nous ne pouvons que difficilement concevoir l'injection d'une toxine à un patient âgé afin de tester les réserves physiologiques. Aussi, un exercice physique pouvant suffire à révéler l'ischémie myocardique lors d'une échographie semble insuffisant lorsque l'on considère des fonctions aussi complexes que sont les fonctions cognitives. L'anesthésie pourrait donc constituer une véritable épreuve de stress pour le cerveau âgé. Par ailleurs, nous comprenons assez facilement sur ce schéma que l'état antérieur occupe une place centrale dans la prédiction de l'évolution après la chirurgie. Le passé, plus que le présent, détermine le futur. La question à laquelle il faudrait répondre serait donc : où se situe le sujet sur l'échelle autonomie/dépendance avant l'intervention ?



2. Objectifs

Ce travail a été construit autour de trois objectifs :

- (1) *Score BP_{TIVA}* : Le premier objectif était d'établir, grâce à l'EEG sous anesthésie générale par Propofol, un score objectif électro-physiologique (appelé BP_{TIVA}) évoluant avec l'âge chronologique et associé au tracé de burst suppression. Nous avons donc mis en place un score de puissance EEG pondéré par la dose de Propofol nécessaire pour obtenir une hypnose adaptée (cohorte « princeps » : 90 patients).
- (2) *Relation du score BP_{TIVA} avec les fonctions cognitives* : Après avoir associé ce score à des paramètres de fragilité connus dans la littérature (âge et burst suppression), nous avons tenté d'associer ce score avec un critère clinique : le trouble neuro cognitif péri opératoire évalué par les échelles MoCA (cohorte « cognitive » : 60 patients). Idéalement le BP_{TIVA} devrait être plus associé aux MoCA que l'âge chronologique ou que le tracé de burst suppression. Le BP_{TIVA} pourrait de ce point de vue refléter l' « âge physiologique » cérébral du patient.
- (3) *Approche d'automatisation de la détection de certains paramètres du BP_{TIVA}* : Le troisième objectif a été de faciliter la détection de certains paramètres du BP_{TIVA} par automatisation de son calcul en continu. Cela a permis d'analyser d'une part, la corrélation de ces paramètres automatiques à l'âge chronologique (cohorte « princeps » + cohorte « cognitive » + 40 patients : 90 + 60 + 40 = 190 patients) et d'autre part, l'association de ceux-ci avec les troubles neuro cognitifs péri opératoires (cohorte « cognitive »).

Le concept global était de pouvoir établir, par l'EEG per opératoire sous Propofol, un âge physiologique cérébral facilement détecté et calculé de manière automatique. Par son association avec les troubles neuro cognitifs péri opératoires, cet âge physiologique par l'EEG permettrait d'estimer la fragilité cérébrale précédemment décrite.

Nous faisons l'hypothèse que les troubles neuro cognitifs péri opératoires sont plus associés à ce score de fragilité (BP_{TIVA}) qu'à l'âge chronologique ou qu'au tracé de burst suppression.

3. Matériel et méthodes

3.1. Patients

Entre janvier 2018 et mai 2019, les patients éligibles pour une intervention en neuro-radiologie interventionnelle ou en chirurgie orthopédie réalisée sous anesthésie générale ont été sélectionnés pour participer à cette étude prospective, observationnelle, mono-centrique.

Trois cohortes ont donc été formées pour la réalisation de ce travail. Une première cohorte de 90 patients utilisée pour déterminer une première version d'un score électro-physiologique lié à l'âge et au tracé de burst suppression (*cohorte « princeps »*). Une deuxième cohorte de 60 patients utilisée pour l'évaluation de la relation entre BP_{TIVA} et fonction cognitive (*cohorte « cognitive »*). Enfin une cohorte de 190 patients (« cohorte princeps » + « cohorte cognitive » + 40 patients) utilisée pour analyser la possibilité d'automatisation du BP_{TIVA} (*cohorte d' « automatisation »*).

Les patients étaient inclus s'ils bénéficiaient, pour une intervention programmée non urgente, d'une anesthésie par objectif de concentration intra-veineuse (AIVOC) par Propofol selon le modèle de Schnider associée à un dérivé morphinique.

Un monitoring standard (Saturation pulsée en Oxygène : SpO₂, Fréquence cardiaque: FC, Pression artérielle systolique, diastolique et moyenne : PAS, PAD, PAM, Température, Fraction expirée en CO₂ : EtCO₂) était associé à une surveillance de l'électroencéphalogramme frontal par le moniteur Masimo Sedline (PSI et BS).

Les patients mineurs, les femmes enceintes, les patients sédatisés sous ventilation mécanique lors de leur prise en charge étaient exclus de l'étude. Les patients ayant un IMC > 35 kg/m² pour lesquels le modèle de Schnider n'est pas validé étaient également exclus.

Les données démographiques relatives au patient étaient recueillies par la consultation d'anesthésie. Ce protocole a obtenu l'avis favorable du comité consultatif d'éthique de la SRLF 11 - 356.

Concernant la cohorte « cognitive », une évaluation des fonctions cognitives par l'échelle MoCA était réalisée à J-1 et à J+2 de l'intervention afin d'évaluer les trajectoires cognitives. Cette échelle, validée par la communauté scientifique, était réalisée par un médecin formé à sa passation.

3.2. Protocole anesthésique

L'anesthésie générale était induite de manière standardisée avec un morphinique suivi de l'administration intra veineuse de Propofol.

Pour les patients de neuroradiologie, le morphinique utilisé était le Remifentanyl et la concentration cible variait de 5 à 6 ng/ml (selon le modèle de Minto) jusqu'à l'intubation oro-trachéale puis était baissée pour l'entretien entre 2,5 et 3,5 ng/ml en fonction des décisions de l'anesthésiste en salle d'opération.

Pour les patients de chirurgie orthopédique, le morphinique utilisé était le Sufentanyl en administration itérative (bolus entre 0,2 et 0,3 ug/kg), sous la responsabilité de l'anesthésiste en charge du patient.

Pour les deux types d'actes chirurgicaux (Neuroradiologie ou chirurgie orthopédique) l'objectif de concentration cérébrale en Propofol de départ était fixé à 5 microgrammes / ml selon le modèle de Schnider jusqu'à l'intubation oro-trachéale.

L'augmentation de la cible était laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge du patient en fonction de la profondeur de l'anesthésie du patient. Tous les patients étaient intubés après curarisation par Atracrium (0,5 mg/kg) et ventilés mécaniquement avec un volume courant de 6-8 ml/kg et une fréquence respiratoire adaptée pour obtenir un EtCO₂ entre 35 et 38 mmHg.

Une consigne de maintien de la valeur du PSI entre 25 et 40 (équivalent SEF₉₅ 8-13 Hz) après l'intubation oro trachéale était donnée à l'anesthésiste en charge du patient.

L'administration des fluides et de vasoconstricteurs était laissée à la discrétion du médecin anesthésiste présent en salle d'intervention.

3.3. Monitoring EEG en per opératoire et technique d'analyse

Les données EEG frontales (Fp1, Fp2, F7, F8, une électrode terre à Fpz et une électrode de référence à 1 cm au-dessus de Fpz) ont été enregistrées en utilisant le moniteur de la fonction cérébrale Sedline (Masimo Corporation©, Irvine, Californie, États-Unis). Les données du moniteur (PSI, BS) étaient recueillies de manière prospective grâce au logiciel MICT. La trace brute de l'EEG était également extraite et analysée de manière quantitative par transformation de Fourier par le logiciel EDF browser (Viewer expérimental et disponible sous licence GPL version 3). Le signal EEG per opératoire n'était pas analysé si l'impédance des électrodes était supérieure à 5 k Ω . La fréquence d'échantillonnage du signal recueilli était de 179 Hz.

3.4. Définitions des périodes d'analyse

Nous avons défini trois périodes spécifiques au cours d'une anesthésie générale exploitées au cours de ce travail.

1/ *La période d'induction anesthésique* est définie dans notre étude comme étant les vingt premières minutes après le début de l'administration du Propofol (période plus à risque de burst suppression en raison de l'administration rapide et importante d'hypnotique). La présence ou non de BS était recueillie visuellement sur le logiciel EDF Browser pendant cette période pour la « cohorte princeps ».

2/ *La période EEG SEF₉₅ 8-13Hz* est définie par une période de 5 minutes sans artefact et sans burst suppression, à plus de 10 minutes de la fin de l'induction, sans modifications récentes des doses de Propofol, avec une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg et une SEF₉₅ entre 8 et 13 Hz. Les calculs de densité spectrale de la puissance totale (PT) et de la puissance de la bande alpha (PBA) sont réalisés au cours de cette période sur l'électrode Fp2. Le score BP_{TIVA} était déterminé durant cette période de 5 minutes avec un EEG SEF₉₅ 8-13 Hz.

3/ *La durée totale de l'intervention* est le temps total passé sous anesthésie générale. Le calcul du temps de suppression total en seconde a été fait durant cette période par le logiciel Matlab.

3.5. Calcul manuel du score BP_{TIVA}

Le concept de baisse de puissance de la bande alpha et de la puissance totale sur l'EEG au cours du vieillissement a été bien décrit dans l'article de Brown et Purdon (6). En revanche, le niveau d'anesthésie des différents patients analysés dans cet article est peu décrit. On assiste en effet à une disparition des ondes rapides dont l'alpha au fur et à mesure de la profondeur d'hypnose. Ces modifications de puissance sont donc possiblement liées à des sédations plus importantes chez les sujets âgés par rapport aux plus jeunes.

L'élément fondamental de tout ce travail d'analyse de puissance du signal EEG est donc la condition d'une profondeur d'hypnose comparable entre tous les patients. Nous avons donc déterminé le score BP_{TIVA} pour tous nos patients ayant un PSI entre 25 et 40 (objectifs recommandés par le constructeur). Cependant, le PSI étant une boîte noire protégée par différents brevets détenus par Masimo, nous voulions utiliser un indice exploitable et reproductible par tous. Le front de densité spectrale ou spectral edge frequency 95% (SEF_{95}) nous paraissait comme une bonne alternative ayant déjà été décrit comme évoluant avec le degré de sédation (1). Il s'agit de la valeur pour laquelle 95% de la puissance du signal EEG est contenu. Comme développé dans l'introduction, la profondeur d'anesthésie peut se classer en 3 niveaux de SEF_{95} : légère ($SEF_{95} > 15\text{Hz}$), modérée (SEF_{95} entre 8 et 13Hz) et profonde ($SEF_{95} < 7\text{Hz}$) (2). Certains indices de profondeur d'anesthésie générale, largement utilisés aujourd'hui, sont déterminés en grande partie grâce à cette valeur de front de densité spectrale (SEF_{95}).

Tous les calculs de nos scores proposés dans ce travail sont donc réalisés chez des patients ayant des SEF_{95} entre 8 et 13 Hz. Les EEG analysés seront donc (1) comparables entre eux en terme de profondeur d'anesthésie et (2) associés à une perte de conscience compatible avec la chirurgie sans signe de surdosage.

Ces conditions seront obtenues en utilisant des doses plus ou moins importantes en Propofol. La littérature et l'expérience des anesthésistes constatent qu'au fur et à mesure du vieillissement cérébral, le modèle de Schnider nécessite d'être ajusté à l'âge du patient (44, 45). Cette information peut être interprétée comme une fragilité du cerveau âgé aux anesthésiques puisque les concentrations cibles nécessitent d'être abaissées chez ces sujets afin d'éviter le tracé de burst suppression et les complications hémodynamiques liées à la vasoplégie. La dose de Propofol (*Dose Prop SEF_{95} 8-13 Hz $\mu\text{g/ml}$*) lors des périodes EEG SEF_{95} 8-13Hz a donc été recueillie et intégrée au score BP_{TIVA} afin de renforcer sa corrélation à l'âge chronologique.

Nous avons ensuite utilisé deux paramètres déjà décrits par Brown et al. comme évoluant avec l'âge : la puissance de densité spectrale de la totalité du signal (*Puissance totale SEF₉₅ 8-13 Hz $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$*) et la puissance de densité spectrale de la bande alpha (*Puissance bande alpha SEF₉₅ 8-13 Hz $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$*).

L'ensemble des densités spectrales de puissances telles que la puissance totale (PT) du signal EEG et la puissance de la bande alpha (PBA) est exprimé en $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$. Les calculs de puissance du signal ont tous été réalisés sur une seule électrode, Fp2.

POINTS pour le Score BP _{TIVA}	1	2	3	4	5
Dose Prop SEF₉₅ 8-13Hz ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	< 2,5	2,5-3,5	$\geq 3,5$		
Puissance totale SEF₉₅ 8-13Hz ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$)	< 800	800 - 1500	1500 - 3000	> 3000	
Puissance bande alpha SEF₉₅ 8-13Hz ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$)	< 100	100 - 200	200 - 300	300 - 400	> 400

Détermination du score BP_{TIVA}

Le score BP_{TIVA} est obtenu en additionnant les points obtenus pour chaque paramètre. Il varie donc entre 3 (fragile) et 12 (résistant), ce score a été déterminé afin d'être inversement corrélé au vieillissement cérébral. Les seuils de chaque paramètres ont été choisis arbitrairement par les auteurs en fonction de leur expérience clinique et des résultats préliminaires.

3.6. Evaluation péri opératoire neuro-psychologique par l'échelle Montreal Cognitive Assessment (MoCA) et par la Mini Cog

Le Montreal Cognitive Assessment ou Évaluation cognitive de Montréal abrégé en MoCA a été créée en 1996 par Ziad Nasreddine à Montréal. Elle a été validée dans le cadre de troubles cognitifs légers et a par la suite été adoptée dans de nombreux autres cadres cliniques.

Deux anesthésistes et un infirmier anesthésiste formés à la passation de la MoCA ont réalisé l'ensemble des échelles. Chaque patient se voyait évalué par un seul et même professionnel.

Deux versions différentes étaient utilisées avant et après l'intervention pour éviter les biais de mémorisation de l'échelle.

Avant chaque passation, nous nous assurons de l'absence de douleurs importantes pouvant altérer l'attention et la concentration (échelle visuelle analogique inférieure à 4).

Nous avons défini le trouble neuro cognitif péri opératoire (TNCPO) dans notre travail comme étant, soit une altération de la MoCA pré opératoire inférieure à 25 points, soit une altération de la MoCA au cours de la chirurgie avec un delta MoCA avant et après chirurgie supérieur à 2 points. Nous avons considéré ce TNCPO comme étant une fragilité cérébrale classifiant deux groupes de patients TNCO- et TNCO+.

- **Patients TNCO -** : MoCA \geq 25 et DeltaMoCA $<$ 2
- **Patients TNCO+** : MoCA $<$ 25 ou DeltaMoCA $>$ 2

3.7. Approche d'automatisation de la détection des paramètres du BP_{TIVA}

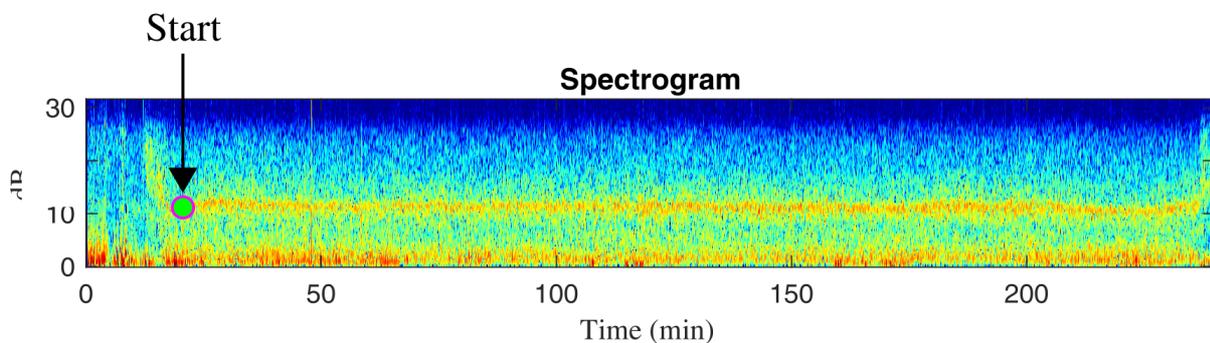
Dans la troisième partie du projet, nous avons tenté d'automatiser la détection de certains paramètres du BP_{TIVA} par le logiciel Matlab. Ce dernier a donc déterminé les périodes du signal ayant une SEF₉₅ entre 8 et 13 Hz et a calculé la puissance de la bande alpha dans ces périodes. La puissance totale a dû être exclue de la détermination du score au cours de l'automatisation en raison des artefacts nombreux pour le calcul de la puissance totale du signal. En effet, les ondes lentes, très puissantes car amples, sont très sensibles aux artefacts de mouvements corporels et oculaires, aux clignements de paupières et aux dermogrammes (transpiration) rendant son analyse automatisée très aléatoire. De plus, au vu de nos premiers résultats, la puissance totale (PT) n'apportait que peu d'information statistique par rapport à la puissance de la bande alpha. Nous avons donc choisis délibérément dans ce travail préliminaire de ne pas prendre en compte la puissance totale dans le calcul automatisé du score. Cela pourra bien évidemment être rediscuté dans nos travaux futurs.

Cette analyse du signal partiellement automatisée avait donc pour objectif principal d'estimer la puissance de la bande alpha (PBA) frontale ainsi que la cible de Propofol (AIVOC) pendant une période où le front de fréquence spectrale (SEF) était stable et compris entre 8 et 13 Hertz. Cette analyse a nécessité une automatisation de la lecture EEG ainsi qu'une étude statistique pour déterminer le poids de chacun des deux paramètres dans la création d'un score combiné associant donc la PBA et la dose de Propofol pour obtenir un niveau stable de sédation avec une SEF₉₅ entre 8 et 13 Hz. Ce travail a été réalisé en collaboration avec un mathématicien formé à l'analyse du signal et aux modèles appliqués à la médecine.

Les étapes ont été les suivantes :

Etape N°1 : identification du début de l'anesthésie générale (AG)

Avant l'analyse du signal, la première étape consistait à détecter à l'œil, pour chaque patient, le moment où l'anesthésie était suffisamment profonde. Ce temps est caractérisé par une augmentation nette de l'activité alpha (frontale), souvent marquée par un changement visible d'amplitude et parfois précédée d'une activité bêta de courte durée, comme le montre la figure ci-dessous.



Etape N°2 : estimation de la puissance de la bande alpha

Pour estimer la puissance de la bande alpha, nous avons utilisé les deux électrodes frontales Fp1 et Fp2 pour construire un signal moyen $Y(t)$. Nous avons estimé ensuite la puissance de $Y(t)$ pour des fréquences allant de 8Hz à 14Hz. L'estimation de la puissance a été obtenue à l'aide d'une fenêtre glissante où une transformée de Fourier avec un fenêtrage de Hann a été utilisée.

Etape N°3 : estimation de la SEF₉₅

La SEF₉₅ fait référence à la fréquence f_0 de telle sorte que la puissance d'un signal $S(t)$ incluant les fréquences $f \leq f_0$ représente 95% de la puissance totale du signal (toutes les fréquences mesurables). Pour une telle analyse, nous avons estimé la puissance totale pour $f \leq f_{max} = 45Hz$.

La SEF₉₅ utilisée dans la présente étude a été obtenue en estimant la SEF moyenne des couples gauche (F7, Fp1) et droit (F8, Fp2) des électrodes frontales, puis en prenant leur moyenne. La puissance a été estimée en utilisant la même transformée de Fourier fenêtrée que pour l'estimation de la puissance de la bande alpha.

Etape N°4 : identification des régions stables de SEF₉₅

La SEF₉₅ acceptable se réfère ici à des valeurs comprises entre 8 et 13 Hz. Pour tenir compte des fluctuations liées au bruit, nous avons élargi l'analyse à la gamme de fréquences 7,5-13,5 Hz. Les SEF₉₅ moyennes ont également été lissées à l'aide d'une procédure de moyenne glissante sur une fenêtre de 45 secondes. L'objectif était alors d'identifier la première région où la SEF₉₅ était dans la gamme 8-13Hz pendant au moins 4 minutes consécutives. De plus, cette période devait être en dehors de la période d'induction de l'AG, pour cela nous avons supposé ici qu'elle devait être d'au moins 25 minutes après le début de l'AG (voir étape 1).

Etape N°5 : construction des variables de puissance alpha et de Propofol

Après avoir isolé les régions de SEF « stables » (étape 4), nous avons estimé la puissance moyenne de la bande alpha (étape 2) sur une période de 4 minutes. De même, nous avons calculé la dose moyenne de Propofol à partir du recueil de données. Nous pouvons remarquer qu'avant d'utiliser la puissance de la bande alpha comme variable de régression, nous avons appliqué la transformation logarithmique et transformé la distribution en variable centrée-réduite, puis vérifié que la distribution suivait une distribution normale standard en utilisant les tests de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk (avec $\alpha=0.05$ pour le test de l'hypothèse nulle).

3.8. Analyse statistique

Le seuil de significativité est déterminé par un $p < 0.05$. Les valeurs sont exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane (interquartiles) pour les variables quantitatives. Pour la période EEG à SEF stabilisée entre 8 et 13 Hz, trois groupes ont été déterminés en fonction de l'âge dans la cohorte « princeps », 18-40 ans, 40-65 ans et plus de 65 ans. Les paramètres de la période EEG SEF 8-13 Hz ainsi que les caractéristiques des patients ont été comparés entre les groupes par des tests non paramétriques de Kruskal Wallis ou Man Whitney pour les variables quantitatives et par les tests du Chi² pour les variables qualitatives. Des recherches de corrélation entre l'âge et les différents paramètres ont été réalisées par des tests de Pearson.

Concernant le premier objectif (cohorte « princeps »), la population a ensuite été divisée en fonction de la présence ou non de burst suppression à l'induction. Les deux groupes ont été décrits puis comparés par la méthode de Mann Whitney pour les variables quantitatives et par test de Chi2 pour les variables qualitatives. Nous avons utilisé des modèles de régression logistique pour tester la force d'association de différents paramètres à la présence de burst suppression à l'induction, puis tracé les courbes ROC associées.

Pour le deuxième objectif (cohorte « cognitive »), nous avons défini une variable binaire (0 ou 1) selon l'apparition ou non de troubles neuro cognitifs péri opératoires. Nous avons choisi la régression logistique (univariée) comme modèle afin de tester la force d'association entre notre variable binaire et le BP_{TIVA} puis l'âge et enfin la présence de burst suppression aux troubles neuro cognitifs péri opératoires. Nous avons ensuite tracé les courbes ROC associées.

Enfin, dans la troisième partie nous avons utilisé un modèle de régression linéaire multivariée pour modéliser l'âge chronologique avec la puissance de la bande alpha et la concentration en Propofol. Afin d'attribuer visuellement un poids à chacune des deux variables, les valeurs ont été centrées réduites afin d'interpréter facilement les coefficients de la régression multivariée. Pour déterminer des associations entre la PBA, l'AIVOC et les troubles neuro cognitifs péri opératoires, un modèle de régression logistique multivariée a été utilisé.

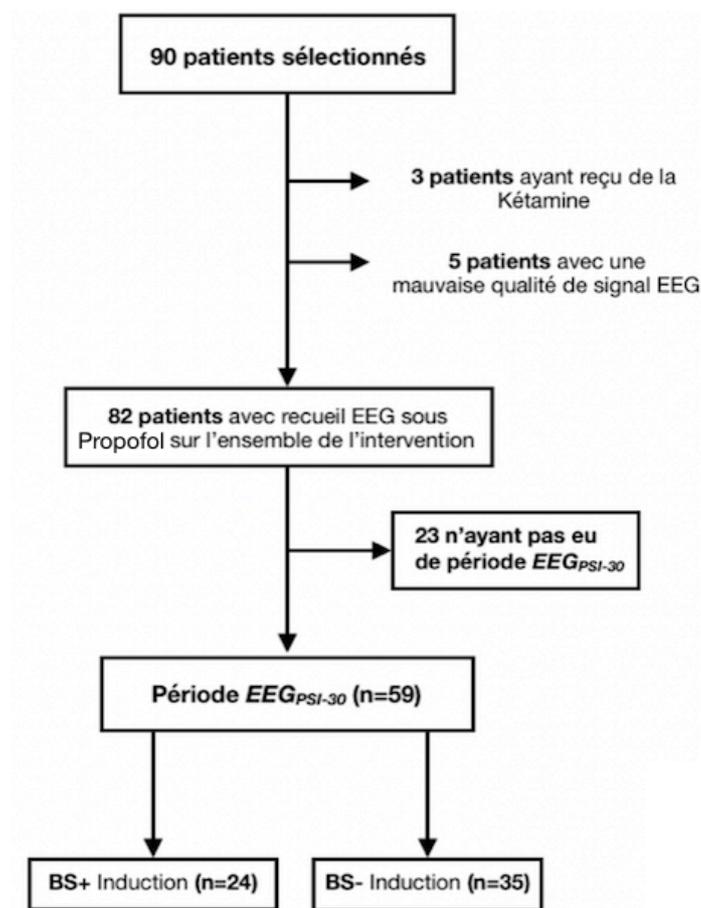
Les analyses ont été réalisées par le logiciel GraphPad PRISM ou par le logiciel de statistique R.

4. Résultats

4.1. BP_{TIVA}, âge et burst suppression : résultats de la « cohorte princeps »

4.1.1. Patients

Quatre-vingt dix patients ont été sélectionnés de septembre 2017 à mai 2018. Cinq ont été exclus de l'analyse en raison d'une mauvaise qualité de signal EEG per opératoire. Trois patients ont été exclus en raison de l'administration de ketamine en per opératoire, un antagoniste NMDA connu pour avoir une signature EEG différente du Propofol (4). Un total de 82 EEG per opératoires ont été analysés et parmi eux, 59 (72%) avait une période EEG SEF₉₅ 8-13 Hz. En effet, 23 patients (28%) n'ont jamais obtenu de période stable de 5 minutes sans artefact et sans burst suppression.



Flow chart première partie, cohorte « princeps »

L'âge médian des 59 patients était de 55 ans [34-67], et 37 (63%) étaient des femmes. Les patients inclus étaient répartis de la manière suivante : 42 en neuroradiologie (71%) et 17 en chirurgie orthopédique (29%) (Table 2). 24 patients (41%) avaient au moins un facteur de risque cardio vasculaire et 30 (51%) avaient une maladie neurologique chronique (HTIC, Anévrisme asymptomatique, migraines, épilepsie). Cinq patients (8%) avaient une dysfonction cognitive connue en pré opératoire. Le temps médian de l'intervention était de 157 minutes [120-200].

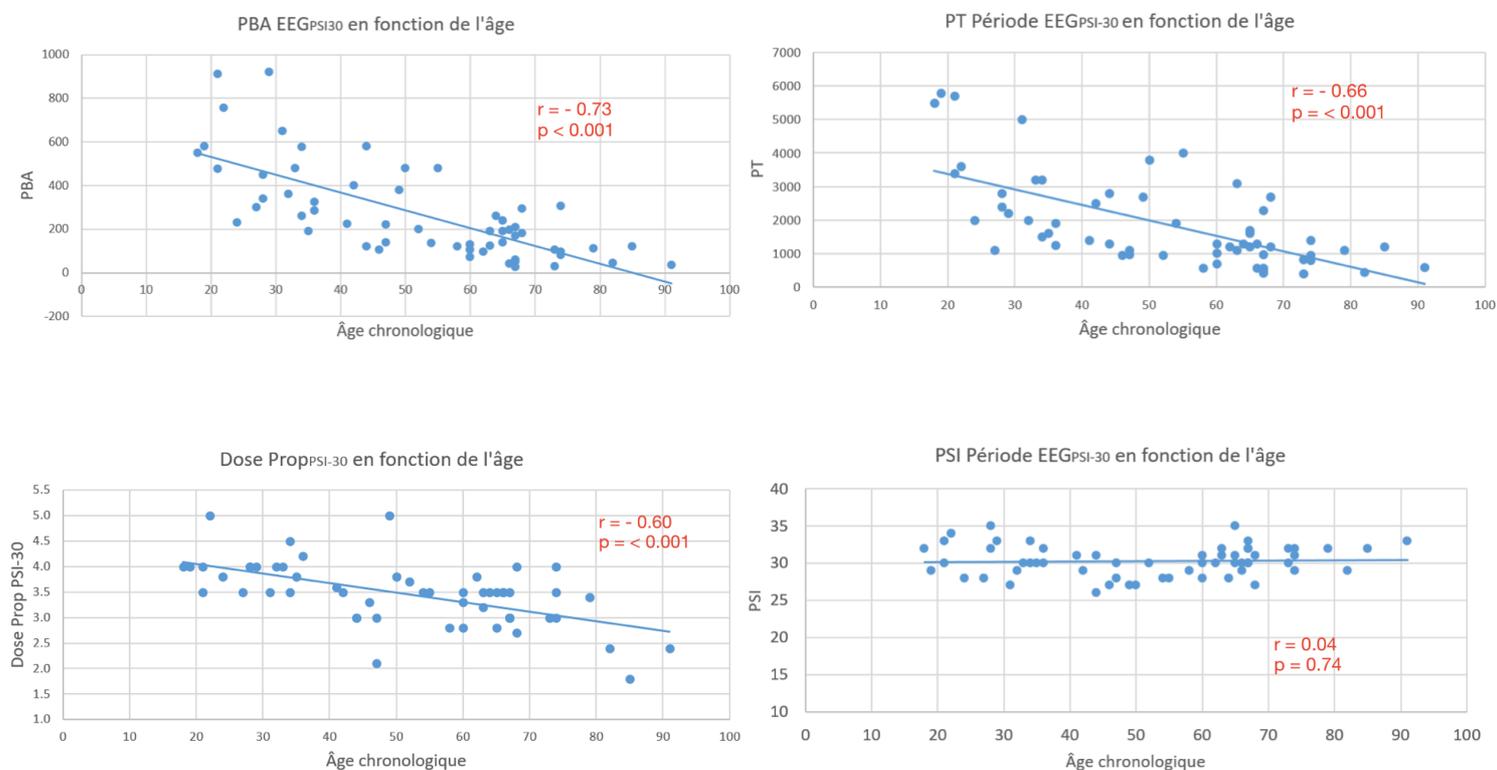
Caractéristiques démographiques	Tous (n=59)	18-40 ans (n=18)	40-65 ans (n=20)	> 65 ans (n=21)	p
Age, médiane (IQR)	55 (34-67)	28.5 (21.75-34)	53 (46.25-60)	68 (66.5-74)	<0.001
Sexe (male), n (%)	22 (37%)	6 (33%)	9 (45%)	7 (33%)	
Intervention n (%)					
Neuroradiologie	42 (71%)	17 (94%)	16 (80%)	9 (43%)	
Chirurgie orthopédique	17 (29%)	1 (6%)	4 (20%)	12 (57%)	
Comorbidités n (%)					
Facteur de risque CV, n (%)	24 (41%)	5 (28%)	5 (25%)	14 (67%)	
dont HTA, n (%)	14 (24%)	0 (0%)	5 (25%)	9 (43%)	
ATCD neurologique, n (%)	30 (51%)	11 (61%)	11 (55%)	8 (38%)	
Trouble neuro cognitif pré op, n (%)	5 (8%)	0 (0%)	1 (5%)	4 (19%)	
Induction (20 premières minutes)					
Burst suppression précoce, n (%)	24 (41%)	1 (6%)	8 (40%)	15 (71%)	
Propofol concentration ($\mu\text{g/l}$), médiane (IQR)	5 (5-5.375)	5 (5-6.75)	5 (5-5.875)	5 (5-5)	0.0014
EEG SEF₉₅ = 8-13 Hz					
Propofol concentration ($\mu\text{g/l}$), médiane (IQR)	3.5 (3-3.8)	4 (3.5-4)	3.5 (3-3.575)	3 (2.8-3.5)	<0.001
PAM, médiane (IQR)	80 (70-80)	75 (70-80)	80 (71.25-85)	80 (75-80)	0.12
PSI, médiane (IQR)	30 (29-32)	30 (29-33)	30 (28-31)	31 (30-32)	0.14
SEF 95 (Hz), médiane (IQR)	12 (11.7-12.2)	11.9 (11.6-12.2)	11.8 (11.6-12.1)	12 (11.9-12.3)	
Puissance totale ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$), médiane (IQR)	1300 (980-2700)	2600 (1825-3950)	1300 (987.5-2650)	980 (570-1350)	<0.001
PBA ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$), médiane (IQR)	200 (110-380)	462 (296-587)	165 (120-350)	110 (47.5-192.5)	<0.001
BP _{TIVA} , médiane (IQR)	8 (6-10)	11 (9-12)	8 (6-9.75)	6 (4-7)	<0.001
Intervention totale					
Temps d'intervention (min), médiane (IQR)	157 (120-200)	162 (133-236,45)	171 (120-194)	129 (104-244)	0.51
Temps de suppression (sec), médian (IQR)	10.5 (0-170.5)	0 (0-5.25)	44 (5.5-153)	149 (5.5-319)	<0.001

Caractéristiques population en fonction des différentes tranches d'âge, cohorte « princeps »

4.1.2. BP_{TIVA} et âge chronologique

Après avoir déterminé des états d'hypnoses stables et comparables pour l'ensemble des patients (SEF_{95} : 8-13 Hz), nous avons pu déterminer nos trois paramètres d'intérêts, à savoir : la puissance de densité spectrale de la bande alpha, la puissance totale du signal EEG et la dose de Propofol nécessaire pour obtenir cet état d'hypnose comparable.

Ces trois paramètres se retrouvent être négativement corrélés à l'âge chronologique avec des Pearson à - 0.73, -0.66 et -0.60 respectivement. Il est important de remarquer que le degré d'hypnose est similaire chez l'ensemble des patients (PSI entre 25 et 35 sur le quatrième graphe).



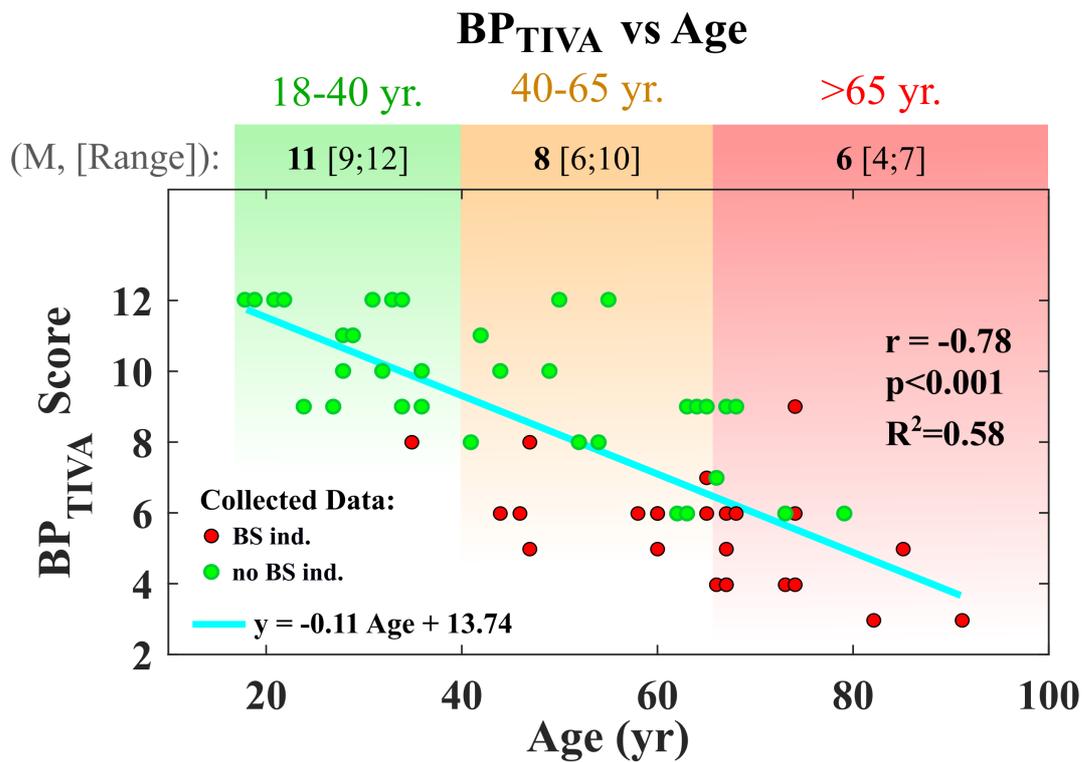
Donc, plus un patient est âgé, moins les densités spectrales de puissances de la bande alpha (PBA) et totale (PT) sont importantes et moins la dose de Propofol est importante (Dose Prop) pour obtenir un même degré d'hypnose.

À partir de ces variables, nous avons ensuite proposé un score de puissance sous anesthésie générale qui évoluerait en fonction de l'âge chronologique. Celui-ci varie de 3 (peu puissant) à 12

(très puissant). Les seuils des trois variables ont été déterminés en fonction de l'expérience clinique des auteurs et de la distribution des variables de notre population.

Comme attendu, ce score est significativement plus élevé chez les sujets jeunes par rapport aux sujets âgés (11 (9-12) versus 6 (4-7), $p < 0.001$, respectivement).

Chez nos 59 patients, nous retrouvons une corrélation négative du BP_{TIVA} en fonction de l'âge avec un Pearson $r = -0.78$ ($p < 0.001$).



Corrélation BP_{TIVA} et âge, cohorte « princeps »

4.1.3. BP_{TIVA} et burst suppression

Nous nous sommes secondairement intéressés au burst suppression : un pattern associé aux troubles neuro cognitifs et à la fragilité cérébrale.

Afin de considérer le BP_{TIVA} comme bon indicateur d'une fragilité cérébrale, celui-ci devrait non seulement être associé à l'âge chronologique mais également au tracé de burst suppression.

Nous avons donc divisé notre population en deux groupes, le premier présentant un tracé de burst suppression précoce au cours d'une induction anesthésique standardisée et le deuxième groupe sans burst suppression.

Dans notre population, 24 patients (41%) ont présenté du BS à l'induction et 35 patients (59%) n'ont pas eu de BS durant cette période.

	Tous (n=59)	Pas de Burst Suppression (n=35)	Burst Suppression (n=24)	p
Age, médiane, (IQR)	55 (34-67)	41 (28-63)	66.5 (58.5-73.75)	< 0.001
Sexe, male n (%)	22 (37%)	14 (40%)	8 (33%)	0.79
Intervention				
Neuroradiologie	42 (71%)	27 (77%)	15 (63%)	0.25
Chirurgie orthopédique	17 (29%)	8 (23%)	9 (36%)	0.13
Comorbidités				
Facteur de risque CV, n (%)	24 (41%)	10 (29%)	14 (58%)	0.032*
dont HTA, n (%)	14 (24%)	4 (11%)	10 (42%)	0.012*
ATCD neurologique, n (%)	30 (51%)	18 (51%)	12 (50%)	1
Trouble cognitif pré opératoire connu	5 (8%)	0 (0%)	5 (21%)	0.009
Induction				
Propofol ($\mu\text{g/l}$) médiane, (IQR)	5 (5-5.375)	5 (5-6)	5 (4.875-5)	0.046
Delta PAM (mmHg) médiane, (IQR)	27.5 (20-35)	22.5 (18.75-30)	32.5 (26.25-43.75)	0.002
Entretien ($SEF_{95} = 8-13 \text{ Hz}$)				
PAM (mmHg), médiane, (IQR)	80 (70-80)	80 (70-80)	80 (75-80)	0.28
PSI, médiane, (IQR)	30 (29-32)	30 (28-32)	30 (29-31.75)	0.75
SEF 95 (Hz), médiane, (IQR)	12 (11.7-12.2)	11.9 (11.6-12.2)	12 (11.8-12.1)	0.3
Concentration Propofol ($\mu\text{g/l}$), médiane, (IQR)	3.5 (3-3.8)	3.65 (3.5-4)	3 (2.775-3.35)	< 0.001
Puissance totale ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$), médiane (IQR)	1300 (980-2700)	2300 (1300-3200)	965 (572.5-1200)	< 0.001
Puissance bande alpha ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$), médiane (IQR)	200 (110-380)	325 (207-480)	112.5 (52.5-162.5)	< 0.001
BP_{TIVA} , médiane (IQR)	8 (6-10)	10 (9-12)	6 (4-6)	< 0.001
Intervention totale				
Temps d'intervention (min), médiane (IQR)	157 (120-200)	163 (120-200)	150 (118-220)	0.54
Temps de suppression total (sec), médiane (IQR)	10.5 (0-170.5)	5 (0-43)	166 (5-348)	<0.001

Caractéristiques de la population entre BS et absence de BS à l'induction

De manière intéressante, dans le groupe BS, lors d'une période stabilisée à SEF₉₅ 8-13 Hz à distance de l'induction, des différences significatives sont retrouvées pour l'ensemble des paramètres étudiés (PBA, PT et Dose Propofol) et le BP_{TIVA} est significativement plus bas dans le groupe BS vs le groupe absence de BS à l'induction anesthésie.

Notre score électro-physiologique BP_{TIVA} était donc dans cette cohorte non seulement associé à l'âge chronologique mais également associé au tracé de burst suppression précoce.

4.1.4 Différence entre groupe BP_{TIVA} haut et bas

Les temps totaux de suppression du signal électrique au cours des interventions ont également été recueillis et on retrouve de manière non surprenante, des temps de suppression totaux significativement plus longs dans le groupe BP_{TIVA} bas versus BP_{TIVA} haut.

Comme attendu, les patients bas BP_{TIVA} sont plus âgés, ont plus de facteurs de risques cardio vasculaires et plus de dysfonctions cognitives pré opératoires connues.

	<i>hi-BP_{TIVA}</i> (n=33)	<i>lo-BP_{TIVA}</i> (n=26)	p
Age, médiane, (IQR)	36 (28-53)	66.5 (60-73.25)	< 0.001
Sexe, male n (%)	11 (33%)	11 (42%)	
<i>Comorbidités</i>			
Facteur de risque CV, n (%)	9 (27%)	15 (58%)	0.032
dont HTA, n (%)	2 (6%)	13 (50%)	<0.001
Trouble neuro cognitif pré op, n (%)	0 (0%)	5 (19%)	0.013
<i>Induction</i>			
Patient avec burst suppression, n (%)	3 (9%)	21 (81%)	<0.001
Propofol TCI ($\mu\text{g/l}$), median (IQR)	5 (5-6)	5 (5-5)	<0.001
<i>Entretien (SEF₉₅ = 8-13 Hz)</i>			
PSI, médiane (IQR)	30 (28-32)	30.5 (29.5-32)	0.39
SEF 95 (Hz), médiane (IQR)	12.2 (11.8-12.6)	12 (11.8-12.125)	0.13
Propofol TCI ($\mu\text{g/l}$), médiane (IQR)	3.75 (3.5-4)	3 (2.8-3.375)	< 0.001
Puissance totale ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$), médiane (IQR)	2400 (1550-3300)	965 (577.5-1200)	< 0.001
Puissance de bande alpha ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$), médiane (IQR)	340 (235-515)	105 (57.5-138.5)	< 0.001
<i>Intervention totale</i>			
Temps d'intervention (min), médiane (IQR)	162 (117-198)	150 (119-210)	0.85
Concentration moyenne Propofol ($\mu\text{g/l}$), médiane (IQR)	3.9 (3.57-4.1)	3.1 (2.9-3.4)	<0.001
Temps de suppression (sec), médiane (IQR)	5 (0-64)	102.5 (5-338)	0.005

*Caractéristiques de la population entre hi BP_{TIVA} (supérieur à 7)
et lo BP_{TIVA} (inférieur ou égal à 7)*

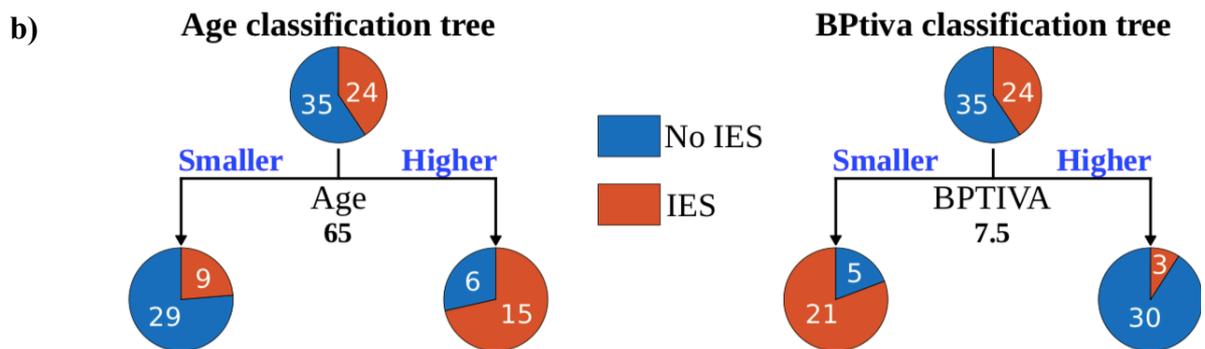
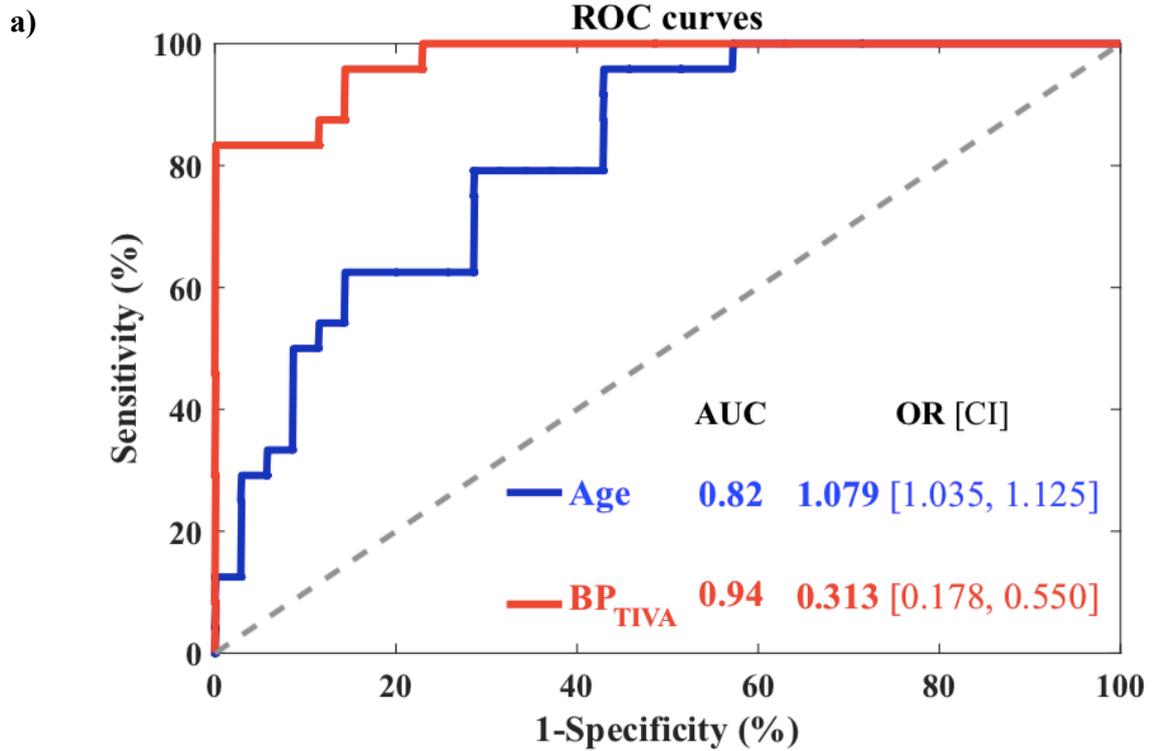
4.1.5. BP_{TIVA} , âge et burst suppression

Afin de tester la pertinence de ces associations, nous avons voulu savoir si ce score BP_{TIVA} apportait une information nouvelle par rapport à l'âge et n'était pas seulement un paramètre fortement associé à l'âge.

Pour cela, nous avons testé les forces d'association de ces différents paramètres grâce à des courbes ROC. En particulier, nous nous sommes intéressés à l'association de l'âge avec le burst suppression puis à l'association du BP_{TIVA} avec le burst suppression.

De manière significative, le BP_{TIVA} est plus associé au burst suppression que l'âge chronologique (AUC: 0,94 vs 0,82 respectivement).

Un BP_{TIVA} inférieur à 7 était associé au tracé de burst suppression avec une sensibilité à 88% et une spécificité à 86%. En comparaison, un âge supérieur à 57 ans est associé à la présence de BS avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 71 %.



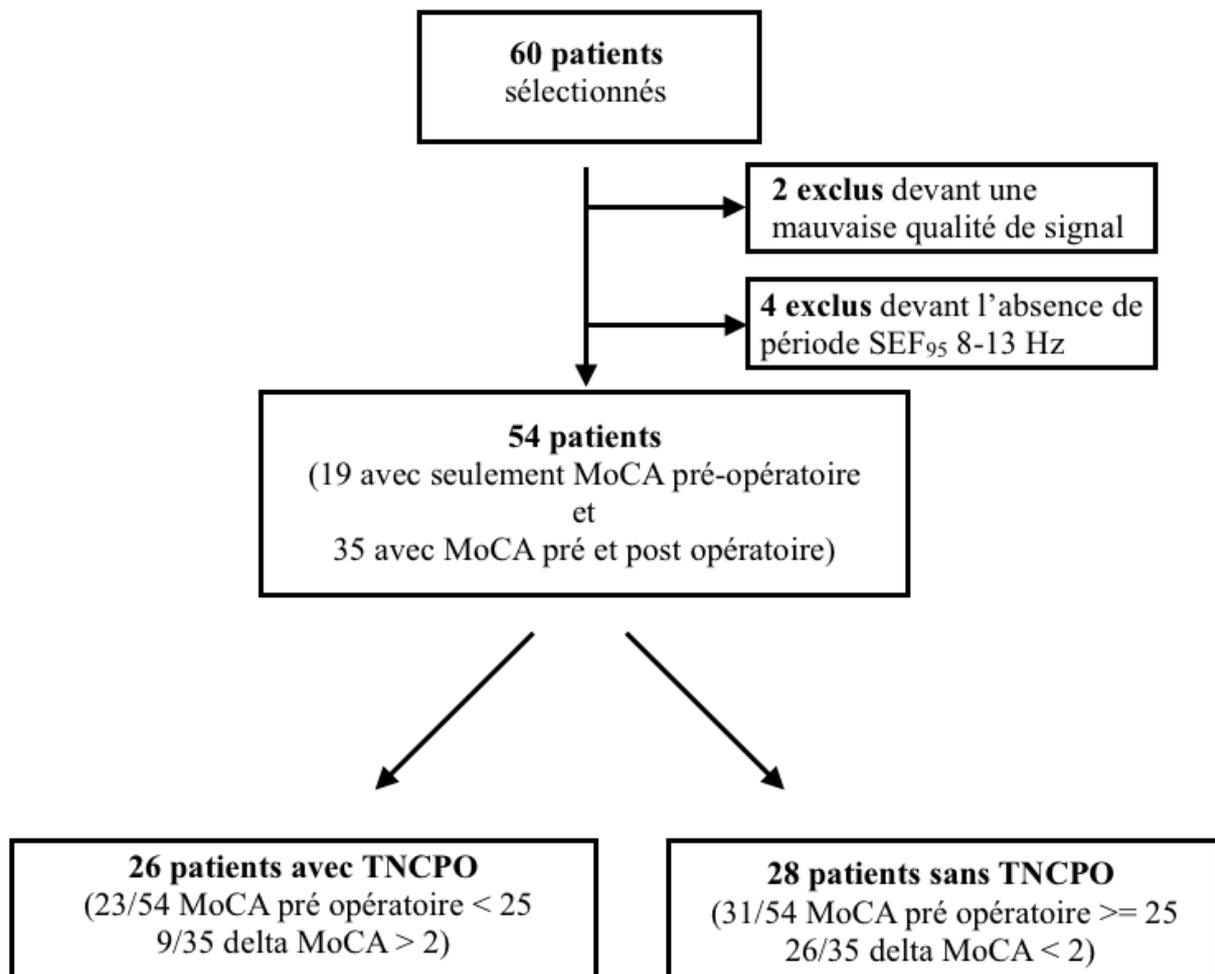
Association BP_{TIVA}, âge avec le tracé de burst suppression précoce

Les résultats de la cohorte « princeps » et le calcul du BP_{TIVA} ont été publiés dans le journal *Clinical Neurophysiology* en Mars 2019. Le pdf de l'article est annexé à la fin de ce travail.

4.2. BP_{TIVA}, âge, burst suppression et fonctions cognitives : résultats de la cohorte « cognitive »

4.2.1. Patients

Soixante patients ont été sélectionnés de septembre 2018 à juin 2019. Deux ont été exclus de l'analyse en raison d'une mauvaise qualité de signal EEG per opératoire et 4 ont été exclus devant l'absence de période SEF₉₅ 8-13 Hz. Cinquante quatre EEG per opératoires ont été analysés et avaient une période EEG SEF₉₅ 8-13 Hz.



Flow chart deuxième partie, cohorte « cognitive »

L'âge médian des 54 patients était de 64 ans [47-75], et 40 (74%) étaient des femmes. Les patients inclus avaient soit une procédure de neuroradiologie (n=17 soit 31%), soit une chirurgie orthopédique (n=37 soit 69%). Trente-huit patients (70%) avaient au moins un facteur de risque cardio vasculaire et 5 (9%) avaient une maladie neurologique chronique (HTIC, Anévrisme asymptomatique, migraines, épilepsie). Vingt-trois patients (43%) avaient une dysfonction cognitive connue en pré opératoire (évaluée par une MoCA inférieure à 25). Le temps médian de l'intervention était de 156 minutes [120-210].

4.2.2. Fonctions cognitives

En pré opératoire, parmi les 54 patients, les fonctions cognitives ont toutes été testées par des échelles MoCA. Trente-cinq delta MoCA (65% des patients ayant une MoCA pré opératoire) ont pu être déterminés grâce à la réalisation de MoCA post opératoire à J+2. Douze patients (22%) ont refusé la passation de la seconde MoCA et 8 patients (15%) sont sortis à J+1 empêchant la réalisation de l'évaluation.

Neuf patients sur 35 (26%) présentent une dégradation de plus de deux points de MoCA entre J-1 et J+2. Vingt-six pour-cent des patients pour lesquels des MoCA ont pu être réalisées avant et après l'intervention présentent donc une récupération neuro cognitive retardée. Six patients ayant un delta MoCA > 2 étaient déjà classés dans le groupe TNCPO + par leur MoCA pré opératoire inférieure à 25 points. Pour cette raison, seulement 3 patients et non 9 sont nouvellement ajoutés au groupe TNCPO + (23 MoCA < 25 et 3 delta MoCA > 2 avec MoCA pré opératoire > ou = 25 = 26 patients dans le groupe TNCPO)

Les patients de cette cohorte « cognitive » étaient plus âgés (64 vs 55 ans, $p = 0.015$) que la cohorte « princeps » et étaient plus souvent des patients de chirurgie orthopédique (69% vs 29%, $p < 0.0001$).

Par ailleurs le BP_{TIVA} médian était plus faible que dans la première « cohorte princeps » en raison de l'âge plus avancé des patients (7 vs 8, $p = 0.02$). Ils avaient également plus de facteurs de risque cardio vasculaire et moins d'antécédent neurologique. Ces différences devaient être liées au nombre plus important de patients admis pour une chirurgie orthopédique par rapport aux admissions pour intervention neuro-radiologique.

<i>Caractéristiques démographiques</i>	Tous (n=54)	TNCPO - (n=28)	TNCPO + (n=26)	p
Age, médiane (IQR)	64 (47-75)	53 (33-68)	72 (63-83)	< 0.001
Sexe (female), n (%)	40 (74%)	23 (82%)	17 (65%)	0.21
PAM référence (mmHg), médiane (IQR)	100 (90-110)	100 (89-106)	100 (90-110)	0.73
<i>Intervention</i> n (%)				
Neuroradiologie, n (%)	17 (31%)	13 (46%)	4 (15%)	0.02
Chirurgie orthopédique, n (%)	37 (69%)	15 (54%)	22 (85%)	0.02
<i>Comorbidités</i> , n (%)				
Facteurs de risque CV, n (%)	38 (70%)	18 (64%)	20 (77%)	0.38
Dont HTA, n (%)	26 (48%)	11 (39%)	15 (58%)	0.27
Antécédent neurologique, n (%)	5 (9%)	3 (11%)	2 (8%)	1
MoCA pré opératoire, médiane (IQR)	25 (22-27)	26 (25-28)	22 (17-28)	< 0.001
Dysfonction cognitive pré opératoire, n (%)	23 (43%)	0 (0%)	23 (88%)	<0.001
Delta MoCA > 2, n (%)	9 (17%)	0 (0%)	9 (35%)	<0.001
<i>Induction</i>				
Propofol concentration (μ g/l), médiane (IQR)	5 (5-5.75)	5 (5-6)	5 (5-5)	0.06
Delta PAM (mmHg) (ref - la plus basse), médiane (IQR)	25 (20-30)	25 (20-30)	25 (24-35)	0.32
<i>Période BPtiva (SEF₉₅ = 8-13 Hz)</i>				
Propofol concentration (μ g/l), médiane (IQR)	3 (3-3.5)	3.5 (3-4)	3 (2.5-3)	<0.001
PSI, médiane (IQR)	31 (28-34)	30 (29-33)	32 (28-35)	0.16
SEF 95 (Hz), médiane (IQR)	12 (10-13)	12.5 (9-13.5)	12 (9-13)	0.31
Puissance totale (μ V ² /Hz), médiane (IQR)	853 (485-1372)	1110 (808-1681)	525 (356-1055)	<0.001
Puissance bande alpha (μ V ² /Hz), médiane (IQR)	97 (51-163)	150 (95-271)	55 (25-100)	<0.001
BP _{TIVA} , médiane (IQR)	7 (5-9)	8 (7-11)	5 (4-6)	<0.001
<i>Intervention totale</i>				
Temps d'intervention (min), médiane (IQR)	156 (120-210)	143 (120-180)	173 (120-228)	0.17
Temps de suppression (sec), médiane (IQR)	51 (6-410)	34 (2-570)	84 (15-337)	0.63
Temps de suppression / heure (sec), médiane (IQR)	17 (2-165)	14 (1-280)	28 (4-160)	0.72

Caractéristiques de la population entre TNCPO + et TNCPO -

4.2.3. Différences entre les groupes « TNCPO+ » et « TNCPO- »

Le tableau ci-dessus décrit les caractéristiques démographiques des 54 patients analysés de la cohorte « cognitive » puis distingue les patients n'ayant pas présenté de trouble neuro cognitif péri opératoire (TNCPO -) de ceux ayant présenté un trouble neuro cognitif (TNCPO +).

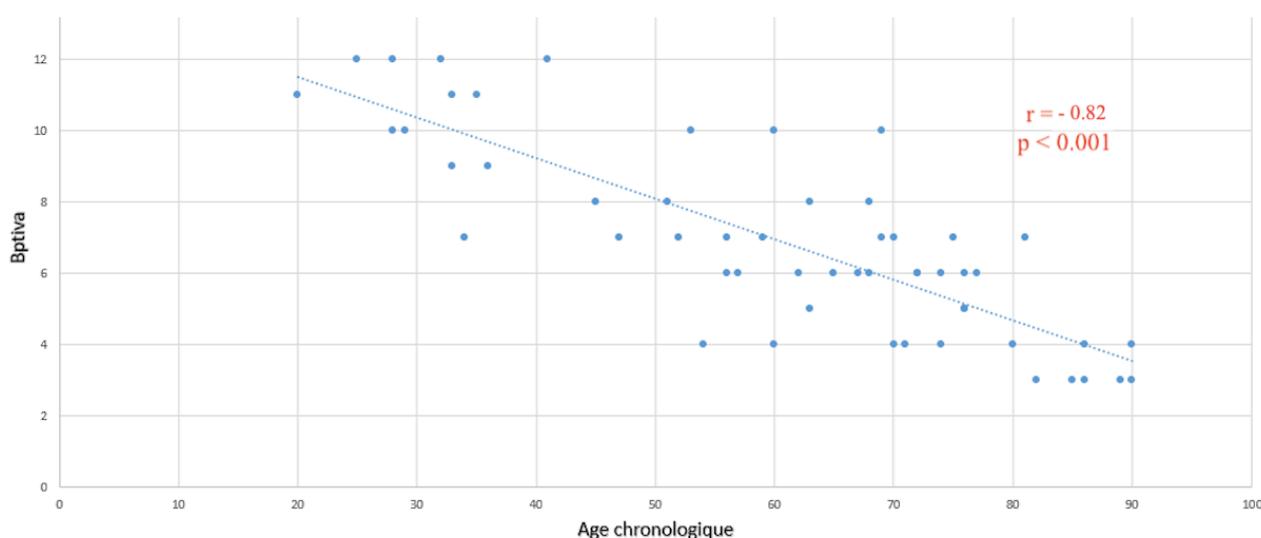
Vingt-six patients (48%) étaient classés TNCPO + et 28 (52%) étaient TNCPO -.

Les patients TNCPO + étaient significativement plus âgés (72 vs 53 ans $p < 0.001$) et étaient plus souvent admis pour une chirurgie orthopédique (85 vs 54 % $p < 0.02$).

De manière intéressante, les sujets TNCPO + ne présentaient pas de temps plus longs en burst suppression durant l'intervention par rapport aux sujets TNCPO - (28 secondes / heure contre 14 secondes / heure respectivement $p = 0.72$). En revanche, les scores BP_{TIVA} étaient significativement plus bas dans le groupe TNCPO + (5 contre 8, $p < 0.001$).

4.3.4. BP_{TIVA} et âge chronologique

Cette cohorte confirme les résultats déjà retrouvés dans la « cohorte princeps » sur la corrélation entre l'âge chronologique et le BP_{TIVA} . En effet le BP_{TIVA} était inversement corrélé à l'âge chronologique avec un Pearson à -0.82 ($p < 0.001$).

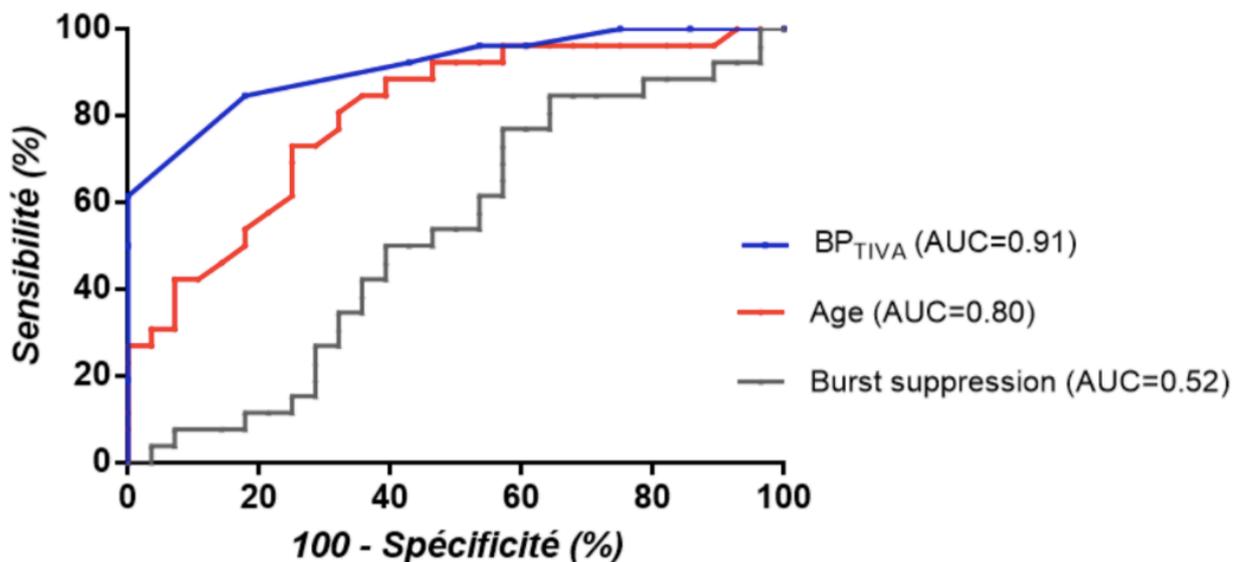


Corrélation BP_{TIVA} et âge, cohorte « cognitive »

4.2.5. BP_{TIVA} (âge physiologique), âge chronologique, burst suppression et fonctions cognitives, courbes ROC

La figure ci-dessous représente les différentes ROC curves associées aux TNCPO. L'âge chronologique a une AUC à 0.80 là où le score BP_{TIVA} a une AUC à 0.91 . Un BP_{TIVA} inférieur à 7 était associé à un trouble neuro cognitif péri opératoire avec une sensibilité à 85% et une spécificité à 82%. Une comparaison de ROC permet de distinguer une association statistiquement plus importante du BP_{TIVA} aux TNCPO par rapport à l'âge chronologique ($p < 0.05$). Le BP_{TIVA} est donc plus associé aux TNCPO que l'âge chronologique.

De manière intéressante, les temps de suppression ne sont pas différents significativement entre les groupes TNCPO + et TNCPO -. Dans notre cohorte, le temps en burst suppression pendant l'intervention n'est pas un facteur de risque de présenter des troubles neuro cognitifs péri opératoires (AUC: 0.52, $p=0.48$).

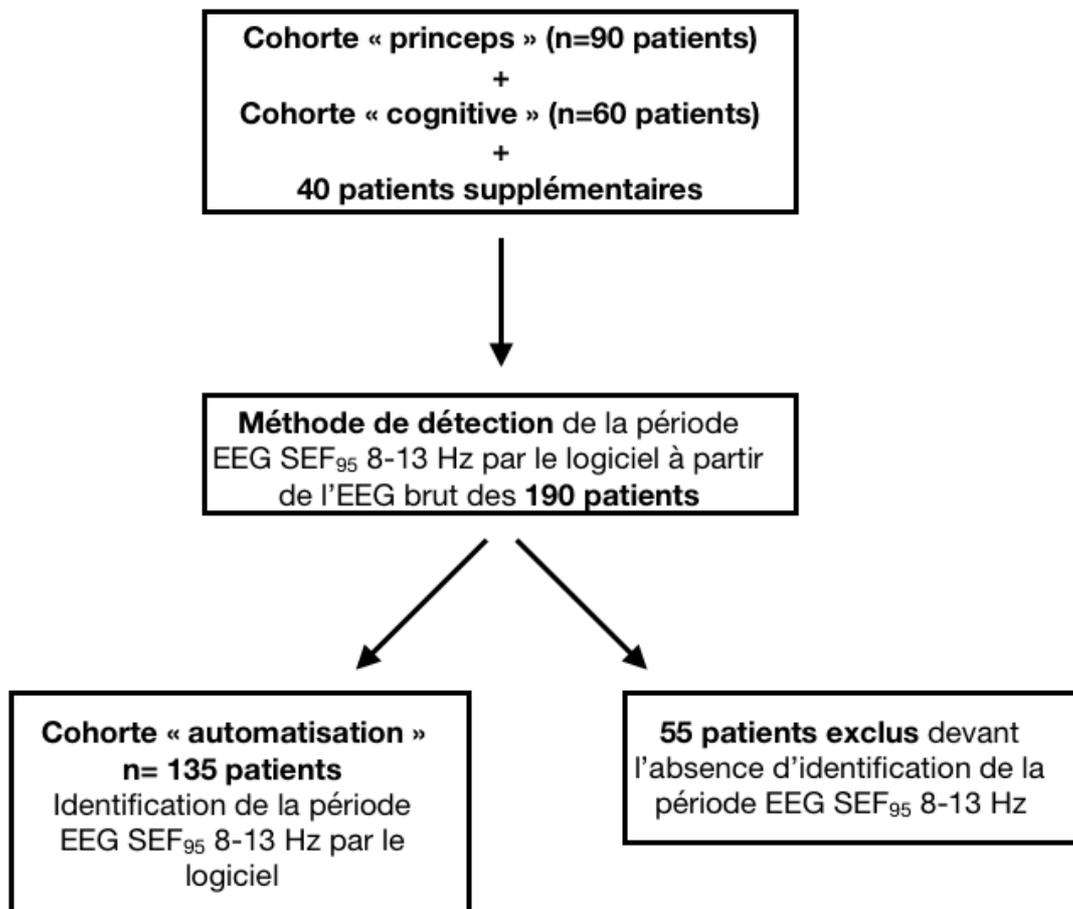


Association BP_{TIVA} , âge et burst suppression avec les troubles neuro cognitifs péri opératoires

4.3. BP_{TIVA} automatisé, approche d'une automatisation de l'« âge physiologique » à partir de l'EEG per opératoire et de la concentration en Propofol

4.3.1. Patients

Entre novembre 2018 et mai 2019, 40 patients ont été à nouveau inclus dans ce projet. Au total, 190 patients (90 + 60 + 40) ont été analysés afin de mettre en place une technique d'automatisation du score. Cinquante-cinq patients (29%) ont été exclus car ils ne présentaient pas de période stable détectée à SEF₉₅ 8-13 Hz pendant au moins 4 minutes sans artefacts ni burst suppression. Cent trente-cinq périodes (71%) ont donc pu être analysées et reliées à l'âge chronologique afin d'établir des corrélations.



Flow chart cohorte « automatisation »

4.3.2. Âge chronologique, concentration en Propofol (AIVOC), puissance de bande alpha (PBA) et puissance de bande totale (PT)

Les 135 patients ayant une période EEG SEF 95 8-13 Hz détectée par le logiciel mis en place avaient un âge médian de 56 ans (36-68), une dose de Propofol nécessaire médiane de 3.5 ug/ml et une puissance de la bande alpha médiane à 305 uV²/Hz.

Comme introduit dans la méthode (page 32), la puissance de la bande totale de l'EEG lors des périodes SEF 95 8-13 Hz n'a pas été retenue dans cette approche d'automatisation de l'âge physiologique cérébral.

En effet, lors d'une analyse a posteriori du premier score BP_{TIVA}, nous avons constaté que la corrélation entre les variables PT et PBA était élevée (0.818). Par conséquent, les AUC avec et sans PT n'était pas très différents, avec 0.953 et 0.945 respectivement (modèle de régression logistique multivariée). De plus, la puissance totale est plus sensible aux artefacts que la puissance alpha. Le moindre mouvement oculaire et/ou corporel génère des ondes lentes amples sur le signal brut et pourrait donc fausser la détermination des scores de fragilité cérébrale détectés de manière automatique. Voilà pourquoi nous avons choisi d'exclure la puissance totale du signal dans le calcul automatisé du score BP_{TIVA}.

n=135	Médiane	IQR
Age chronologique (année)	56	36 - 68
Puissance de la bande alpha	305	148-704
Dose de Prop. (AIVOC)	3.5	3-4

4.3.3. *Corrélation de la puissance de la bande alpha combinée à la concentration en Propofol à l'âge chronologique par un modèle de régression linéaire multivariée (n=135 patients)*

Nous avons voulu déterminer la meilleure corrélation entre l'âge chronologique et un score combinant la PBA et les doses d'AIVOC en suivant le modèle linéaire :

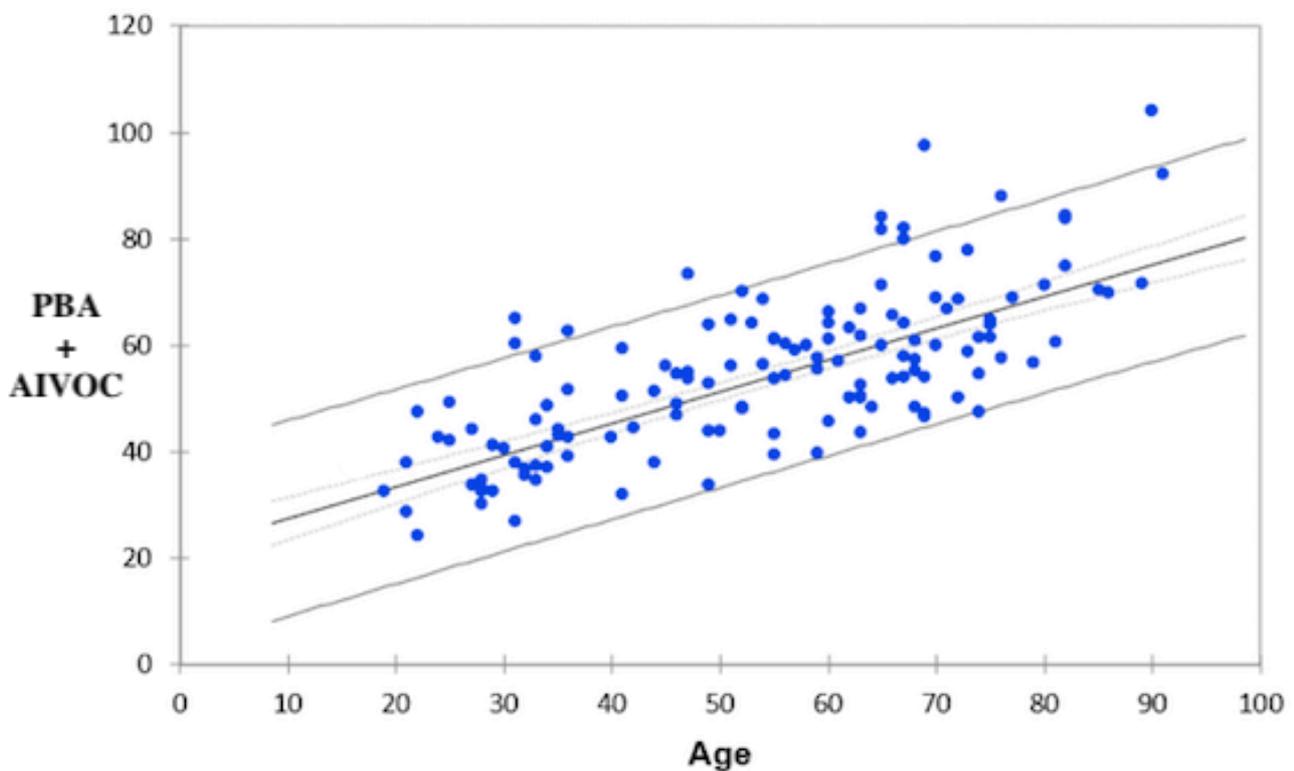
$$\text{Age} = a + (b \times \text{PBA}) + (c \times \text{AIVOC})$$

avec a, b et c trois paramètres dont les deux derniers reflètent le poids des variables utilisées pour déterminer l'âge.

Afin de faciliter l'interprétation des coefficients de la régression multivariée, les valeurs de la PBA et de la dose d'AIVOC ont été transformées en loi normale standard centrée réduite.

L'équation terminale ayant la meilleure corrélation avec l'âge chronologique (Pearson = + 0.77) était :

$$\text{Age} = 54,82 - 11,26 \times \text{PBA} - 7,41 \times \text{AIVOC}$$



Corrélation PBA + AIVOC et âge chronologique

Nous avons donc pu confirmer la persistance d'une relation directe entre la puissance de la bande alpha au cours d'une anesthésie par Propofol et l'âge chronologique. Plus le sujet est jeune, plus sa puissance de bande alpha est importante.

Nous confirmons également une corrélation entre la dose de Propofol nécessaire pour obtenir un EEG SEF₉₅ 8-13 Hz et l'âge chronologique. Plus le sujet est jeune, plus la concentration en Propofol est importante.

La loi centrée réduite nous permet de visualiser directement à partir de la formule que la PBA (coefficient=11,26) est plus corrélée à l'âge chronologique que la dose d'AIVOC (coefficient=7,41)

Ces résultats confirment ceux trouvés dans la cohorte « princeps » où la bande alpha recherchée manuellement sur le signal et la dose AIVOC Propofol étaient corrélées à l'âge chronologique.

4.3.4. *Association de la puissance de la bande alpha combinée à la concentration en Propofol aux troubles neuro cognitifs péri opératoires par un modèle de régression logistique (n=54 patients)*

Des courbes ROC associées aux modèles de régressions logistiques ont pu être à nouveau établies pour tester la force d'association de la puissance de la bande alpha détectée de manière automatique combinée à l'AIVOC avec les troubles neuro cognitifs péri opératoires.

Les 54 patients utilisés dans la partie 2 ont pu avoir une PBA déterminée par le logiciel Matlab2018. Pour chacun de ces patients, la concentration de Propofol au moment de la période SEF₉₅ 8-13 Hz détectée de manière automatique a pu être récupérée.

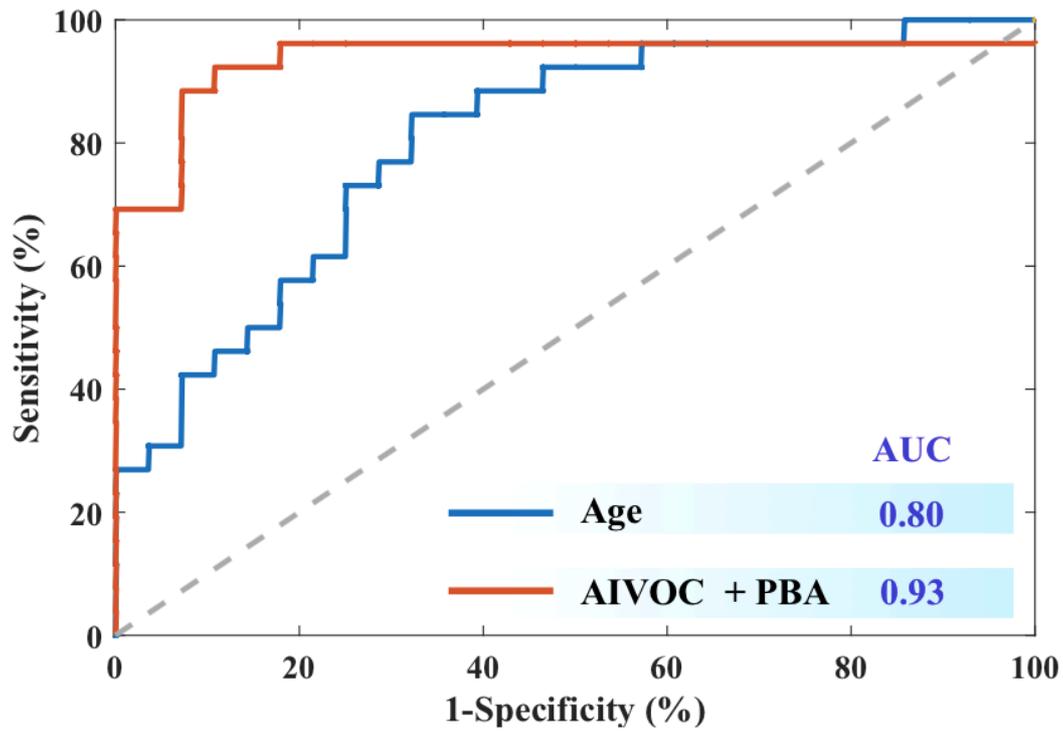
Le graphe ci-dessous représente les associations de plusieurs paramètres d'intérêt avec les TNCPO. L'âge, la puissance de la bande alpha (PBA), la concentration en Propofol (AIVOC) et la combinaison des deux paramètres PBA et AIVOC par une régression logistique selon:

$$\text{TNCPO} (1/0) = 1 / (1 + e^{a-b\text{PBA}-c\text{AIVOC}})$$

- avec si $a-b\text{PBA}-c\text{AIVOC} < 0,5 \Rightarrow \text{TNCPO} = 1/(1-1) = 0$
- et si $a-b\text{PBA}-c\text{AIVOC} > 0,5 \Rightarrow \text{TNCPO} = 1 / (1-0) = 1$

Nos résultats retrouvent une association aux TNCPO de la combinaison PBA + AIVOC significativement plus importante que l'âge chronologique (AUC=0,93 vs 0,80 respectivement, $p < 0.05$ pour la comparaison des aires des 2 courbes ROC).

Qu'il soit déterminé manuellement ou de manière automatique, un score BP_{TIVA} combinant la puissance de la bande alpha en période EEG SEF₉₅ 8-13 Hz à la concentration en Propofol nécessaire semble être de manière fiable et reproductible, non seulement corrélé à l'âge mais surtout associé aux troubles neuro cognitifs péri opératoires.



Association âge et combinaison PBA+ AIVOC avec les TNCPD

Age (p=0.001), OR 1.076 CI[1.031; 1.123] ; Multivariée : PBA: (p=0.031), OR 0.402, CI [0.175; 0.922] et AIVOC (p=0.005), OR 0.048, CI [0.006 0.397]

5. Discussion

Nos résultats révèlent que : (1) Un score incluant des puissances du signal EEG sous anesthésie générale combiné à la dose de Propofol nécessaire pour obtenir un état d'hypnose stable (BP_{TIVA}) est fortement associé à l'âge chronologique. (2) Ce score, le BP_{TIVA} , est également associé au temps passé en burst suppression per opératoire dans notre première cohorte et aux troubles neuro cognitifs péri-opératoires dans notre deuxième cohorte. (3) De manière intéressante, le BP_{TIVA} semble représenter un paramètre plus pertinent pour détecter les troubles cognitifs que l'âge ou que le temps per opératoire passé en burst suppression. Ce type de score pourrait donc apporter une information supplémentaire dans le dépistage et le diagnostic de la fragilité cérébrale. (4) Enfin, un début d'automatisation est proposé, confirmant les résultats initiaux et pouvant donc permettre une facilitation de l'utilisation du BP_{TIVA} dans la pratique quotidienne.

La discussion reviendra tout d'abord sur les limites du burst suppression à détecter la fragilité cérébrale sous anesthésie. Cela introduira l'intérêt d'un score combiné comme le BP_{TIVA} et sa possibilité d'automatisation au bloc opératoire. Enfin, nous reviendrons sur la place centrale de l'anesthésiste dans notre système de santé publique pour le dépistage et le suivi des troubles neuro cognitifs.

5.1. Burst suppression : intérêts et limites en pratique

Comme évoqué dans l'introduction, certains considèrent le tracé de burst suppression comme une signature d'une anesthésie trop profonde et nocive qu'il conviendrait à tout prix d'éviter. Cette vision a été récemment affaiblie par l'étude randomisée ENGAGES qui échoue à montrer une différence sur l'évolution des fonctions cognitives lorsque l'on réduit le tracé de burst suppression per opératoire (16).

D'autres envisagent ce pattern comme un marqueur de fragilité cérébrale sous-jacent, épiphénomène d'un risque de développer des troubles neuro cognitifs péri opératoires (TNCPO). Cette hypothèse limite les capacités d'action et de thérapeutique au bloc opératoire. En revanche, elle intègre un pouvoir de détection et de prédiction quant à l'évolution cognitive des patients en post opératoire.

Si l'on considère ce tracé, non pas comme une cause potentielle de mauvaise évolution cognitive, mais comme un marqueur de fragilité cérébrale préexistante, les puissances et le score décrits dans ce travail au cours d'une anesthésie stabilisée peuvent nous aider à mieux comprendre les mécanismes électro-physiologiques sous-jacents (amincissement cortical, altération des connexions thalamo-corticales, hypo-excitabilité neuronale).

Dans notre travail, l'absence de différence significative en terme de temps de burst suppression per opératoire entre les groupes TNCPO + et TNCPO - (Tableau 4.2.2) nous semble être un résultat important. Cela remet en cause l'évocation de la toxicité propre de ce pattern entraînant des troubles cognitifs post-opératoire. L'absence de différence est sans doute liée au fait que les anesthésistes ont porté une attention particulière au tracé EEG au cours du recueil. En effet, la consigne de maintenir un PSI entre 25 et 40 et d'éviter le tracé de burst suppression a été bien respectée. Le temps de suppression en seconde par heure était donc court dans les deux groupes (14 secondes vs 28 secondes/heure $p = 0.72$).

L'évolution des pratiques avec notamment la titration des produits anesthésiques chez les sujets âgés est responsable d'une réduction des durées de suppressions per opératoires. Une anesthésie guidée par le monitoring EEG semble donc diminuer de manière significative ce pattern (46). Notre travail révèle aussi la possibilité de limiter les temps passé en burst suppression per opératoire (temps médian: 17 secondes de suppression / heure d'intervention).

La fréquence de ce tracé souvent défini comme une signature d'un surdosage en produit anesthésique tend donc à diminuer parallèlement au développement du neuro monitoring au bloc opératoire. La présence de burst suppression sur le signal EEG ne semble donc pas suffire à expliquer l'apparition des troubles neuro cognitifs péri opératoires.

5.2. BP_{TIVA} : un score pratique personnalisé pour évaluer la fragilité cérébrale sous anesthésie générale équilibrée et stabilisée

Ces résultats sur le BS nous motivent donc à chercher d'autres caractéristiques électrophysiologiques prédictives de troubles neuro cognitifs non spécifiques d'un surdosage en anesthésiques. D'où l'importance d'établir des scores personnalisés de fragilité cérébrale per opératoire par l'EEG, en période stabilisée (EEG SEF₉₅ 8-13 Hz) qui pourraient prédire une mauvaise évolution cognitivo-comportementale post opératoire.

L'EEG frontal pourrait donc nous apporter une information sur la fragilité cérébrale et sur la propension à présenter un tracé de burst suppression lorsque la profondeur de l'anesthésie générale est jugée adéquate (SEF₉₅ 8-13 Hz) mais également sur le risque de présenter des troubles neuro cognitifs péri opératoires.

Depuis 1937 et la découverte des changements de l'électroencéphalogramme sous anesthésie générale par l'augmentation des doses d'éther (47), l'analyse des signaux de cet examen non invasif et peu coûteux au bloc opératoire ne cesse de se développer.

L'utilisation d'indices permettant de monitorer la profondeur de l'anesthésie (BIS en 1994 puis PSI) est maintenant largement répandue et permettrait de limiter les sous dosages (48) ainsi que les sur dosages en hypnotiques. Bien que controversé, éviter une anesthésie trop profonde grâce au neuro monitoring pourrait aider à réduire les déliriums post opératoires (16, 48).

Par une estimation de l'âge physiologique, reflet de la fragilité cognitive, l'activité de la bande alpha per opératoire semble être une bonne piste de recherche, particulièrement sous Propofol. Des études récentes révèlent que l'expression d'une faible puissance de la bande alpha pourrait être associée aux troubles neuro cognitifs péri opératoires (49-50).

Nous montrons dans notre étude qu'à travers le BP_{TIVA}, la faible puissance de la bande alpha au cours de l'anesthésie est associée à un tracé de burst suppression précoce et aux troubles neuro cognitifs péri opératoire, plus que l'âge chronologique. La forte corrélation de ce score au burst suppression et aux TNCPO permettrait de dépister une population de patients ayant une fragilité cognitive. Cette valeur objective pourrait donc être utilisée dans le cadre de travaux sur l'évolution des fonctions cognitives péri opératoire.

5.3. Rôle de l'anesthésiste dans la détection des troubles neuro cognitifs : stratifier pour mieux soigner

Notre prévalence de trouble neuro cognitifs pré opératoires (43%) dépistés par la MoCA est similaire avec ceux de la littérature si l'on considère une population âgée de chirurgie orthopédique. En effet dans les études épidémiologiques, la prévalence du déficit cognitif (ou MCI) est de 35 à 50% après 65 ans bien que ces estimations varient en fonction de l'âge, des définitions et des méthodes d'évaluation (51, 52, 53). Nous prenons en charge donc tous les jours, parfois sans le savoir, des patients ayant des troubles neuro cognitifs peu ou pas symptomatiques, potentiellement plus fragiles sur le plan cognitif que d'autres patients du même âge.

Un des défis des prochaines années pourrait être l'estimation de l'âge physiologique cérébral des patients pris en charge au bloc opératoire. En effet les complications cognitives post opératoires semblent aujourd'hui particulièrement liées à la fragilité cérébrale avant l'intervention chirurgicale (13-14-15).

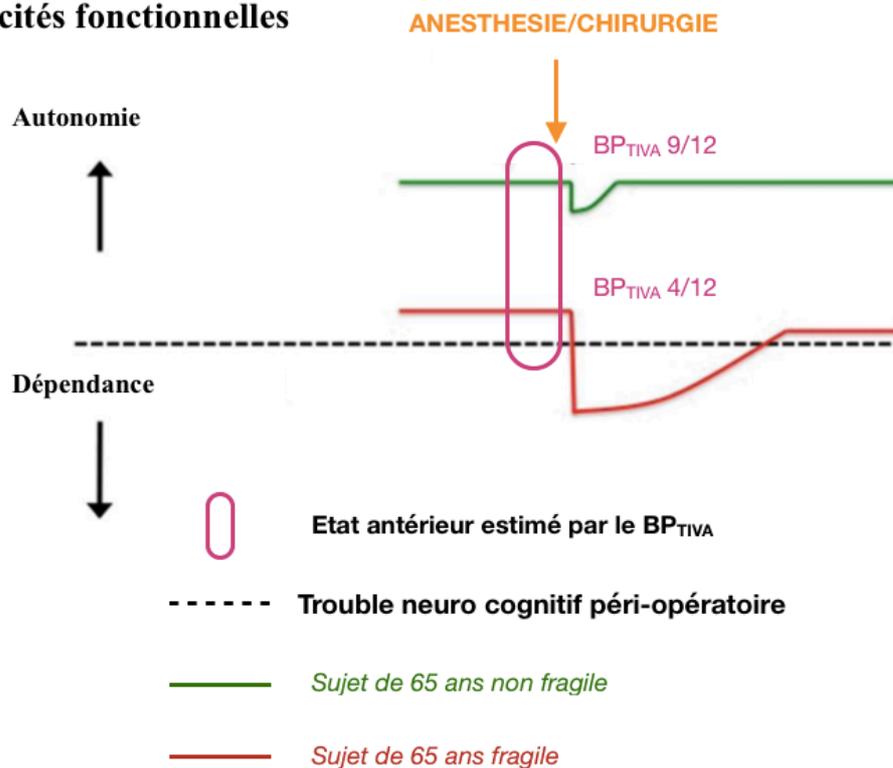
Les variations interindividuelles du vieillissement cérébral potentiellement détectées par certains tests neuro-psychologiques (MMS, MoCA) ou bio marqueurs (Sanguin, LCR, IRM, EEG) pourraient donc être utiles pour classifier les malades à risques ou non de complications cognitives.

Il est probable que la susceptibilité per opératoire au burst suppression et l'apparition de troubles neuro cognitifs post opératoires soient liées à un ensemble de facteurs per opératoires (anesthésie, chirurgie, inflammation, douleurs...) mais également et surtout pré opératoires (état cognitif, âge physiologique et fragilité cérébrale...).

Dans ce contexte, un EEG couplé aux doses d'hypnotiques utilisés (score BP_{TIVA}) pourrait être un bio marqueur simple à utiliser et objectif pour déterminer l'âge physiologique personnalisé des sujets anesthésiés. Il s'agirait en réalité d'un score couplant pharmacocinétique (par l'EEG) et pharmacodynamie (estimation de la concentration cérébrale en Propofol).

Au vu de ces résultats, nous serions en mesure de classer chaque sujet comme étant à risque ou non de développer des complications cognitives péri opératoires. Lors d'un état d'équilibre sous anesthésie générale sous Propofol nous pourrions estimer les capacités fonctionnelles cérébrales, propres au passé du patient (cf figure : état antérieur estimé par le BP_{TIVA}).

Capacités fonctionnelles



Sans tomber dans des considérations philosophiques déterministes excluant toutes capacités d'action des thérapeutes sur le devenir des patients et ne leur attribuant qu'un pouvoir de « distraction pendant que la nature les guérit » (Voltaire), il nous revient d'accepter ce qui ne dépend pas de nous, cette fameuse fragilité propre à certains patients.

Un score cognitif (BP_{TIVA}) déterminé au cours d'une anesthésie générale stable et équilibrée permettrait d'établir un risque et en conséquence, de recourir à une vigilance accrue dans la période péri opératoire.

Le défi ici serait donc de parvenir à des capacités de détection des patients chez qui une petite cause pourrait avoir de grandes conséquences. Ces patients « fragiles » nécessitent probablement des prises en charge spécifiques en terme de moyens, de structures et d'encadrement professionnel là où d'autres sujets pourraient bénéficier d'une prise en charge plus standardisée.

Si la sagesse d'Hippocrate nous rappelle que la priorité est de ne pas nuire, la médecine moderne nous apprend qu'à date de naissance équivalente, certains patients plus « fragiles » méritent une surveillance et une attention accrues. À nous de personnaliser la médecine et la prise en charge de nos patients.

5.4. BP_{TIVA} automatisé : vers une détection facilitée grâce à un score couplant pharmacocinétique (concentration cérébrale estimée en Propofol) et pharmacodynamique (action du Propofol sur l'EEG)

Aujourd'hui il n'existe pas encore d'algorithme capable de traiter la détection spécifique des marqueurs EEG per opératoires associés à des résultats neurologiques post opératoires défavorables. La troisième partie de cette thèse suggère des pistes potentielles. Grâce au logiciel Matlab développé dans ce travail, ce score combinant PBA automatisée et AIVOC semble intéressant dans un plus grand projet futur sur les troubles neuro cognitifs à court, moyen et long terme.

Ce score ne fait qu'utiliser et combiner des concepts de pharmacocinétique (PK) et de pharmacodynamie (PD). La concentration cérébrale estimée en Propofol (grâce au modèle de Schnider) a une action directe sur l'activité électrique corticale et particulièrement sur la gamme de fréquence alpha. Nous serions donc capables, et ce de manière automatisée, de relier pour chaque patient, un score PK/PD qui pourrait nous servir de bio marqueur cognitif entièrement non invasif.

5.5. Limites

Ce travail comprend aujourd'hui de nombreuses limites.

(1) Une des premières d'entre elles est la capacité à obtenir un état stable SEF 95 8-13 Hz au cours d'une anesthésie générale. Dans notre première cohorte, 23 patients n'obtenaient pas cette période stable ($23/90 = 26\%$). Dans la cohorte « automatisation », 55 patients n'ont pas eu de période 8-13 Hz détectée par le logiciel Matlab mis en place pour l'étude ($55/190 = 29\%$). Dans la cohorte cognitive, 4 patients seulement ne l'obtenaient pas ($4/60 = 7\%$). Cette différence de résultats est probablement due à une attention plus particulière des anesthésistes sur cette période. En effet, lors du recueil de la cohorte « cognitive », un(e) anesthésiste était même dédié(e) à l'obtention de cette période. Les constatations empiriques ont mis en évidence des difficultés bien plus importantes à obtenir une période stable chez les sujets âgés et fragiles. L'index thérapeutique chez ces patients semble étroit et leur EEG passe plus facilement d'un état de burst suppression à des activités corticales électriques de réveil. Le calcul de score à un état d'hypnose comparable est donc délicat chez les patients les plus fragiles et nécessite une vigilance accrue. Cela peut expliquer

également la crainte qu'ont certains anesthésistes à ne pas vouloir à tout prix éviter le tracé de burst suppression. Chez ces patients âgés et fragiles, la baisse des concentrations cérébrales estimées par le modèle de Schnider pour éliminer le tracé de burst suppression pourrait entraîner une baisse importante des doses de Propofol perfusé et donc alléger le niveau de sédation, ce qui pourrait entraîner un réveil du patient. Ce phénomène est également en faveur de l'hypothèse considérant le burst suppression comme un épiphénomène de fragilité cérébrale. De manière simplifiée, plus un patient est âgé, plus le burst suppression est synonyme de fragilité et plus il est jeune, plus il peut être assimilé à un tracé de surdosage. Ceci pourrait expliquer les difficultés de réalisation des anesthésies à boucles fermées (EEG relié à l'administration des médicaments) chez les patients âgés et fragiles.

(2) Concernant les évaluations des fonctions cognitives, nous l'avons dit, le seuil diagnostique idéal de l'échelle MoCA reste encore indéterminé, nous l'avons choisi inférieur à 25 pour se situer entre les 26 points traditionnellement admis et les 23 points qui peuvent émerger dans différentes études (26). Nous avons voulu réaliser une étude clinique et pratique permettant une détection et une prédiction des troubles cognitifs péri opératoires, c'est la raison pour laquelle, nos paramètres d'intérêts étaient l'évaluation cognitive pré opératoire et post opératoire lorsque cela était possible. Malheureusement, 8 patients sont sortis avant J1, ne permettant pas une évaluation post opératoire et 12 ont refusé la passation de la deuxième MoCA. Leur refus peut être expliqué par le stress de l'échec, en effet les patients refusant la deuxième passation avaient un score médian de MoCA à 22 points. Cela met en évidence les limites des échelles neuro psychologiques et nous permet d'insister sur l'importance d'avoir des outils, des scores plus objectifs (BPTIVA) qui ne mettent pas en difficulté le patient. Nous ne pouvons parler dans ce travail de trouble neuro cognitif post opératoire mais seulement de récupération neuro cognitive retardée car nous avons évalué l'évolution cognitive au deuxième jour post opératoire (24). Nous ne pouvons pas exclure que les troubles cognitifs révélés par la MoCA soient liés à des états d'anxiété en pré opératoire ou à des phénomènes douloureux en post opératoire mais cette limite est intégrée à toutes les évaluations cognitives par ce type d'échelle.

(3) Nous rappelons également dans les limites que l'ensemble de ce travail a été fait sous anesthésie générale par Propofol et qu'il n'est aujourd'hui pas possible d'extrapoler aux gaz halogénés. En revanche, la baisse de puissance du signal EEG sous halogéné au cours du

vieillesse a déjà été décrite (4) et la baisse des concentrations pour obtenir de profonds niveaux d'anesthésie est associée non seulement à l'âge mais également à la mortalité (54).

(4) Enfin il s'agit ici d'une étude observationnelle, mono centrique, avec un effectif réduit. La dernière partie de ce travail, portant sur l'automatisation de ce type de score de fragilité permettra un jour de s'affranchir de cette limite. L'accumulation des données de santé, leur classification et leur anonymisation dans des « data center » permettraient des analyses de données de grande ampleur. L'automatisation et la généralisation de ces scores de fragilité per opératoire mis en relation avec les caractéristiques et l'évolution des patients pourraient permettre, grâce à des modèles de « machine learning », de prédire des événements cliniques futurs et de déterminer les antécédents médicaux, chirurgicaux et psycho sociaux qui contribuent à ces prédictions (55). L'aide de la machine et celles de spécialistes mathématiques des modèles tant explicatifs que prédictifs paraissent aujourd'hui essentielles afin de nous rendre, un jour, moins ignorants sur la compréhension des causes qui déterminent un événement cognitif.

5.6. Relation EEG sous anesthésie et EEG de sommeil : futures directions

Nous avons également évoqué brièvement dans l'introduction les travaux déjà réalisés sur l'EEG de sommeil et le suivi des troubles neuro cognitifs. Nos EEG de bloc opératoire sous Propofol ont peut-être plus de points communs que l'on ne pense avec ce qu'il se passe au cours du sommeil physiologique. En particulier, les boucles cortico thalamo corticales semblent impliquées et dans les spindles du sommeil et dans la génération de la bande alpha frontale.

Deux idées peuvent émerger de ces concepts. La première, une mise en évidence de similarités en terme de puissance de signal EEG entre les spindles du sommeil et la bande alpha per opératoire. Dans un objectif purement théorique, objectiver des corrélations de puissance d'onde électrique corticale entre sommeil et anesthésie semble intéressant. La deuxième idée permettrait de faire preuve de plus de clairvoyance post opératoire. Ce projet permettrait de prévenir, d'anticiper sur le devenir cognitif de nos patients avant même l'anesthésie et la chirurgie. Si de telles associations étaient révélées entre bande alpha et spindle ou entre qualité du sommeil et temps de burst suppression per opératoire, un EEG de sommeil pourrait s'intégrer dans l'arsenal para

cliniques pré opératoire. Il permettrait une discussion plus éclairée sur les avantages et les risques d'une intervention fonctionnelle chez un patient âgé. Tel le score de Lee pour le risque cardio vasculaire, un risque neuro cognitif serait établi par un électroencéphalogramme de sommeil pré opératoire.

Nous n'aurons cessé de rappeler les exploitations potentielles de cet examen non invasif, peu coûteux et facile d'utilisation. Le regain d'activité récent pour l'EEG peut-il s'expliquer par son réel apport sur la prise en charge de nos patients, ou s'inscrit-t-il seulement dans un phénomène de mode, avec un caractère cyclique ? Le temps nous le dira.

6. Conclusion

Ce travail introduit un score cérébral couplant pharmacocinétique et pharmacodynamie, le BP_{TIVA} , permettant d'estimer la réponse électro-physiologique du cortex frontal à l'administration de Propofol au cours d'une anesthésie générale. Il est important ici de rappeler qu'il n'intègre pas l'âge chronologique dans son calcul mais qu'il lui est fortement corrélé. Son association avec le temps passé en burst suppression mais surtout avec les troubles cognitifs péri opératoires en fait un score de fragilité cérébrale.

Plus que pour guider la profondeur de l'anesthésie générale, l'EEG frontal couplé à la dose de produit anesthésiant pourrait donc être un outil de détection et de prédiction de la fragilité cérébrale. L'intégration de cet indice, son développement et son éventuel automatisation pourraient permettre de déterminer l'âge physiologique cérébral de tous les patients anesthésiés au bloc opératoire.

Postface

La grande majorité des anesthésies générales se déroulent aujourd'hui sans complications per opératoires. Pourtant, le stress généré par le duo anesthésie / chirurgie entraîne de façon significative, particulièrement chez le sujet âgé et fragile, des altérations minimales à sévères des fonctions vitales après l'intervention (rénale, pulmonaire, cardiaque, endocrinienne et neurologique).

Si l'on considère que l'anesthésiste et le chirurgien en charge du patient ont œuvré aux bons soins du patient durant le temps opératoire, pourquoi certains présentent des complications quand d'autres non ? Et si le passé, plus que la période froide et agressive du bloc opératoire, était déterminant sur le devenir post opératoire ?

Nous courrons après des paramètres per opératoires que nous pouvons contrôler afin d'expliquer l'évolution des patients. Comme si les quelques heures passées entre les mains du personnel des salles d'opérations étaient primordiales, que tout se jouait sur cette période. Comment ne pas considérer que les dés soient déjà jetés ?

Alors, on a analysé ces variations des constantes physiologiques *modifiables* (« ce qui dépend de nous »), la saturation pulsée en oxygène, la pression artérielle moyenne, la fréquence cardiaque, le burst suppression. Et puis, on conclut, avoir une pression trop basse, c'est mauvais, une fréquence cardiaque trop haute, c'est toxique, un tracé de burst suppression, c'est nocif...

Mais il paraît évident que les valeurs extrêmes de ces variables sont dangereuses pour les patients car elles ne sont pas physiologiques. Ainsi, nous savons aujourd'hui qu'une pression artérielle inférieure à un certain seuil tue par le cœur et par le rein, qu'il est préjudiciable d'avoir 120 à 140 de fréquence cardiaque ou 85 % de saturation en oxygène tout au long d'une intervention chirurgicale. Nous nous doutons également que présenter un tracé plat à l'EEG sur un surdosage massif en hypnotiques risque d'avoir des conséquences sur le cerveau (au-delà des perturbations du système cardiovasculaire liées à la vasoplégie en rapport, ce qui permet de rappeler la place centrale qu'occupe le cerveau sur les autres organes).

Mais quand la science et les progrès nous ont guidés à bien user de nos produits, à atteindre *l'équilibre*, à ne pas être excessif, à surveiller, à monitorer... « *Usus sed non abusus* », que reste-t-il pour nous aider à comprendre les évolutions péri opératoires de nos patients ?

Analyser l'état d'équilibre et se concentrer sur « l'homéostasie, cette stabilisation, ce réglage chez les organismes vivants des caractéristiques physiologiques » pourraient nous apporter

certaines réponses. L'état corporel sous anesthésie générale « stable » pourrait être une bonne condition pour évaluer une multitude de signaux physiologiques de nos patients endormis, des paramètres *non modifiables*, des signatures individuelles (« ce qui ne dépend pas de nous »). Malgré la perte de conscience et le coma apparent, rien n'est plus vivant que la phase d'entretien de l'anesthésie générale en cela que la vie se définit souvent comme « liée à des états entretenus, en dépit de la tendance à l'entropie croissante ».

La question de l'état d'équilibre a donc été centrale tout au long de notre recherche avec la détermination d'un score cérébral à l'état stable sous anesthésie (EEG SEF₉₅ 8-13 Hz).

Au cours de ce travail, une idée apparaît peu, uniquement dans la discussion mais de manière très brève car elle n'était pas dans les objectifs initiaux. La capacité à maintenir cet état d'équilibre, en l'occurrence ici, à maintenir un état EEG à SEF₉₅ 8-13 Hz. En effet, et cela doit être rappelé, l'obtention des périodes d'intérêts a demandé bien plus de minutie, de temps et d'adaptation thérapeutique chez le sujet âgé.

Un constat peut s'en dégager : plus un sujet est fragile, plus la stabilité est précaire et difficile. Nous tenons là potentiellement une nouvelle définition de la fragilité. Est fragile ce qui a trait à « la précarité, la vulnérabilité, la faiblesse et l'instabilité ». La notion d'index thérapeutique étroit prend ici tout son sens. Au cours de l'anesthésie générale, là où la pancarte de surveillance du sujet jeune ressemble à une mer calme et harmonieuse, celle du sujet âgé et fragile s'apparente plus à une mer houleuse et chaotique. Certains parlent même d'anesthésie alpine (« Alpine Anesthesia ») et vont jusqu'à supposer que ce sont ces variations qui sont responsables des troubles neuro cognitifs (56). C'est, selon moi, une hypothèse réductionniste du phénomène de fragilité. Ces variations de pression artérielle pourraient être en réalité un épiphénomène, un reflet des grandes difficultés à maintenir le sujet âgé à l'état d'équilibre. Les questions de causes et conséquences s'entrechoquent à nouveau. Cela nous rappelle notre discussion sur le tracé de burst suppression. L'étude ENGAGES échoue à changer la trajectoire des patients en diminuant le burst suppression par un monitoring EEG. En revanche, elle confirme toujours que plus l'on passe du temps en burst suppression, plus le risque de présenter des troubles cognitifs est important avec monitoring ou sans monitoring.

Finalement, même lorsque l'on surveille nos patients par l'EEG per opératoire, certains continuent à présenter des temps de suppression considérables car il est très difficile de les maintenir dans des périodes EEG SEF₉₅ 8-13 Hz. Très vite, leur activité corticale « bascule » dans l'état d'inactivation-activation cérébrale qu'est le burst suppression. Chez ces mêmes patients, une

tentative trop prononcée d'éviction de ce tracé pourrait entraîner des activations corticales à type de mémorisation per opératoire ou même de réveil sur table d'opération. Cette hypothèse expliquerait que certains articles retrouvent des critères cliniques positifs associés à la durée de burst suppression, sur la douleur et sur les troubles neuro cognitifs péri opératoires, résultats à contre pied de la tendance générale (57, 58).

Rechercher un état d'équilibre sous anesthésie générale et recueillir un ensemble de signaux pourraient donc permettre une exploration spécialisée, individualisée, organe par organe sans faire subir aux patients des examens invasifs conscients. D'autant plus qu'il s'agirait ici de signaux, d'ondes mécaniques et électromagnétiques per opératoires.

Si les sciences humaines sont décrites inexactes et sujettes à l'interprétation, l'analyse des radiations, des ondes mécaniques et électromagnétiques représentent une science plus dure, plus formelle, plus réelle. Le signal ne ment pas, il est objectif, présent et recueilli par des techniques en constante évolution là où l'*anamnèse* nécessite une réminiscence, un interrogatoire du patient pouvant être pris à défaut par la mémoire ou la mauvaise foi.

C'est en cela que nous proposons le concept de « **Consultation Médicale Endormi** », comme une médecine d'observation, de prévention et d'anticipation plus que d'action. Cette médecine est, par sa définition même, polyvalente puisqu'elle fait le lien entre l'art et la science, entre la subjectivité de l'homme et l'objectivité de la machine. Elle nous pousse aujourd'hui à travailler main dans la main avec des spécialistes en analyse du signal, en modèles mathématiques, en intelligence artificielle et en gestion de données, afin d'établir grâce aux intuitions des médecins et à la rigueur des mathématiciens, une médecine de meilleure qualité.

Remerciements

Une thèse de médecine ne s'écrit pas seul et cette dernière partie me permet de remercier toutes les personnes sans qui ce projet n'aurait pu être mené.

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse, Fabrice Vallée. Ton enseignement, porté sur l'incitation à la réflexion personnelle en transmettant des concepts plus que des certitudes, m'a très vite donné envie d'apprendre à tes côtés. C'est aussi auprès de toi, que j'ai approché une médecine d'observation, empirique, qui ne se contente pas de la théorie mais qui se vit : « le signal, observe le signal, pas le chiffre... ». Après les cours matinaux des salles d'opérations, tu m'as permis de rencontrer de nombreux spécialistes et de m'ouvrir à d'autres domaines de compétences afin de ne pas être seul face à la complexité de ces signaux. Merci.

Merci au Professeure Kubis pour m'avoir, très tôt, soutenu dans ma volonté de compréhension des signaux électriques corticaux.

Ce travail a été possible grâce à l'accompagnement permanent du meilleur spécialiste en modèles mathématiques appliqués à la médecine, Jérôme Cartailier. Merci.

Merci à Alexandre Gramfort et Denis Engemann, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'avoir été à l'origine de la collaboration Lariboisière - Saclay.

Cette collaboration fut renforcée grâce à la motivation de David Sabbagh. Ses compétences en matière d'intelligence artificielle m'ont permis d'approcher cette thématique d'avenir. Merci.

Je tiens également à remercier le Professeur Mebazaa et le Professeur Gayat, qui, au-delà de leur présence au sein du jury, ont fait preuve, dès le début de mon internat, d'une grande bienveillance et d'une écoute attentive régulière.

Merci au Professeure Paquet de m'avoir permis d'approcher l'évaluation des fonctions cognitives avec tant de disponibilités.

Un grand merci à Joaquim Mateo et à toute l'équipe du « temple », José, Charlotte, Jona, Cédric et Elsa pour ne citer qu'eux, pour avoir non seulement participé à ce projet d'évaluation des fonctions cognitives péri opératoire mais surtout pour l'ambiance qu'ils insufflent chaque jour dans les sous-sols de Lariboisière.

Bien sûr, merci maman, parce que l'on doit toujours remercier sa mère, mais aussi pour ta relecture attentive, ta patience et ta bienveillance dans ce processus de correction.

Un merci tout particulier à Maéva, Candice, Marion, Nicolas et Jérémy pour m'avoir tant diverti et libéré l'esprit lors de la rédaction cet été. Et puis, Clara, Simon, Boby, Maxime, Campic, Douney, Mathieu, John, Thierno, Victor et Vincent, vous avez su rester très présents malgré le

tumulte de nos vies de néo trentenaires. Pour cela, je ne vous le dirai probablement pas assez : merci.

Enfin, merci Célia, parce que tu me permets de mener de pair une vie privée passionnante et une vie professionnelle enrichissante. Mes dernières lignes te remercient également pour ta lecture attentive, tes corrections et tes réflexions.

Références

- (1) Rampil IJ, Flemming DC et al., Spectral edge frequency, a new correlate of anesthesia depth, *Anesthesio*. 1980
- (2) Archibald JE, Drazkowski JF. Clinical applications of compressed spectral analysis (CSA) in OR/ICU settings. *Am J EEG Technol* 1985
- (3) Absalom AR, Mason KP. Total intravenous anesthesia and target controlled infusions. Springer; 2017
- (4) Patrick L, Purdon PL, Aaron Sampson, Kara J. Pavone and Emery N. Brown, Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists Part I: Background and Basic Signatures, *Anesthesio*. 2015
- (5) Vijayan S, Kopell NJ et al. Thalamocortical Mechanisms for the Anteriorization of Alpha Rhythms during Propofol-Induced Unconsciousness, *The Journal of Neuroscience* 2013
- (6) Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, Zhou DW, Solt K, Brown EN, The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia, *BJA* 2015
- (7) Diedler J, Sykora M, Bast T, Poli S, Veltkamp R, Mellado P, Steiner T, Rupp A, Quantitative EEG correlates of low cerebral perfusion in severe stroke, *Neurocrit Care* 2009
- (8) Morimoto Y, Monden Y, Ohtake K, Sakabe T, Hagihira S, The detection of cerebral hypoperfusion with bis- pectral index monitoring during general anesthesia, *Anesth Analg*. 2005
- (9) Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW, Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality, *Crit Care Med* 2008
- (10) Wennervirta JE et al. Hypothermia-treated cardiac arrest patients with good neurological outcome differ early in quantitative variables of EEG suppression and epileptiform activity, *Crit Care Med*. 2009
- (11) Andresen JM, Girard TD, Pandharipande PP, Davidson MA, Ely EW, Watson PL, Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of postcoma delirium in mechanically ventilated ICU patients, *Crit Care Med*. 2014

- (12) Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS, Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium, *Anesth Analg*. 2016
- (13) Culley DJ et al. Poor Performance on a Preoperative Cognitive Screening Test Predicts Postoperative Complications in Older Orthopedic Surgical Patients, *Anesthesio*. 2017
- (14) Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, Hanson AC, Schroeder DR, Warner DO, Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment, *Br J Anaesth*. 2017
- (15) Brown CH 4th, Max L, LaFlam A, Kirk L, Gross A, Arora R, Neufeld K, Hogue CW, Walston J, Pustavoitau A, The Association Between Preoperative Frailty and Postoperative Delirium After Cardiac Surgery, *Anesth Analg*. 2016
- (16) Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, Kronzer A, et al. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA* 2019
- (17) Kinsella et al. Global Aging: The challenge of success 2005
- (18) Inouye et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes ? *J Gen Intern Med* 1998, Cole et al. Delirium in elderly patients *AJGP* 2004
- (19) Sprung et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment, *BJA* 2017
- (20) Inouye et al. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med* 1999
- (21) Department of Health and Human services 2004 CMS statistics
- (22) Evered et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery, *Anesthesio*. 2016
- (23) Culley et al. Dementia after Cardiac Surgery: is the procedure or the patient ? *Anesthesio*. 2016
- (24) Evered et al. Recommendations for the Nomenclature of cognitive change associated with anesthesia and surgery, *Anesthesio*. 2018
- (25) Freitas et al. Montreal Cognitive Assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease, *Alzheimer Dis Assoc Disor* 2013
- (26) Luis CA et al. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US, *Int J Geriatric Psych* 2009

- (27) Brown et al. General Anesthesia, Sleep and coma, NEJM 2010
- (28) Akeju et al. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distincts from sleep, Curr Op in Neurobiology, 2017
- (29) Clawson et al. Form and function of sleep spindles across the lifespan, Neural Plasticity 2016
- (30) Sun et al. Brain age from the electroencephalogram of sleep, Neurobio of Aging, 2019
- (31) Mander B, Winer J, Walker P, Sleep and human aging Neuron 2017
- (32) Gorgoni M, Lauri G, Truglia I, De Gennaro L, Parietal fast sleep density decrease in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment, Neural Plasticity 2016
- (33) Beard et al. Global population aging: peril or promise, Geneva: World Economic Forum 2011
- (34) Fried et al. Frailty in older adults: evidence for a genotype JGABSMS 2001
- (35) Song et al. Prevalence and 10 year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation JAGS 2010
- (36) Walston et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology JAGS2006
- (37) Eeles et al. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients, Age Aging, 2012
- (38) Clegg et al., Frailty in elderly people, Lancet 2014
- (39) Ferrucci et al. Biomarkers of frailty in older persons J Endoc Invest 2002
- (40) Taffett et al. Geriatric Medicine an evidence based approach, 2003
- (41) Robertson et al., Cognitive function in the prefrailty and frailty syndrome. JAGS 2014
- (42) Kelaiditi et al., Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. J. Nutri. Health Aging, 2013
- (43) Clergue F, Auroy Y, Pequignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxe- naire MC. French survey of anesthesia in 1996. Anesthesiology 1999
- (44) Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology. 1998
- (45) Kazama T, Ikeda K, Morita K, Kikura M, Doi M, Ikeda T, et al. Comparison of the effect-site k(eO)s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. Anesthesiology. 1999

- (46) Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T; CODA Trial Group, BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline, *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013
- (47) Gibbs FA et al. Effects on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med.* 1937
- (48) Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT, Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial, *Lancet* 2004
- (49) Kreuzer M, EEG based monitoring of General Anesthesia: Taking the Next Steps, *Front Comput Neurosci.* 2017
- (50) Charles M. Giattino et al. Intraoperative Frontal Alpha-Band Power Correlates with Preoperative Neurocognitive Function in Older Adults, *Front Syst Neurosci.* 2017
- (51) Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011
- (52) Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008
- (53) Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012
- (54) Sessler DI et al., Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia, *Anesthesio* 2012
- (55) Cohen et al., Big Data, Big tech and protecting patient privacy, *JAMA* 2019
- (56) Devinney et al., Climbing the delirium mountain: is alpine anaesthesia the perioperative cause? *BJA* 2015
- (57) Deiner et al. Can intraoperative processed EEG predict postoperative cognitive dysfunction in the elderly? *Clinical Therapeutics* 2015
- (58) Faiz et al. An investigation into the effect of depth of anesthesia on postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy surgery: a double blind clinical trial, *Journal of pain research* 2017

Annexe

Touchard C., Cartailier J., Levé C., Kubis N., Mateo J., Gayat E., Mebazaa A., Vallée F., EEG under Propofol, a marker of cerebral fragility, Clinical Neurophysiology, 2019



EEG power spectral density under Propofol and its association with burst suppression, a marker of cerebral fragility



Cyril Touchard^{a,*,1}, Jérôme Cartiailler^{b,1}, Charlotte Levé^a, Pierre Parutto^b, Cédric Buxin^a, Lucas Garnot^b, Joaquim Matéo^a, Nathalie Kubis^c, Alexandre Mebazaa^{a,d}, Etienne Gayat^{a,d}, Fabrice Vallée^{a,d,e}

^a Department of Anesthesiology and Intensive Care, Lariboisière – Saint Louis Hospitals, Paris, France

^b Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure, Paris, France

^c Department of Clinical Physiology, Lariboisière – Saint Louis Hospitals, Paris, France

^d Inserm, UMR-S-942, Paris Diderot University, Paris, France

^e MEDISIM, Inria Paris-Saclay, Palaiseau, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 5 May 2019

Available online 28 May 2019

Keywords:

Brain age

Burst-suppressions

Cerebral fragility

EEG

General anesthesia

Propofol

SEF₉₅

HIGHLIGHTS

- We designed a score (BP_{TIVA}) assessing cerebral fragility using EEG and Propofol infused doses.
- At a same anesthetic depth, BP_{TIVA} score distinguishes between fragile and normal patients.
- The present score is better associated to burst-suppression than the age variable.

ABSTRACT

Objective: Under General Anesthesia (GA), age and Burst Suppression (BS) are associated with cognitive postoperative complications, yet how these parameters are related to per-operative EEG and hypnotic doses is unclear. In this prospective study, we address this question comparing age and BS occurrences with a new score (BP_{TIVA}) based on Propofol doses, EEG and alpha-band power spectral densities, evaluated for SEF₉₅ = 8–13 Hz.

Methods: 59 patients (55 [34–67] yr, 67% female) undergoing neuroradiology or orthopedic surgery were included. Total IntraVenous Anesthesia was used for Propofol and analgesics infusion. Cerebral activity was monitored from a frontal electrodes montage EEG.

Results: BP_{TIVA} was inversely correlated with age (Pearson $r = -0.78$, $p < 0.001$), and was significantly lower ($p < 0.001$) when BS occurred during the GA first minutes (induction). Additionally, the age-free BP_{TIVA} score was better associated with BS at induction than age (AUC = 0.94 versus 0.82, $p < 0.05$).

Conclusion: We designed BP_{TIVA} score based on hypnotics and EEG. It was correlated with age yet was better associated to BS occurring during GA induction, the latter being a cerebral fragility sign.

Significance: This advocate for an approach based on evaluating the cerebral physiological age (« brain age ») to predict postoperative cognitive evolution.

© 2019 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The ElectroEncephaloGraphy (EEG) is an almost century old non-invasive method deployed for electrophysiological cortical

Abbreviations: BIS, Bispectral Index; BS, Burst Suppression; sGA, General Anesthesia; POD, Post-Operative Delirium; PSI, Patient State Index; SEF, Spectral Edge Frequency; TCI, Target Controlled Infusion; TIVA, Total IntraVenous Anesthesia.

* Corresponding author.

E-mail address: cyriltouchard@hotmail.fr (C. Touchard).

¹ Equally contributing authors.

activity investigations. In the forties, it was proposed in the operating room to monitor the depth of anesthesia (Gibbs et al., 1937). Normal brain activity for a healthy and awake subject consists in either the beta ([14–25]Hz) or gamma (>25 Hz) band frequency to alpha-band frequency ([8–13]Hz) when relaxed with closed eyes. These fast oscillations (>8 Hz) possesses a small amplitude reflecting the cortical unsynchronized activity. In contrast, under General Anesthesia (GA), cortical neurons are not involved any more in information processing but are directly driven by a slow and a rhythmic thalamic input. Generally speaking, GA is characterized by an overall reduced neuronal activity and

dominant slow waves in the delta band frequency (<4 Hz), caused mainly by a GABA-A mediated inhibition of brain stem arousal nuclei inputs combined with boosted cortical inhibitory post-synaptic currents (Akeju and Brown, 2017).

In the operating room, the state of GA is monitored through EEG-based neuro-monitoring. EEG quickly became a common tool to monitor the level of awareness and track loss of consciousness, due to its simplicity to setup, low cost and capacity to provide in real-time information about the brain state. An important index extracted from the EEG signal is the Spectral Edge Frequency (SEF₉₅), that has been proposed to evaluate changes in brain states and corresponds to the frequency threshold below which 95% of the signal total power is contained (Rampil et al., 1980). One of the consequences of GA being to reduce the amount of fast wave in EEG signals, the SEF₉₅ index is thus a way to roughly estimate the depth of anesthesia. Indeed, Archibald and Drazkowski (1985) first proposed a classification of anesthesia in 3 stages based on the SEF₉₅ levels: light (SEF > 15 Hz), moderate (SEF in [8, 13 Hz]) and deep (SEF < 7 Hz) (Archibald and Drazkowski, 1985) suggesting that a stable state of anesthesia hypnosis for surgery is achieved for a SEF₉₅ between 8 and 13 Hz (SEF₉₅ = 8–13 Hz). We can note that depth of anesthesia indices, including the Bispectral Index (BIS) and the Patient State Index (PSI), widely used in operating rooms, are calculated using the SEF₉₅ value.

The extension of EEG monitoring under anesthesia has improved considerably since 1985, reducing at the same time remarkably patients' morbidity. Recently, a lot of effort has been put into studying the intra-operative burst suppression (BS) EEG pattern, characterized by alternating periods of electrical suppressions and periods of polyrhythmic waves of high amplitude (Purdon et al., 2015a, 2015b). It has mainly been reported in patients under deep anesthesia conditions, but BS is also usual in conditions that globally affect brain such as hypothermia and diffuse and severe lesions whatever the etiology (Urrego et al., 2014). BS under GA has been described as an independent risk factor of Postoperative Delirium (POD) (Fritz et al., 2016) which is associated with a long term cognitive decline (Saczynski et al., 2012; Inouye et al., 2016) and with increased morbidity and healthcare costs (Marcantonio, 2017). It is unclear whether intra-operative BS causes POD or merely reflects susceptibility to POD. Thus BS occurrences during EEG monitoring could be viewed as a marker of cerebral fragility in response to a standardized anesthesia, all the more, BS is more frequent in the elderly (Purdon et al., 2015a, 2015b; Besch et al., 2011).

A detailed reading of the quantitative EEG (qEEG) under GA has been recently described depending both on the specific drug used and patients' age. Indeed, GA induced with the hypnotic Propofol (2,6 di-isopropylphenol), a GABAergic receptor agonist used in Total Intra Venous Anesthesia (TIVA), is characterized by a salient alpha-band measured on frontal derivations (Purdon et al., 2015a, 2015b). However, the elderly attenuates these EEG characteristics, which might be the results of a change in thalamic-cortical function and decreased neuronal excitability (Purdon et al., 2015a, 2015b). Indeed, a decrease in signal power in all frequency ranges and more pronounced in the alpha frequency band is clearly found in all subjects over 70 years (Purdon et al., 2015a, 2015b). Young and elderly patients may reach a stable SEF₉₅ between 8 and 13 Hz state allowing surgery, but with completely different signal power, especially in the alpha band.

In this study, we proposed a new score named Brain Power spectral density under Propofol-induced Total Intra Venous Anesthesia (BP_{TIVA}), for assessing the fragility of a patient under GA and based on the SEF₉₅ = 8–13 Hz period, weighted by the amount of Propofol administered. The hypothesis was that this score would be associated with two criteria of cerebral fragility recognized in the literature: age and burst suppression. Cerebral fragility refers

to the risk of developing cognitive dysfunction within the postoperative period. The present paper is organized as follows: first, we have calculated the BP_{TIVA} score for populations of different ages based on the recorded total brain power spectral density (P_T), alpha band power spectral density (P_α) and the amount of Propofol (μg/ml) administered during an SEF₉₅ = 8–13 Hz period. Then, we analyzed the relationship between the BP_{TIVA} score and BS occurrence at induction (the first 20 min following the initiation of TIVA) using a logistic regression model.

2. Methods

2.1. Ethics statement

This study was approved by the Institutional Review Board of the Société de Réanimation de Langue Française (CE SRLF 11-356). Exclusion criteria were age <18 years and an emergency procedure. In agreement with the ethics committee for this non-interventional study an information letter was given, and an oral agreement was obtained from each patient before anesthesia. We have obtained a Clinical Trial registration with the following numbers NCT03876379.

2.2. Patients

Between September 2017 and May 2018, patients eligible for interventional neuroradiology or orthopedic surgery performed under GA were selected to participate in this prospective, observational, single-center, routine care study. Patients were included if they received, for a non-urgent scheduled procedure, a Propofol-based TIVA according to the Schnider model (Absalom and Mason, 2017) combined with a morphine derivative. Minor patients, pregnant women and patients who refused to provide informed consent were excluded from the study. Patients with a Body Mass Index (BMI) > 35 kg/m² for whom the Schnider model is not validated were also excluded. Patient demographics were collected during the anesthesia consultation.

2.3. Anesthesia procedure

Standard monitoring (Pulse Oxygen Saturation: SpO₂, Heart Rate: HR, Systolic, Diastolic and Mean Arterial Blood Pressure: SBP, DBP, MAP, Temperature, End tidal CO₂: EtCO₂) and electroencephalogram monitoring by the Masimo Sedline monitor (SEF₉₅, Patient State Index: PSI and BS) were recorded.

General anesthesia was then induced in a standardized manner with a morphine followed by intravenous administration of Propofol according to two separate protocols:

- For neuroradiology patients, remifentanyl (Ultiva[®]) was used as the morphine and the Target Controlled Infusion (TCI) concentration ranged from 5 to 6 ng/ml (depending on the Minto model) until oro-tracheal intubation and then decreased for maintenance to 3–3.5 ng/ml depending on the anesthesiologist's decisions in the operating room.
- For patients included in orthopedic-surgery, the morphine used was sufentanyl (Sufenta[®]) in iterative administration (bolus between 0.2 and 0.3 μg/kg).

Propofol brain TCI was started at 5 μg/ml according to the Schnider model until oro-tracheal intubation for both protocols, yet the anesthesiologist had the possibility to adapt the Propofol concentration at any time. All patients were intubated after curarization by Atracrium (atracurium besilate, 0.5 mg/kg) and mechanically ventilated with a tidal volume of 6–8 ml/kg and a

respiratory rate adapted to obtain an EtCO₂ between 35 and 38 mmHg. Based on our institution's standard care protocol with the following objectives: PSI between 25 and 40 avoiding as much as possible BS times and MAP > 70 mmHg or 80% of the reference, the administration of fluids, vasoconstrictors and level of sedation was left to the discretion of the anesthesiologist in charge of the patient.

2.4. Per operative EEG collection and data analysis

EEG data were collected from frontal electrodes (Fp1, Fp2, F7, F8), using the Sedline brain function monitor (Masimo Corporation, Irvine, California, USA). Frontal EEG monitoring is both easy to install and routinely used in GA monitoring, besides it captures most of the alpha-band frequency resulting from a Propofol-induced TIVA. Per-operative data such as Patient State Index (PSI), BS and SEF₉₅ were collected prospectively using Masimo Instrument Configuration Tool (MICT) software. Raw EEG traces were extracted and analyzed quantitatively using a windowed Fourier transformation embedded in the software EDF browser (experimental viewer and available under GPL version 3 license). The per-operative EEG signal was discarded for electrodes with impedance greater than 5 kΩ. The EEG power spectral density was systematically computed only from the electrode Fp2 arbitrarily chosen in order to simplify the single electrode analysis. Unit of total power of both EEG signal (P_T) and the alpha band (P_α) were expressed in $\mu V^2/Hz$.

Artifacts were limited by patients sedation and curarization (no eye movements or myogram events), possible other type of artifacts were monitored and avoided by an anesthetist trained in reading EEG. To detect regions of iso-electrical suppressions, associated to BS patterns, we built a custom Matlab 2018a threshold detection algorithm where we used the EEG signal collected from the two electrodes Fp1 and Fp2. We averaged the two signals and search for regions characterized by a low signal amplitude in the range of [-10; 10] μV and lasting at least one second (Pilge et al., 2014).

The detection of BS was validated by the eye, for each patient, by an electro-physiologist trained in EEG reading. Concentrations of all drugs administered during general anesthesia were recorded. We were therefore able to determine the maximal concentration of Propofol used for anesthetic induction and the average concentration of Propofol over the rest of the anesthesia.

2.5. Study protocol

We identified three specific periods during general anesthesia that we defined as follows:

1. **Induction Period:** The GA induction period is defined here as the first 20 min following the initiation of Propofol infusion. The presence or not of a suppression period at induction has been detected during this period.
2. **SEF₉₅ = 8–13 Hz or Hypnotic Period:** The Hypnotic period is characterized by a period where the SEF 95 ranged between 8 and 13 Hz for at least 5 min, with neither artefacts nor BS. Such period is screened after the induction period and before the surgical incision, besides, we included two additional criteria: first Propofol TCI had to be constant for at least 10 min, secondly, hemodynamic had to be stabilized such that the Mean Arterial Pressure (MAP) is greater than 70 mmHg (3–4).
3. **Total Anesthesia Period:** This period represents the total time spent under general anesthesia, including the induction period. The suppression time in seconds has been determined during this period.

2.6. BP_{TIVA} score: Brain power spectral density under total intra venous anesthesia (TIVA) by Propofol

As previously described, for SEF₉₅ = 8–13 Hz periods, the brain total power spectral density (P_T), alpha band power spectral density (P_α) and the Propofol TCI ($\mu g/ml$) used could vary from one patient to another. To account for such variability, we have designed a multi-parametric score combining these three parameters. The value and rating scales were arbitrarily chosen by the authors (CT and FV) based on their personal experiences and the available data in the literature (Purdon et al., 2015a, 2015b). Table 1 summarizes conversion of parameters into points, then BP_{TIVA} score was defined as the sum of the three scale values. We can remark that patients with similar SEF₉₅ = 8–13 Hz periods, can have a score going from 3 to 12 (from low brain power with low dose of Propofol to high brain power with high dose of Propofol).

2.7. Statistical analysis

The significance level used in this study was $\alpha = 0.05$. The values was expressed in percentage for qualitative variables and median (Inter-Quartile Range: [IQR]) for quantitative variables. All parameters were recorded and BP_{TIVA} score was calculated on the entire population, and also according to the following age ranges: 18–40; 40–65 and >65 years. Then the population was split in two groups according to the median value of BP_{TIVA} score and compared using non-parametric Kruskal-Wallis and Man-Whitney tests for quantitative data, while qualitative variable were analyzed based on the Fisher's test. Research on the correlation between age and BP_{TIVA} score was carried out by Pearson's test. Due to the higher risk of BS during the induction period (transition from awake to anesthetized state over a short period of time requiring a bolus of Propofol) but also because of the ease of standardization of this period, BP_{TIVA} at SEF₉₅ = 8–13 Hz has been compared to the presence of BS at induction. Then analysis was also performed according to the occurrence of BS during induction of anesthesia. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were constructed from univariate logistic regressions to test whether BP_{TIVA} score could predict BS occurrence during GA induction and maintenance periods. For each univariate regression, we provided Odd Ratios (OR) given with a 95% Confidence Interval (CI) and Areas Under Curves (AUC) for the ROC curves.

3. Results

3.1. Patients

Ninety patients were selected from September 2017 to May 2018. Five patients were excluded from the analysis due to poor per-operative EEG signal quality. Three patients were excluded because of per-operative ketamine administration, an NMDA antagonizing drug that strongly changes the EEG signal and thus our analysis. A total of 82 per-operative EEGs were analyzed, among which, only 59 (72%) had a SEF₉₅ = 8–13 Hz period, Fig. 1. Indeed, 23 patients (28%) never achieved a stable period of SEF₉₅ = 8–13 Hz as previously defined after intubation and before surgical incision. Those 23 patients are presented in the Supplementary Appendix.

The median age of the 59 patients was 55 [34–67], where 37 (63%) were women. Patients included had a procedure in neuroradiology 42 (71%) and orthopedic 17 (29%) (Table 2). 24 patients (41%) had at least one cardiovascular risk factor and 30 (51%) had chronic neurological disease (intracranial hypertension, asymptomatic cerebral aneurysms, migraines or epilepsy) without sensorimotor or cognitive impairment. Five patients (8%) had

Table 1
Point scales for P_T , P_α and Propofol concentration during $SEF_{95} = 8-13$ Hz period.

Score	1	2	3	4	5
Propofol _{TCI} ($\mu\text{g/ml}$)	<2.5	2.5–3.5	≥ 3.5		
P_T ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$)	<800	800–1500	1500–3000	>3000	
P_α ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$)	<100	100–200	200–300	300–400	>400

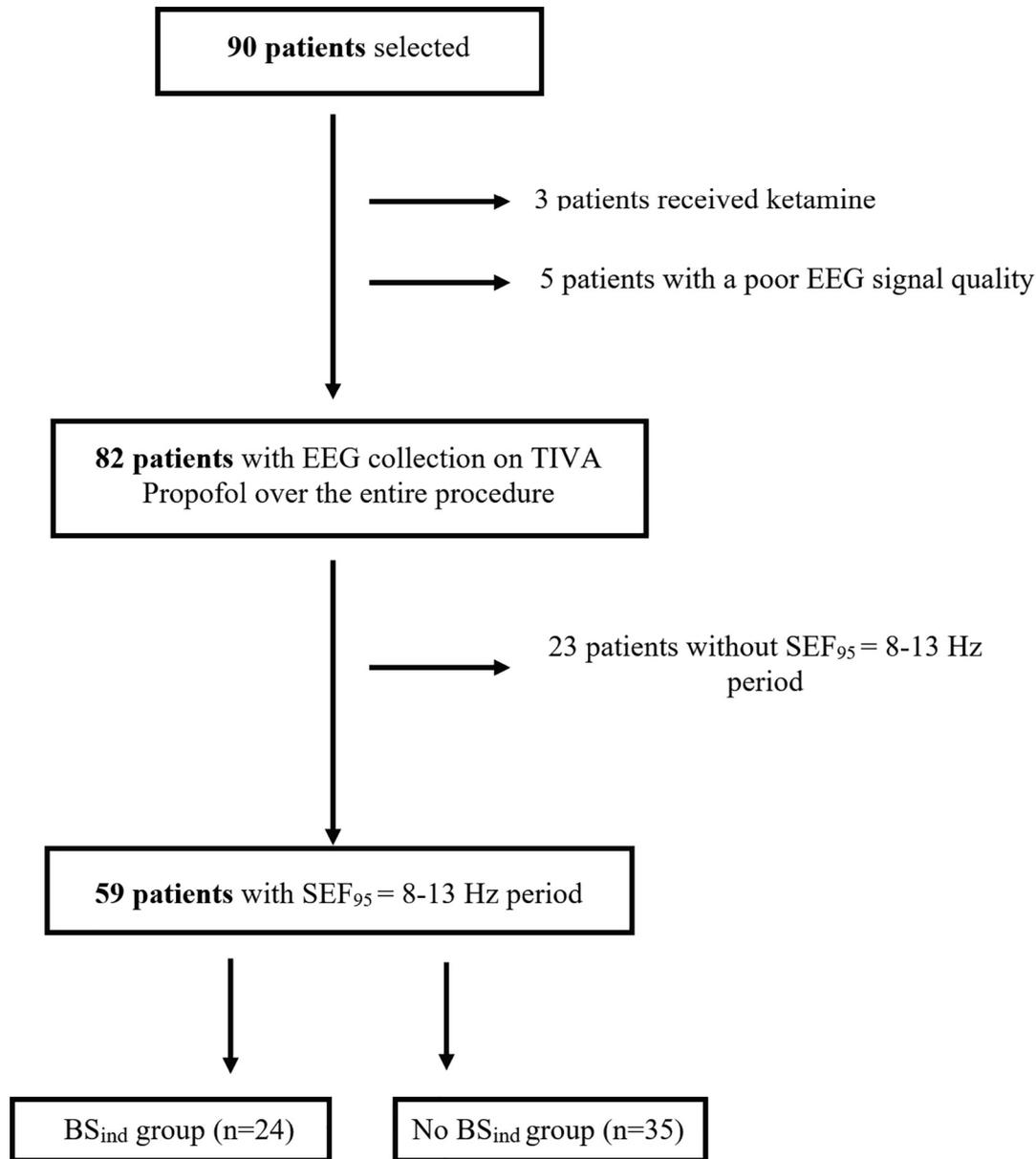


Fig. 1. Patient flow chart for BP_{TIVA} score design.

known pre-operative cognitive dysfunction. The median intervention time was 157 min [120–200].

3.2. BP_{TIVA} during $SEF_{95} = 8-13$ Hz periods

We were interested in describing the range in BP_{TIVA} score among our patient population ($n = 59$). We recall that BP_{TIVA} is computed using point scales based on the Propofol Target Controlled Infusion (TCI), the EEG total power (P_T), and alpha-band

power (P_α) (see Section 2). During the 5-min period used to calculate BP_{TIVA} , the median SEF_{95} of patients was 12 Hz [11.7–12.2] corresponding to a median PSI of 30 [29–32]. Among the 59 patients during $SEF_{95} = 8-13$ Hz period, Propofol TCI was 3.5 $\mu\text{g/ml}$ [3–3.8], P_T median was 1300 $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ [980–2700] and P_α median was 200 $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ [110–380] (Table 2). In accordance with the quotation table (Table 1) this gives a median BP_{TIVA} of 8 [6–10] in the overall population. When the population is separated according to this median (Lo- BP_{TIVA} group and Hi- BP_{TIVA} group), we found

Table 2
Characteristics of population.

Number of subjects	All (n = 59)	Age group 1 18–40 (n = 18)	Age group 2 40–65 (n = 20)	Age group 3 >65 (n = 21)	p
Age, median (range)	55 (34–67)	28.5 (21.75–34)	53 (46.25–60)	68 (66.5–74)	
Sexe (male), n (%)	22 (37%)	6 (33%)	9 (45%)	7 (33%)	
MAP baseline (mmHg)	95 (80–105)	85 (80–90)	97.5 (86.25–107.5)	100 (82.5–107.5)	
<i>Intervention n (%)</i>					
Neuroradiology	42 (71%)	17 (94%)	16 (80%)	9 (43%)	
Orthopedic surgery	17 (29%)	1 (6%)	4 (20%)	12 (57%)	
<i>Comorbidity n (%)</i>					
Cardiovascular risk	24 (41%)	5 (28%)	5 (25%)	14 (67%)	
with High Blood Pressure	14 (24%)	0 (0%)	5 (25%)	9 (43%)	
Neurology history	30 (51%)	11 (61%)	11 (55%)	8 (38%)	
Pre-op. cognitive dysfunction	5 (8%)	0 (0%)	1 (5%)	4 (19%)	
<i>Induction</i>					
Burst suppression	24 (41%)	1 (6%)	8 (40%)	15 (71%)	
Propofol concentration (µg/ml)	5 (5–5.375)	5 (5–6.75)	5 (5–5.875)	5 (5–5)	0.0014
Delta MAP (MAP :baseline-lowest)	27.5 (20–35)	20 (15–25)	25 (20–33.75)	35 (30–42.5)	
<i>Maintenance (SEF₉₅ = 8–13 Hz)</i>					
Propofol concentration (µg/ml), median (range)	3.5 (3–3.8)	4 (3.5–4)	3.5 (3–3.575)	3 (2.8–3.5)	<0.001
MAP	80 (70–80)	75 (70–80)	80 (71.25–85)	80 (75–80)	0.12
PSI	30 (29–32)	30 (29–33)	30 (28–31)	31 (30–32)	0.14
SEF 95 (Hz)	12 (11.7–12.2)	11.9 (11.6–12.2)	11.8 (11.6–12.1)	12 (11.9–12.3)	
Total power (µV ² /Hz)	1300 (980–2700)	2600 (1825–3950)	1300 (987.5–2650)	980 (570–1350)	<0.001
Alpha band power (µV ² /Hz)	200 (110–380)	462.5 (296.25–587.5)	165 (120–350)	110 (47.5–192.5)	<0.001
BP _{TIVA} , median (range)	8 (6–10)	11 (9–12)	8 (6–9.75)	6 (4–7)	<0.001
<i>Total intervention</i>					
Intervention time (min)	157 (120–200)	162 (133–236,45)	171 (120–194)	129 (104–244)	0.51
Suppression time (s)	10.5 (0–170.5)	0 (0–5.25)	44 (5.5–153)	149 (5.5–319)	≤0.001

that patients in lo-BP_{TIVA} group were older, had more cardiovascular risk factors and more frequent preoperative cognitive dysfunction (Table 3).

A higher percentage of patients in lo-BP_{TIVA} group had at least one event of BS during the induction phase of general anesthesia (81% of them had BS during the induction period versus 8% in those with high BP_{TIVA}). Total per-operative suppression duration were significantly longer in lo-BP_{TIVA} group (103 vs 5 s, $p = 0.005$) while they had in average significantly lower Propofol TCI (3.1 vs 3.9 µg/ml, $p < 0.0001$) (Table 3). To conclude, a low BP_{TIVA} score appears to be associated with several factors linked to cerebral fragility.

3.3. Relationship between BP_{TIVA} and age

We investigate relationship between BP_{TIVA} score and patient's age, which is of particular interest since the age is not included

in the score estimation. We decided to subdivide our dataset of 59 patients into three groups based on age ranges. Among the 59 patients, 18 were in the range [18, 40] years, 20 in the age group [40, 65] years and 21 were >65 years old. We took care to maintain a SEF₉₅ values identical for all age subgroups during the SEF₉₅ = 8–13 Hz period (where the BP_{TIVA} score was estimated). Such uniform state of hypnosis was achieved by administering to the younger population significantly higher Propofol doses compared to the elderly (4 µg/ml [3.5–4] versus 3 µg/ml [2.8–3.5], $p < 0.001$ respectively). We found that young patients had a significantly higher P_T and P_α compared to older subjects (2600 vs 980 and 463 vs 110 µV²/Hz, $p < 0.001$ respectively). Consequently, the BP_{TIVA} score was significantly higher among young subjects compared to elderly ones (11 [9–12] versus 6 [4–7] $p < 0.001$, respectively, see Table 2). In particular, we obtained a negative correlation between the BP_{TIVA} score and age (Pearson $r = -0.78$, $p < 0.001$)

Table 3
Characteristics of population according to BP_{TIVA}.

Number of subjects	lo-BP _{TIVA} (n = 26)	hi-BP _{TIVA} (n = 33)	p
Age, median (IQR)	66.5 (60–73.25)	36 (28–53)	<0.001
Sexe, male n (%)	11 (42%)	11 (33%)	
<i>Comorbidity</i>			
Cardiovascular risk, n (%)	15 (58%)	9 (27%)	0.032
High blood pressure, n (%)	13 (50%)	2 (6%)	<0.001
Neurology history, n (%)	11 (42%)	19 (58%)	
Stroke, n (%)	4 (15%)	1 (3%)	
Pre-op. cognitive dysfunction, n (%)	5 (19%)	0 (0%)	0.013
<i>Induction</i>			
Patient with burst suppression n (%)	21 (81%)	3 (9%)	<0.001
Propofol TCI (µg/ml)	5 (5–5)	5 (5–6)	<0.001
<i>Maintenance (SEF₉₅ = 8–13 Hz)</i>			
MAP (mmHg)	80 (75–81.25)	80 (70–80)	0.36
PSI	30.5 (29.5–32)	30 (28–32)	0.39
SEF 95 (Hz)	12 (11.8–12.125)	12.2 (11.8–12.6)	0.13
Propofol TCI (µg/ml) (range)	3 (2.8–3.375)	3.75 (3.5–4)	<0.001
Total power (µV ² /Hz)	965 (577.5–1200)	2400 (1550–3300)	<0.001
Alpha band power (µV ² /Hz)	105 (57.5–138.5)	340 (235–515)	<0.001
<i>Total intervention</i>			
Intervention time (min)	150 (119–210)	162 (117–198)	0.85
Propofol concentration mean (µg/ml) (range)	3.1 (2.9–3.4)	3.9 (3.57–4.1)	<0.001
Suppression time (s)	102.5 (5–338)	5 (0–64)	0.005

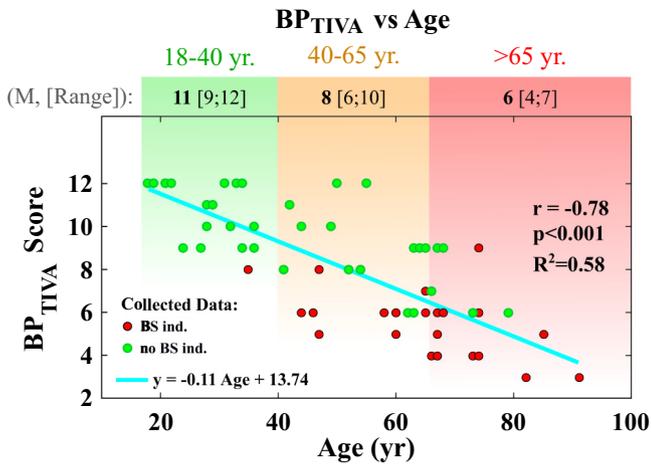


Fig. 2. Correlation between BP_{TIVA} and age for identical SEF 95 and PSI. There is a strongly negative correlation between chronological age and BP_{TIVA} (Pearson = -0.78). Interestingly, there is a wide variation in the BP_{TIVA} score for the 40–65 age group. The red dots represent patients who have had BS at induction and their BP_{TIVA} score appears to be lower than the age group standard (40–65 years). Conversely, the green dots represent patients who did not have an induction BS and their overall BP_{TIVA} is higher. BP_{TIVA} therefore seems to provide additional information and is not only strictly correlated to chronological age, especially in middle-aged patients. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

characterized by a linear relationship where the decreasing slope was -0.11 points/year ($R^2 = 0.58$, Fig. 2). Interestingly, it is shown in Fig. 3a–d four examples of spectrograms computed during $SEF_{95} = 8\text{--}13$ Hz for two young and two elderly patients and different BP_{TIVA} scores. We can see that young patient with a high BP_{TIVA} score had powerful alpha and delta bands (Fig. 3a) compare to older patient with low score that exhibit a weaker alpha-band (Fig. 3d). To conclude, despite not accounting for age in its calculation, the BP_{TIVA} score shows a clear linear relationship with it. However, these results illustrate that BP_{TIVA} score can assess cerebral fragility based on directly measured physiological brain

properties, in this respect, it has an advantage over the age that might not always reflect specific patient fragility.

3.4. Associations BP_{TIVA} and main risk factors with BS

More frequent per-operative BS are associated with poor post-operative cognitive trajectories and thus a possible pre-existing cerebral fragility (Fritz et al., 2016; Wildes et al., 2019). We investigated how the BP_{TIVA} score was linked to occurrences of per-operative BS. During the standardized inductions of our 59 patients, 24 (41%) presented at least one BS episode (flow chart Fig. 1 and Table 4). We therefore defined two populations: patients with BS (BS_{ind} group) and patient with no BS (no BS_{ind} group) during standardized GA induction. The BP_{TIVA} score was significantly lower in the BS_{ind} group than in the no BS_{ind} group (6 [4–6] vs 10 [9–12] respectively, $p < 0.001$). Patients with BS during the induction phase were significantly older (67 vs 41 years old for patient with and without BS, respectively, $p < 0.001$), had more cardiovascular risk factors (58% with BS vs 27% in no BS, $p = 0.032$) and had more preoperative cognitive dysfunctions (21% in BS group vs 0% in no BS, $p = 0.009$) (Table 4). Interestingly, these patients required less Propofol TCI at induction ($p = 0.046$) and had a greater MAP drop compared to those without BS (33 mmHg vs 23 mmHg, $p < 0.001$). Patient’s characteristics according to presence of burst suppression are shown in Table 4. Finally, patients in BS_{ind} group spent significantly more time in burst suppression during the entire general anesthesia (166 s vs 5 s, $p < 0.001$).

3.5. Comparison between BP_{TIVA} and age in correlating with BS during induction

We used a Logistic Regression (LR) model to construct a ROC curve testing parameter association with the presence of BS during the induction. We obtained significant p -values for BP_{TIVA} and age. The BP_{TIVA} obtained the best Area Under the Curve (AUC) of 0.94 with an OR = 0.313 (Fig. 4a). We found that patients with BP_{TIVA} scores below or equal to the threshold value of 7 points had a sensitivity of 88% and a specificity of 86% to develop BS during

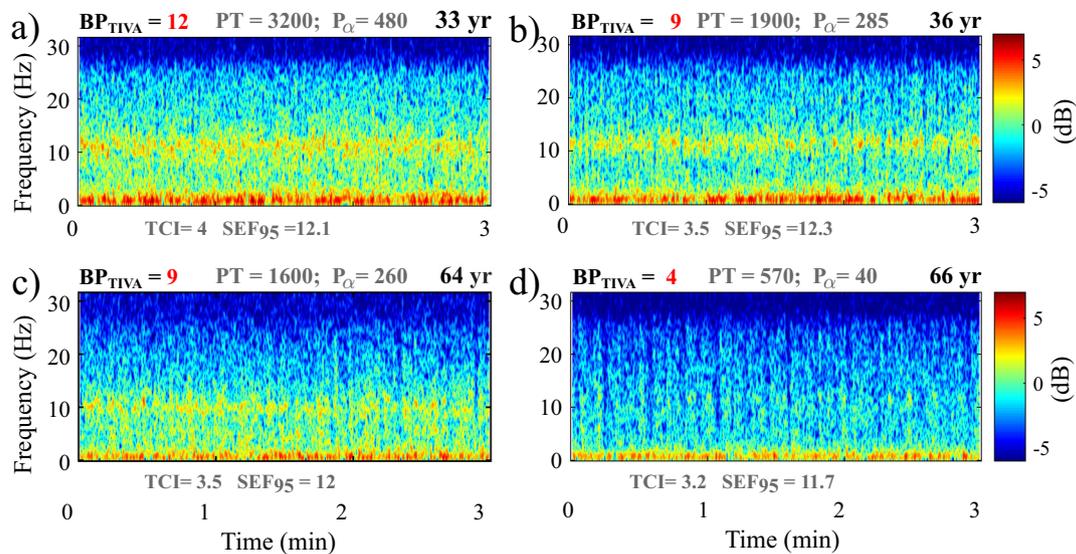


Fig. 3. Spectrogram as a function of age and BP_{TIVA} at similar SEF_{95} and PSI values. Four spectrograms with equivalent hypnosis level (SEF_{95} close to 12 Hz) of patients 33 (a), 36 (b), 64 (c) and 66 (d) years old. The corresponding BP_{TIVA} score of these 4 patients is displayed in red and the 3 parameters used to calculate the score are also noted (Propofol TCI in $\mu\text{g/ml}$, P_T and P_z in $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$). For the same age group, BP_{TIVA} can be very different: 12 vs 9 for (a) and (b), and 9 vs 4 for (c) and (d). Interestingly, a 36-year-old patient may have a similar spectrogram to a 64-year-old patient (b) and (c). Thus, information from the quantitative EEG and the amount of Propofol for a given level of hypnosis may therefore complementary in estimating brain fragility with chronological age. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 4
Characteristics of population according to BS during standardized induction.

	All (n=59)	Burst Suppression (n = 24)	No Burst Suppression (n = 35)	p
Age, median (IQR)	55 (34–67)	66.5 (58.5–73.75)	41 (28–63)	<0.001
Sexe, male n (%)	22 (37%)	8 (33%)	14 (40%)	0.79
Intervention				
Neuroradiology	42 (71%)	15 (63%)	27 (77%)	0.25
Orthopedic surgery	17 (29%)	9 (36%)	8 (23%)	0.13
Comorbidity				
≥1 Cardiovascular risk	24 (41%)	14 (58%)	10 (29%)	0.032
High blood pressure	14 (24%)	10 (42%)	4 (11%)	0.012
≥1 neurology history	30 (51%)	12 (50%)	18 (51%)	1
Pre-op cognitive dysfunction	5 (8%)	5 (21%)	0 (0%)	0.009
Induction				
Propofol concentration (µg/ml) median (IQR)	5 (5–5.375)	5 (4.875–5)	5 (5–6)	0.046
Delta MAP (mmHg) median (IQR)	27.5 (20–35)	32.5 (26.25–43.75)	22.5 (18.75–30)	0.002
Maintenance (SEF₉₅ = 8–13 Hz)				
MAP (mmHg), median (IQR)	80 (70–80)	80 (75–80)	80 (70–80)	0.28
PSI, median (IQR)	30 (29–32)	30 (29–31.75)	30 (28–32)	0.75
SEF 95 (Hz), median (IQR)	12 (11.7–12.2)	12 (11.8–12.1)	11.9 (11.6–12.2)	0.3
Propofol concentration (µg/ml), median (IQR)	3.5 (3–3.8)	3 (2.775–3.35)	3.65 (3.5–4)	<0.001
Total power (µV ² /Hz)	1300 (980–2700)	965 (572.5–1200)	2300 (1300–3200)	<0.001
Alpha band power (µV ² /Hz)	200 (110–380)	112.5 (52.5–162.5)	325 (207–480)	<0.001
BP _{TIVA} , median (IQR)	8 (6–10)	6 (4–6)	10 (9–12)	<0.001
Total intervention				
Intervention time (min)	157 (120–200)	150 (118–220)	163 (120–200)	0.54
Suppression time (s)	10.5 (0–170.5)	166 (5–348)	5 (0–43)	<0.001

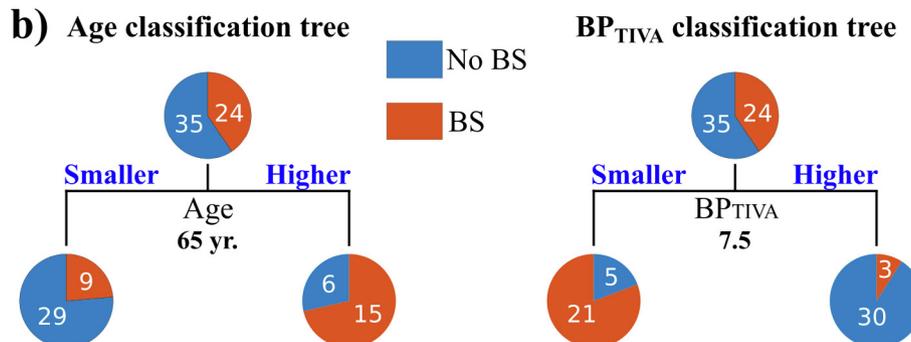
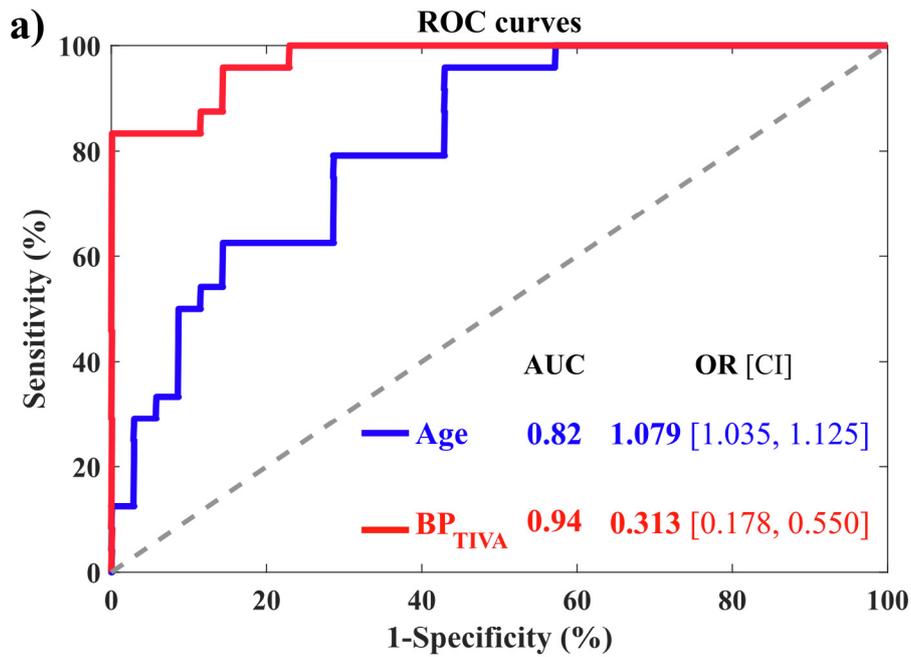


Fig. 4. Association pre-operative (age) and per-operative (BP_{TIVA}) parameters with BS at induction. (a) ROC curves and association force of age and BP_{TIVA} to BS at induction. A low BP_{TIVA} (less than or equal to 7) is strongly associated with the presence of BS at induction. This score is significantly more associated with the induction BS plot than age (AUC = 0.94 vs 0.82, p < 0.05). (b) Age and BP_{TIVA} classification tree for induction BS. BP_{TIVA} allows patients with early BS during standardized anesthesia to better classify, with a sensitivity and specificity of 88% and 86% vs 79% and 71% for age.

induction (Fig. 4b). In comparison, AUC computed accounting for age was 0.81 with an OR = 1.079, where an age greater than 65 years predicted BS occurrence during the induction period with a sensitivity of 78% and specificity of 71%. The AUC ROC curves for BP_{TIVA} was significantly greater than for age (AUC = 0.94 vs AUC = 0.82, $p < 0.05$). To conclude, accounting for Propofol TCI and EEG signal via the BP_{TIVA} score showed better results than the age.

4. Discussion

We found that at an equivalent level of hypnosis ($SEF_{95} \approx 12$ Hz) the EEG power spectral density was significantly lower among the elderly compared to the young patients despite a low concentration of Propofol. To quantify this finding, we have designed a score that we called BP_{TIVA} , which was strongly inversely correlated to patient's age. In addition, we observed that the BP_{TIVA} score was associated with BS occurrences by being a more important parameter than chronological age to classify patients with or without burst suppression at standardized induction. These results are of a particular interest since BS has been associated to post-operative delirium and cognitive dysfunction. The frontal EEG provided information about brain fragility as well as the propensity to develop BS pattern, assuming an adequate GA depth (SEF_{95} in the range of 8–13 Hz). Such information is still missing from most EEG monitors in the operating room, although some offer a spectral analysis over time (DSA: Density Spectral Array) which interpretation is burdensome.

Detrimental aspect of burst-suppression during the surgery still polarizes the clinical community. For some, the occurrence of burst suppression events reflect a too deep and thus harmful anesthesia, which consequences could be postoperative delirium or even permanent cognitive dysfunction (Wildes et al., 2019). Yet another interpretation consists in considering this pattern as a marker of an underlying brain fragility, existing in the patient prior surgery. Thus, per-operative BS occurrence followed by potential postoperative cognitive dysfunction would be the result of pre-existing clinical or sub-clinical brain fragility markers (Culley et al., 2017; Sprung et al., 2017; Brown et al., 2016). The first hypothesis that considers BS detrimental to the patient appears more attractive to the practitioner since it suggests the possibility to prevent or reduce postoperative cognitive dysfunction by avoiding BS periods, for instance guided by neuro-monitoring. This approach was put to the test by the recent prospective and randomized study ENGAGES (Wildes et al., 2019), where authors have demonstrated the inability to reduce POD by the lowering of per-operative burst suppression occurrences. The second hypothesis, suggesting that BS could be an epiphenomena of cerebral vulnerability, limits our capacity of action and therapeutic intervention in the operating room. At the same time, it stresses the importance to develop preventive procedures and postoperative strategies to mitigate postoperative cognitive decline.

BS events might likely become rare in the operating room. Indeed, the evolution of practices, in particular anesthetic titration of anesthetics in the elderly, leads to a reduction of per-operative BS duration. In the same way, an anesthesia guided by EEG monitoring seems to significantly reduce BS (Chan et al., 2013), the later pattern tends to be more and more avoided as neuro-monitoring in the operating room develops. Consequently, we were motivated to look for other electrophysiological characteristics predicting cognitive dysfunction, which is not associated to anesthetic overdose. This type of personalized per-operative brain fragility scores using the EEG during a stabilized period (SEF_{95}) will contribute to the development of the notion of "brain age" which is sometimes very different from chronological age.

One of the challenges in the coming years is to be able to estimate patient brain physiological age in the operating room. Indeed, per operative BS and then post-operative cognitive dysfunction (POD and POCD) appear to be linked to a set of per-operative and post-operative factors (anesthesia, surgery, inflammatory, pain, etc.) but also to pre-existing cerebral fragility that could be established before or during the surgery (Culley et al., 2017; Sprung et al., 2017; Brown et al., 2016). This cerebral fragility can be seen as a decrease in our patients' cognitive reserves and could be detected by different means before clinical symptoms appear. Inter-individual variations in brain aging potentially detected by neuropsychological tests (Mini Mental State (MMS) or the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) but also with bio-markers resulting from blood or cerebrospinal fluid samples or even derived from MRI, and EEG exams, all could participate in detection and prediction of cognitive trajectories and then improve post-operative medical care. In this context, the EEG quantitative analysis appears to be easy to use as well as an objective biomarker to determine the personalized physiological age of anesthetized subjects. At present, there is neither algorithm nor procedure capable of detecting specific per operative EEG markers associated with adverse post-operative neurological outcomes. By estimating the physiological age, which reflects cognitive fragility, the activity of the per-operative alpha band seems to be a good avenue for research, particularly under Propofol. Recent studies have shown that the expression of low alpha band power may be associated with peri-operative cognitive dysfunction (Kreuzer, 2017; Giattino et al., 2017). We show in our study that its low power spectral density during anesthesia is associated with an early burst suppression pattern with an even greater association when combined with total power and brain Propofol concentration (BP_{TIVA}).

This article describe a new way of using the EEG in the operating room. Here it is less a question of guiding the GA by the EEG (like BIS in 1994 and then PSI) but of detecting a probability at BS that seems to be associated with a bad cognitive evolution. The hypothesis is that the cognitive trajectory of postoperative patients is rather associated with the BP_{TIVA} score than the age or the total suppression times.

However, this study has several limitations. First, only the effect of Propofol on the EEG was investigated, nevertheless, a link between age and the decrease in power spectral density especially for the alpha band has been already demonstrated for Sevoflurane gaseous anesthetic (Purdon et al., 2015a, 2015b). In addition, age is an independent risk factor for deep hypnosis with low-dose expired sevoflurane (Sessler et al., 2012). An objective brain fragility score could therefore also be described and used under halogenated conditions. Secondly, for 23 patients, despite the instruction to maintain a SEF in the range of 8–13 Hz, the EEG signal exhibited several periods of burst suppression with no 5-min period without BS, not allowing the EEG period SEF_{13} to be obtained. It appears that for a particular subpopulation of patients, it is difficult to control and maintain an appropriate hypnosis. Such brain instability might reflect a pre-existing brain fragility. Interestingly, these patients were no older, had no more comorbidities and received on average the same doses of Propofol at induction and during the GA. However, they spent much more time in burst suppression during the entire anesthesia, including induction (see Supplementary Appendix). In these patients, a fragility score calculation will have to be adapted and BP_{TIVA} cannot be easily used. Finally, another limitation of this study is the lack of neuropsychological assessment such as MMS or MoCA. The cognitive trajectory of these patients was not specifically investigated. This objective value (BP_{TIVA}) could therefore be used and tested in the context of work on the evolution of peri operative cognitive functions.

5. Conclusion

The present paper introduces an objective score, the BP_{TIVA} , to estimate the brain physiological response to a Propofol-based TIVA. This score does not account for classical parameters such as the patient age or occurrence of burst-suppression pattern. Using a controlled period of GA where SEF_{95} was kept to 12 Hz for each patient, we show that lower BP_{TIVA} scores are associated with BS occurrences. These results suggest that monitoring alpha-band and EEG total power, accounting for Propofol doses, could objectively inform practitioner about the brain state. Therefore, integration and development of these preliminary results might as well become a tool to guide anesthesia, but above all to detect and predict brain fragility. It outlines the possibility of a tailored anesthesia, titrated and guided by neuro-monitoring technique, that would first reduce the time spent in iso-electrical suppression state, but also allows computing indexes, such as the BP_{TIVA} , to assess brain sensitivity to hypnotics. Nevertheless, although this score is related to a pre-existing cerebral fragility, further research should go toward the exploration of associations between changes in these indexes and the incidence of postoperative cognitive complications.

Declaration of Competing Interest

None of the authors have potential conflicts of interest to be disclosed.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.014>.

References

- Absalom AR, Mason KP. Total intravenous anesthesia and target controlled infusions. Springer; 2017.
- Akeju O, Brown EN. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:178–85.
- Archibald JE, Drazkowski JF. Clinical applications of compressed spectral analysis (CSA) in OR/ICU settings. *Am J EEG Technol* 1985;25:13–36.
- Besch G, Liu N, Samain E, Pericard C, Boichut N, Mercier M, Chazot T, Pili-Floury S. Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol–remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011;107:749–56.
- Brown 4th CH, Max L, LaFlam A, Kirk L, Gross A, Arora R, Neufeld K, Hogue CW, Walston J, Pustavoitau A. The association between preoperative frailty and postoperative delirium after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2016;123:430.
- Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, CODA Trial Group. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25:33–42.
- Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang CC, Wright J, et al. Poor performance on a preoperative cognitive screening test predicts postoperative complications in older orthopedic surgical patients. *Anesthesiology* 2017;127:765–74.
- Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS. Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesth Analg* 2016;122:234.
- Giattino CM, Gardner JE, Sbahi FM, Roberts KC, Cooter M, Moretti E, Browndyke JN, et al. Intraoperative frontal alpha-band power correlates with preoperative neurocognitive function in older adults. *Front Syst Neurosci* 2017;11:24.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937;60:154–66.
- Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, Saczynski JS, Ngo LH, Alsup DC, Jones RN. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement* 2016;12:766–75.
- Kreuzer M. EEG based monitoring of general anesthesia: taking the next steps. *Front Comput Neurosci* 2017;11:56.
- Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med* 2017;377:1456–66.
- Pilge S, Jordan D, Kreuzer M, Kochs EF, Schneider G. Burst suppression-MAC and burst suppression-CP50 as measures of cerebral effects of anaesthetics. *Br J Anaesth* 2014;112:1067–74.
- Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, Zhou DW, Solt K, Brown EN. The ageing brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015a;115: i46–57.
- Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical electroencephalography for anesthesiologists part I: background and basic signatures. *Anesthesiology* 2015b;123:937–60.
- Rampil IJ, Sasse FJ, Ty Smith N, Hoff BH, Flemming DC. Spectral edge frequency—a new correlate of anesthetic depth. *Anesthesiology* 1980;53:S12.
- Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012;367:30–9.
- Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116:1195–203.
- Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Cavalcante AN, Knopman DS, Petersen RC, Hanson AC, Schroeder DR, Warner David Oman. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *BJA: Br J Anaesth* 2017;119:316–23.
- Urrego JA, Greene SA, Rojas MJ. Brain burst suppression activity. *Psychol Neurosci* 2014;7:531.
- Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, Kronzer A, et al. Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:473–83.

Résumé

Introduction : L'âge mais également le tracé de burst suppression (BS) sur l'EEG sous anesthésie générale sont associés aux troubles neuro cognitifs péri opératoires (TNCPO) et peuvent donc être considérés comme des marqueurs de fragilité cognitive. Malheureusement, ces paramètres ne suffisent pas à établir, avec précision, un risque cognitif personnalisé qui permettrait aux anesthésistes d'anticiper et de potentiellement prévenir l'apparition de ce type de complication. Dans ce travail prospectif, nous avons voulu déterminer des signatures électro physiologique et pharmacocinétique de fragilité cognitive, regroupées en un score unique (BP_{TIVA}). Nous avons étudié la relation entre le BP_{TIVA} et les troubles neuro cognitifs péri opératoire en le comparant à l'âge ou au burst suppression.

Matériels et méthodes : Cent quatre vingt dix patients ont été sélectionnés et regroupés en trois cohortes. L'anesthésie était réalisée par un morphinique et l'administration de Propofol intra veineux avec objectif de concentration (selon le modèle de Schnider) et les paramètres EEG étaient recueillis dans des dérivations frontales (Fp1, Fp2, F7, F8). Une première cohorte « princeps » (n=90 patients) avait pour objectif de déterminer un score individualisé sous anesthésie générale stable (BP_{TIVA} : Brain power under total intra veinous anesthesia) corrélé à l'âge et associé au tracé de BS. Trois paramètres particulièrement corrélés à nos deux marqueurs de fragilité prédéfinis (âge et BS) ont été utilisés pour calculer le BP_{TIVA} : la puissance totale du signal EEG (PT), la puissance de la bande alpha (PBA) et la concentration en Propofol (AIVOC) nécessaire pour obtenir un état stable. Une deuxième cohorte « cognitive » (n=60 patients) a eu pour objectif de corrélérer le BP_{TIVA} aux TNCPO. Les fonctions cognitives étaient évaluées en pré et post opératoire par l'échelle MoCA. Enfin, une troisième cohorte (n=190 patients) a été utilisée pour tenter d'automatiser certains paramètres du BP_{TIVA} afin de faciliter son utilisation en pratique quotidienne.

Résultats : Dans la cohorte « princeps », pour une profondeur d'anesthésie équivalente, le BP_{TIVA} était significativement plus bas chez les patients présentant du BS au cours de l'anesthésie (6 vs 10, $p < 0,001$). Un $BP_{TIVA} < 7$ était associé au tracé de burst suppression avec une sensibilité à 88% et une spécificité à 86%. Comme attendu, ce score était corrélé à l'âge chronologique (Pearson -0,78). Celui-ci était plus associé au BS que l'âge (AUC : 0.94 vs 0.82 respectivement). La cohorte « cognition » va plus loin et révèle que ce score personnalisé (à niveau d'hypnose comparable) est significativement plus associé aux troubles neuro cognitifs péri opératoires que l'âge et que le tracé de burst suppression (AUC 0,91 vs 0,80). Enfin deux des paramètres du BP_{TIVA} (PBA + AIVOC) déterminés de manière automatique par un logiciel mis en place pour le projet se trouvent être fortement associés aux TNCPO (modèle de régression logistique multivariée, AUC : 0,93).

Conclusion : À un niveau d'hypnose stable et comparable, un score combinant deux paramètres de puissance EEG (PT et PBA) à la concentration en Propofol sous anesthésie générale pourrait être utilisé pour déterminer la fragilité cognitive en attribuant un risque personnalisé de présenter des troubles neuro cognitif péri opératoires. Ce type de score permettrait d'appréhender l'âge « physiologique » cérébral.