

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Laurent GALATAUD

Né le 23/03/1993 à Tours (37)

Monitoring peropératoire de la balance nociception/anti-nociception : prédictibilité des douleurs aiguës postopératoires par les dispositifs ANITM, SPITM et NOLTM au cours d'une anesthésie générale

Présentée et soutenue publiquement le **15 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Margaux HARLY, Assistant spécialiste – Tours

Docteur Agnès PUJOL, Praticien hospitalier – Tours

Directeur de thèse :

Professeur Francis REMÉRAND, Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURE'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
LISTES DES ABRÉVIATIONS.....	11
RÉSUMÉ	12
INTRODUCTION	13
MATÉRIELS ET MÉTHODE	16
Design de l'étude	16
Population	16
Intervention.....	17
Données.....	18
Analyses Statistiques.....	18
RÉSULTATS.....	20
Caractéristiques patients	20
Critère de jugement principal	21
DISCUSSION	23
CONCLUSION.....	25
RÉFÉRENCES	26
ANNEXE 1.....	30
ANNEXE 2.....	31
ANNEXE 3.....	34
ANNEXE 4.....	35

REMERCIEMENTS

Au président du jury, Monsieur le Professeur Marc LAFFON,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Merci de m'avoir accompagné pendant ces quatre années d'enseignement. Votre dynamisme, votre dévouement et votre sens pratique ô combien important dans notre profession sont un modèle pour chacun d'entre nous. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Francis REMÉRAND,

Merci de m'avoir fait confiance pour ce projet de thèse. Merci de votre disponibilité, et pour votre rigueur. Les nombreux enseignements théoriques que vous nous avez prodigués au cours de ces quatre ans sont des outils dont je me sers quotidiennement. Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Margaux HARLY,

Je te suis infiniment reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Tu as de ce fait l'honneur d'être la première de mes amis à être citée dans ce manuscrit. Je sais que nos routes se croiseront encore longtemps ces prochaines années, au bloc opératoire comme ailleurs.

Madame le Docteur Agnès PUJOL,

Tes conseils pratiques, tant en Réanimation qu'au bloc opératoire m'ont été précieux ces dernières années. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. C'est d'ailleurs une expérience que je vais prochainement renouveler.

A mes amis,

Romain, je t'ai rencontré il y a maintenant 22 ans. Nous ne nous sommes (presque) jamais quittés depuis et je suis prêt à continuer pour 22 ans encore. Je remercie aussi ta famille qui m'a été d'un soutien inestimable durant nos études.

A **Jean, Ohan, Théo** et **Thibault**, les quatre mousquetaires. S'il savait comme vous maniez l'aiguille au bloc opératoire, Alexandre Dumas se retournerait dans sa tombe. C'était tout de même un plaisir de partager ces semestres avec vous. Je crois que nous avons déjà des rendez-vous en commun les prochaines années (même toi Ohan, ne t'inquiète pas), nous ne sommes donc pas près de nous perdre de vue.

A **Antoine**, pour toutes ces années d'études passées ensemble à courir dans les couloirs des bâtiments désaffectés de la fac. A **Maël**, pour les mêmes raisons, mais tu courais moins vite. A **Alexandre, Hadrien** et **Paulo**, qui complètent le gang des 2be5.

A **Martin**, qui m'a convaincu d'emprunter le chemin de l'anesthésie-réanimation au sortir des ECN. Mais dois-je vraiment t'en remercier ?

A **Augustin** et **Chloé**, qui ont eu l'honneur de me côtoyer 6 mois au cours d'un semestre qui aurait été autrement déplaisant sans leur présence.

A une vieille partie trop tôt (du CHRU), **Axelle**. A une autre vieille toujours là, **Lauren**. A une autre encore plus vieille, **Zahida**. Je n'irai pas jusqu'à dire que vous êtes une source d'inspiration, mais vous comprenez l'idée.

A **Thomas** et **Vijay**, de quelques années mes aînés, et qui sont pour moi des exemples à suivre.

A ma famille,

A **mes parents**, qui ont largement contribué à mon existence. J'ai toujours pu compter sur votre soutien, et c'est entièrement grâce à vous que je suis parvenu jusqu'ici.

A **Robin, Lise** et **Gabriel**, dignes représentants du reste la tribu des Galatos.

A **mes grand-parents**, que j'aurais aimé tous voir à ma soutenance de thèse. Je vous embrasse bien fort.

A **Pauline**, qui m'a accompagné toute mon enfance et qui sera je l'espère bientôt aussi proche géographiquement que sentimentalement.

Au reste de la promotion d'anesthésie tourangelle cru 2017 (**David, Lucie, Thomas, Amir, Axelle** et **Karole**). A **Martin** (Cailloce), pour m'avoir tiré d'un mauvais pas un soir d'hiver alors que j'étais un jeune loup égaré en USCC. Aux plus jeunes que j'ai pu fréquenter à divers moments, notamment **Alexandra, Walid, Victor, Valentin, Florentine, Caroline** et **Ourielle**.

A toutes les équipes d'anesthésie et réanimation rencontrées ces 4 dernières années. Je ne peux pas écrire tous vos noms ici mais je cite tout de même le **Docteur Didier BONNET**, rempart insubmersible contre l'injustice et modèle de rigueur en anesthésie obstétricale, le **Docteur Khalid AZOUGAGH** auprès duquel j'ai tant appris, le **Docteur Fabien ESPITALIER** et ses recherches bibliographiques qu'il a bien voulu partager et dont je me suis largement inspiré, et le **Docteur Jean-Louis VILLEGER** que je n'ai jamais trouvé derrière un sandwich au saumon.

Enfin, à **Camille**, qui supporte sans sourciller mes humeurs depuis voilà 6 ans. C'est un bonheur de partager ta vie et je me réjouis de ce qui nous attend encore. Je t'aime.

LISTES DES ABRÉVIATIONS

SPITM : Surgical Pleth IndexTM

ANITM : Analgésie/Nociception IndexTM

NOLTM : NOciception LevelTM index

NAN : Nociception/Anti-Nociception

SNC : Système Nerveux Central

SNA : Système Nerveux Autonome

PPGA : PhotoPlethysmoGraphic pulse wave Amplitude

GETM : General ElectricsTM

PNI : Pression artérielle Non Invasive

IVSE : Intra-Veineux à la Seringue Électrique

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

ENS : Échelle Numérique Simple

EVS : Échelle Verbale Simple

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNIL : Commission Nationale pour l'Informatique et les Libertés

ERERC : Espace de Réflexion Éthique de la Région Centre-Val de Loire

CPP : Comité de Protection des Personnes

AIVOC : Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration

AINOC : Anesthésie Inhalatoire à Objectif de Concentration

RÉSUMÉ

Monitoring peropératoire de la balance nociception/antinociception : prédictibilité des douleurs aiguës postopératoires par les dispositifs ANI™, SPI™ et NOL™ au cours d'une anesthésie générale

Introduction : Plusieurs dispositifs (ANI™, SPI™, NOL™) sont proposés pour apprécier la balance nociception/antinociception (NAN) durant une anesthésie générale. Ils ne sont en revanche pas évalués en postopératoire. Cette étude a pour objet d'évaluer si ces dispositifs sont susceptibles de prédire la survenue de douleurs aiguës postopératoires.

Matériel et méthode : Étude observationnelle, prospective et monocentrique d'une cohorte de 38 patients opérés sous anesthésie générale en chirurgie orthopédique et viscérale. Les dispositifs ANI™, SPI™, NOL™ étaient installés chez tous les patients. L'analgésie était guidée par les critères cliniques habituels. Le critère principal de jugement était le score maximum de douleur mesuré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Sa corrélation avec plusieurs indices délivrés par les moniteurs durant l'intervention (pourcentage de temps passé en balance NAN correcte, insuffisante ou excessive de l'induction à la fermeture) et en fin d'intervention (moyenne des valeurs ou valeur la plus péjorative sur les 10 dernières minutes de l'intervention) a été recherchée par des tests de Pearson. La capacité de chaque indice à prédire la survenue d'une douleur modérée à sévère (DoMS) ou sévère (DoSev) a été évaluée par une courbe ROC et son aire sous la courbe (AUC).

Résultats : Les tests de corrélation entre le score maximum de douleur en SSPI et les différents indices étudiés avaient un p allant de 0,130 à 0,961. Les AUC de ces mêmes indices pour détecter une DoMS ou une DoSev allaient de 0,515 à 0,675.

Conclusion : Les divers indices issus de ces moniteurs n'ont pas pu être corrélés à l'intensité de la douleur postopératoire, et semblent insuffisants pour prédire la survenue des douleurs postopératoires modérées à sévères.

Mots clés : douleur postopératoire, monitoring, nociception, ANI, SPI, NOL

INTRODUCTION

La douleur est une sensation subjective consciente d'inconfort résultant d'un stimulus nociceptif menaçant l'intégrité du corps. La nociception est la perception inconsciente d'un stimulus douloureux détecté par le corps et exprimé essentiellement par une réponse du Système Nerveux Autonome (SNA). Les nocicepteurs détectent le stimulus et le transmettent au thalamus du Système Nerveux Central (SNC) via la voie ascendante spinothalamique et la corne dorsale de la moelle épinière. Le SNA alors activé, entraîne notamment une tachycardie, une hypertension artérielle, une sudation et une dilatation pupillaire (1). De plus, du thalamus partent un certain nombre de projections corticales vers le système limbique (responsable du caractère émotionnel de la douleur) et vers les aires sensibles préfrontales qui permettent la localisation de la douleur et sa perception consciente.

Lors d'une anesthésie générale avec état d'inconscience complet, seule la nociception et ses réactions physiologiques persistent (2). Ainsi, la tachycardie et l'hypertension artérielle sont les paramètres cliniques historiques utilisés par les anesthésistes pour évaluer l'intensité du stimulus chirurgical et guider l'administration d'opioïdes pour diminuer la nociception. À l'opposé, le surdosage en opioïdes entraîne souvent des épisodes de bradycardie et d'hypotension en peropératoire (3). Cependant, ces deux paramètres hémodynamiques ont une sensibilité et une spécificité médiocres. Ils sont notamment modifiés par certaines thérapeutiques, les techniques et positions chirurgicales.

Bien que largement utilisés pour traiter douleur et nociception, les morphiniques ont une action peu prévisible d'un patient à l'autre pour un même stimulus nociceptif. Ils ont de plus de nombreux effets indésirables, majoritairement dose-dépendant. En postopératoire, les opioïdes sont impliqués dans la dépression respiratoire, les nausées et vomissements induits. De plus, des études récentes montrent qu'ils sont également pourvoyeurs de retard de cicatrisation (4), d'immunosuppression (5), d'hyperalgésie secondaire (6)(7)(8) et de chronicisation de la douleur (9). Par conséquent, la recherche de l'administration optimale et personnalisée d'opioïdes par l'évaluation précise d'un équilibre nociception/anti-nociception (NAN) est un objectif difficile à atteindre mais important de l'anesthésie moderne (10).

Depuis une décennie, de nombreux dispositifs ont été développés pour évaluer la nociception peropératoire. Ces appareils mesurent principalement les réactions du SNA. Nous avons choisi d'étudier trois de ces dispositifs : le Surgical Pleth Index™ (SPI™), l'Analgésie/Nociception Index™ (ANI™) et le NOciception Level Index™ (NOL™) (ANNEXE 1). Ils possèdent une plage d'analgésie optimale (supposant de poursuivre le protocole analgésique en cours), une plage suggérant un excès d'analgésie (supposant d'alléger le protocole analgésique) et une plage d'insuffisance d'analgésie (supposant de renforcer le protocole analgésique).

Le SPI™ est un indice calculé à partir du signal issu d'un capteur digital photopléthysmographique. L'onde d'impulsion micro-vasculaire obtenue permet de calculer deux paramètres : la variabilité du rythme cardiaque et l'amplitude d'onde de pléthysmographie (PPGA). Il en résulte un indice numérique continu sans dimension de 0 à 100, avec 0 = absence de stress chirurgical, et 100 = stress de haute intensité. La zone cible du moniteur pour une analgésie optimale est définie par le constructeur entre 20 et 50. Les principales limites de l'utilisation du SPI™ sont l'arythmie cardiaque, la stimulation cardiaque, la vasoconstriction, l'hypovolémie et l'hypothermie. Plusieurs études ont montré que le SPI est réactif à la nociception et aux médicaments opioïdes analgésiques dans divers scénarios cliniques (11)(12). Cependant, ces études portent sur un petit échantillon de patients, et certaines d'entre elles rapportent des résultats contradictoires (13).

L'ANI™ est basé sur l'analyse de l'impact des cycles respiratoires sur la fréquence cardiaque, conduisant à une évaluation du tonus parasympathique. Chaque pic R du signal ECG est utilisé pour mesurer la variation de l'intervalle R-R au cours du temps. Cette variation est ensuite normalisée et filtrée entre 0,15 et 0,4 Hz afin d'analyser seulement les variations parasympathiques principalement influencées par le cycle respiratoire. L'ANI™ est un indice sans dimension de 0 à 100 où une valeur proche de 0 indique une réponse du SNA très élevée au stress (signe de faible anti-nociception), tandis qu'un ANI™ proche de 100 indique une faible nociception. La zone cible pour une analgésie optimale est définie par le constructeur entre 50 et 70. Les limites de l'utilisation de l'ANI™ sont l'arythmie cardiaque, la stimulation cardiaque, un volume courant variable, l'utilisation d'amines peropératoire. Sa capacité à détecter des stimulus nociceptifs et à réduire la consommation peropératoire de morphinique a été documentée dans de nombreuses études (14)(15)(16).

Le NOLTM est un indice utilisant la combinaison de plusieurs paramètres pour mesurer la nociception : la fréquence cardiaque, l'amplitude photoplétysmographique (PPGA), la conductance cutanée et la dérivée temporelle de ces paramètres. Ces paramètres sont collectés à partir d'une sonde sur un doigt puis analysés à l'aide d'une régression non linéaire de Forest, donnant un nombre sans dimension de 0 à 100, où 100 représente une nociception très élevée et 0, l'absence de nociception. La zone cible pour une analgésie optimale est définie par le constructeur entre 10 et 25. Les limites de l'utilisation du NOLTM sont l'arythmie cardiaque, la stimulation cardiaque, la vasoconstriction périphérique, l'hypovolémie et l'hypothermie, l'anesthésie locorégionale (conductance). Plusieurs études ont montré que le NOLTM permet de détecter des stimulus nociceptifs (17) et de caractériser leur intensité (18). Il entraîne également une épargne morphinique peropératoire en guidant l'anesthésie (19).

D'un point de vue clinique, l'impact sur la consommation d'opioïdes et les résultats péri-opératoires de l'utilisation de ces dispositifs sont prometteurs mais nécessitent encore d'être étudiés. Ces travaux, s'ils montrent pour la plupart une réduction des doses de morphiniques administrés en peropératoire, échouent à mettre en évidence un impact clair sur la survenue des douleurs postopératoires (11)(12)(20)(21). Un seul essai randomisé montrait qu'en guidant l'analgésie sur l'ANI, les scores de douleur en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) étaient significativement diminués (22). Une autre approche consistait à analyser *a posteriori* les valeurs délivrées par les moniteurs SPI ou ANI en fin d'intervention, voire après extubation en SSPI, afin de déterminer si celles-ci pouvaient être corrélées à la survenue de douleurs aiguës postopératoires (23)(24)(25)(26)(27). Des valeurs indiquant une insuffisance d'analgésie sur ces moniteurs étaient associées à des niveaux de douleur plus élevés en SSPI.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si le monitoring de la balance NAN par l'un de ces trois dispositifs au cours d'une anesthésie générale est susceptible de prédire la survenue de douleurs aiguës postopératoires.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

Design de l'étude

Étude observationnelle pilote, prospective monocentrique au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours. L'inclusion s'est déroulée du 03/07/20 au 30/08/21.

L'étude étant hors champ de la loi Jardé, elle ne nécessitait pas d'avis préalable auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Population

Les critères d'inclusions étaient : patient majeur devant bénéficier d'une chirurgie programmée viscérale lourde par voie coelioscopique ou par laparotomie sans technique d'anesthésie locorégionale peropératoire, ou d'une chirurgie programmée orthopédique prothétique avec ou sans technique d'anesthésie locorégionale peropératoire.

Les critères de non-inclusion étaient : les patients mineurs, n'appartenant pas à un des régimes de la sécurité sociale, les femmes enceintes, une chirurgie non programmée (ou programmée dans les 48 heures suivant une admission aux urgences), un rythme cardiaque non sinusal, un pacemaker avec électro-entraînement systolique permanent, les patients transplantés cardiaques.

Les critères d'exclusion étaient : rythme non sinusal plus de 10 minutes, échec d'enregistrement ou non validité des données d'au moins 2 des 3 dispositifs, données non-exploitable d'un moniteur durant plus de 50% de l'intervention.

Recrutement

Les patients éligibles étaient sélectionnés parmi les programmations opératoires puis rencontrés lors de la visite pré-anesthésique la veille de l'intervention. L'anesthésiste réanimateur informait les patients de leur éligibilité et de l'utilisation des données cliniques et paracliniques dans le cadre de l'étude. Une feuille d'information (ANNEXE 2) et une feuille de consentement (ANNEXE 3) leur étaient remises.

Intervention

La gestion périopératoire des traitements habituels des patients était gérée par l'anesthésiste réanimateur selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Les patients étaient accueillis au bloc opératoire par l'investigateur qui vérifiait une nouvelle fois les critères d'inclusion, de non-inclusion et le consentement signé. Les patients avaient une surveillance continue habituelle par électrocardioscope (B650 ou B850, General Electrics (GE) healthcare, USA), pression artérielle non invasive (PNI) ou sanglante (PAS), oxymétrie de pouls (SpO²), température œsophagienne, un curarimètre et un index bispectral (BISTM). Le capteur cutané de l'ANITM (Logiciel version 1.1.3.0 MDoloris Medical System, France) était positionné sur le thorax (ANNEXE 1). La mesure du SPITM ne nécessitait pas de capteur supplémentaire puisqu'il était intégré au capteur de doigt photopléthysmographique GE habituellement utilisé (ANNEXE 1). Le capteur digital du NOLTM (PMD-200, Medasense Biometrics Ltd, Israël) (ANNEXE 1) était positionné sur l'index ou le majeur de la même main que le capteur de SpO₂ GE. Les écrans des trois dispositifs (SPITM, ANITM, NOLTM) étaient masqués dès leur connexion pour ne pas influencer la prise en charge du patient. Les 3 dispositifs étaient retirés en fin d'intervention, avant le transfert pour la SSPI

Le protocole anesthésique comprenait du propofol pour l'induction, des boli itératifs de sufentanil, et de l'atracurium en curare. L'anesthésie générale était entretenue soit par du propofol en anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration (AIVOC), soit par du sévoflurane en anesthésie inhalatoire à objectif de concentration (AINOC). Le reste du protocole anesthésique et analgésique était laissé à la discrétion de l'anesthésiste, notamment l'utilisation ou non de lidocaïne IVSE. L'analgésie postopératoire, débutée en fin d'intervention, était laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge du patient et comprenait le plus souvent de la kétamine (bolus systématique, voire intra-veineux à la seringue électrique (IVSE)), du paracétamol, de la dexaméthasone. Selon les cas, du néfopam et ou du kétoprofène étaient également fréquemment administrés.

Le réveil et l'extubation trachéale du patient, étaient effectués en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). La douleur était évaluée avec une échelle numérique simple (ENS) ou une échelle verbale simple (EVS). Les douleurs modérées à sévères (ENS>3 ou EVS>1) étaient prises en charge par titration morphinique.

Données

Une feuille de recueil de données (ANNEXE 4) était remplie par l'investigateur, non en charge du patient. Les données recueillies au bloc opératoire étaient les suivantes : check-list du matériel ; horaires de chaque dispositif d'analgésie (pour correction lors de l'analyse) ; les données démographiques (âge, sexe, poids, taille) ; le type et la durée de la chirurgie ; les horaires d'induction, d'intubation orotrachéale, d'incision et de fermeture cutanée ; les heures exactes et les doses de médicaments analgésiants ou vasopresseurs administrés. Les différentes données étaient recueillies de l'induction anesthésique à la fin de la fermeture cutanée. Les données en SSPI étaient le score maximum de douleur documenté, la dose de morphine titrée, le recours à de l'ondansétron, les horaires d'entrée et de sortie, Les données du scope GE (fréquence cardiaque, SpO₂, pression artérielle et SPI™) étaient collectées en direct via un ordinateur équipé du logiciel i-Collect (GE Healthcare, Helsinki, Finland) puis exportées sous forme de tableur Excel (données collectées toutes les 10 à 50 secondes en fonction de la durée opératoire). Les données de l'ANI™ instantanée (toutes les secondes) et du NOL™ (toutes les 5 secondes) étaient aussi exportées sur un fichier Excel™ en fin d'intervention. Une synchronisation des horaires était réalisée a posteriori avec pour référence l'horaire du scope GE.

Analyses Statistiques

Le critère principal de jugement était le score maximum de douleur mesuré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) par l'échelle numérique simple (ENS) et/ou l'échelle verbale simple (EVS). Les EVS ont été converties en ENS en multipliant par 2.5 le score EVS pour la recherche de corrélation. La survenue de douleurs modérées à sévères était définie par une ENS > 3 ou une EVS > 1. La survenue de douleurs sévères était définie par une ENS > 5 ou une EVS > 2.

La corrélation entre le score maximum de douleur et 15 indices délivrés par les moniteurs durant l'intervention a été recherchée par des tests de Pearson. Ces indices étaient pour chacun des 3 moniteurs : le pourcentage de temps passé en balance NAN correcte, insuffisante, ou excessive sur toute la durée opératoire (de l'induction anesthésique à la fermeture cutanée), la moyenne des valeurs sur les dix dernières minutes de l'intervention

(précédant la fermeture du plan cutané), et la valeur la plus péjorative (balance NAN insuffisante) sur les dix dernières minutes de l'intervention.

La capacité de chacun des 15 indices à prédire la survenue d'une douleur modérée à sévère ou sévère a été évaluée par une courbe ROC et son aire sous la courbe (AUC).

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été effectué dans le cadre de cette étude observationnelle pilote. Dix à quinze patients par type de situation (orthopédie avec ou sans analgésie locorégionale, chirurgie viscérale) semblait le minimum requis pour esquisser les premiers résultats. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics 27 (SPSS Inc., Chicago, IL.). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

RÉSULTATS

Caractéristiques patients

Durant la période d'étude, 56 patients ont été inclus. Six patients ont été exclus du fait de dysfonctionnements de l'un ou l'autre des moniteurs durant plus de la moitié du temps opératoire. Douze patients ont été exclus du fait d'un recueil inadéquat des données en SSPI. Les données de 38 patients ont pu être analysées. Les données démographiques sont rapportées dans le tableau 1.

		N = 38
<i>Patients</i>		
Age		67 (17)
Sexe masculin		23 (61)
IMC		26 (5)
Score ASA	1	4 (11)
	2	26 (68)
	3	8 (21)
Béta-bloquants		5 (13)
<i>Anesthésie</i>		
Entretien anesthésique AINOC		32 (84)
Dose totale sufentanil (mcg/kg)		0,59 (0,25)
Lidocaïne IVSE		7 (18)
Kétamine IVSE		10 (26)
Drogues vasopressives		29 (76)
<i>Chirurgie</i>		
Chirurgie viscérale	Coelioscopie	2 (5)
	Laparotomie	10 (26)
Chirurgie orthopédique	Avec ALR	12 (32)
	Sans ALR	14 (37)
<i>Critère de jugement principal</i>		
ENS maximale		3,5 (3,2)
Douleur modérée à sévère		15 (39)
Douleur sévère		10 (26)
Tableau 1. Caractéristiques des patients. Les valeurs qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage). Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).		

Critère de jugement principal

Quinze patients (39%) présentaient une douleur modérée à sévère en SSPI, dont 10 (26%) présentaient une douleur sévère. Tous les patients ayant eu une douleur modérée à sévère ont eu une titration morphine (aucun des patients sans douleur modérée à sévère n'a eu de titration).

Aucune corrélation entre le score maximum de douleur en SSPI et les différents indices étudiés n'a pu être mise en évidence (tableau 2) : les p variaient de 0,13 à 0,96, et les coefficients de corrélation de -0,25 à 0,19.

Paramètre		Coefficient de corrélation de Pearson	p =
<i>Pourcentage en insuffisance d'analgésie durant l'intervention</i>			
SPI	18,4 (17,9)	0,07	0,67
ANI	36,9 (22,6)	-0,06	0,71
NOL	31,3 (16,6)	-0,07	0,68
<i>Pourcentage en excès d'analgésie</i>			
SPI	22,5 (22,0)	-0,18	0,29
ANI	28,4 (18,4)	0,12	0,48
NOL	35,5 (17,5)	-0,01	0,96
<i>Pourcentage dans la cible d'analgésie</i>			
SPI	59,0 (18,0)	0,15	0,39
ANI	34,7 (11,0)	-0,07	0,68
NOL	33,2 (7,2)	0,19	0,26
<i>Moyenne sur les dix dernières minutes de l'intervention</i>			
SPI	36,9 (16,5)	-0,23	0,19
ANI	71,6 (17,5)	-0,02	0,90
NOL	11,1 (6,79)	-0,14	0,41
<i>Valeur la plus péjorative sur les dix dernières minutes</i>			
SPI	47,7 (18,6)	-0,16	0,37
ANI	50,6 (20,8)	0,05	0,79
NOL	33,3 (16,7)	-0,25	0,13

Tableau 2. Corrélation entre score de douleur maximum et les différents indices étudiés. Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type).

Les AUC de ces mêmes indices pour détecter une douleur modérée à sévère ou une douleur sévère en SSPI allaient de 0,515 à 0,675 (tableau 3). La courbe ROC de la capacité à prédire la survenue des douleurs modérées à sévères en SSPI par la valeur maximale du NOL sur les dix dernières minutes est présentée à titre indicatif dans la figure 1.

Paramètre	Douleurs modérées à sévères	Douleurs sévères
<i>Moyenne sur les dix dernières minutes de l'intervention</i>		
SPI	0,613	0,548
ANI	0,564	0,515
NOL	0,541	0,609
<i>Valeur la plus péjorative sur les dix dernières minutes de l'intervention</i>		
SPI	0,598	0,516
ANI	0,515	0,526
NOL	0,675	0,668

Tableau 3. Prédiction des douleurs modérées à sévères et des douleurs sévères.
Les valeurs sont exprimées en aire sous la courbe ROC.

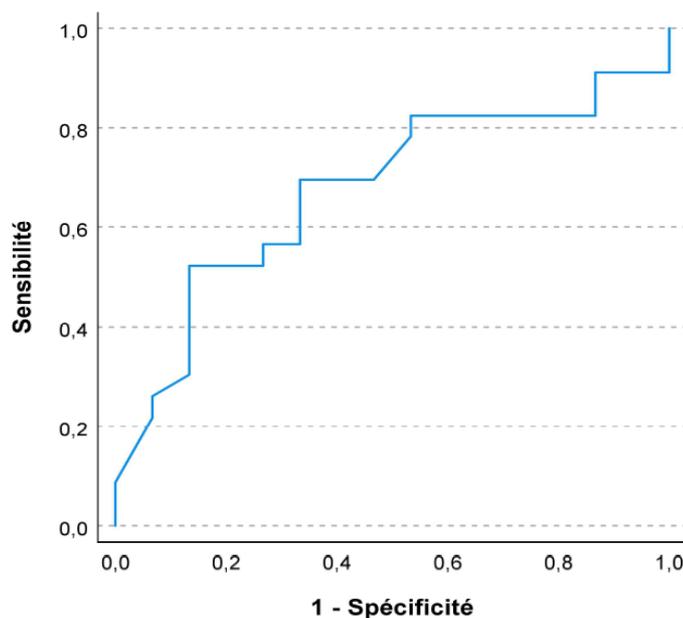


Figure 1. : Courbe ROC de l'association entre NOL maximal sur les 10 dernières minutes et douleurs modérées à sévères

DISCUSSION

Les scores maximaux de douleur en SSPI ne sont pas corrélés aux différents indices étudiés ici, et ce pour les 3 moniteurs testés. De même, ces indices ne permettaient pas de prédire la survenue de douleur modérée à sévère ou de douleur sévère en SSPI.

L'absence de corrélation des indices étudiés avec la douleur maximum en SSPI, et leur incapacité à prédire la survenue des douleurs aiguës postopératoires est décevante. Le nombre important de données non-analysables conduisant à un effectif relativement faible constitue un écueil potentiel de cette étude pilote, à l'origine d'un probable manque de puissance statistique. Cela étant, aucun des tests réalisés ne s'approche du seuil de significativité, les taux de corrélations observés sont très proches de zéro, et le sens des liens de corrélation est parfois même aberrant. Il est peu probable qu'un manque de puissance explique de tels résultats. Dans ce contexte, il ne nous a pas paru pertinent de procéder à des analyses en sous-groupe, ni à des ajustements sur certains facteurs confondants potentiels. Cette multiplication d'analyses statistiques aurait de toute façon conduit à des résultats peu interprétables.

Ces résultats pourraient être expliqués par un choix inapproprié des seuils définis par les constructeurs. Ces seuils ont été définis pour le monitoring peropératoire. Leur niveau de preuve est parfois sujet à controverse. Par exemple, les valeurs SPITM de 20 à 50 sont considérées comme un équilibre NAN mais plusieurs études ont montré qu'il y avait un manque de preuves pour les valeurs seuil SPITM recommandées (28)(29). De plus, des seuils pour prédire les douleurs postopératoires sont peut-être différents des seuils utilisés pour détecter l'analgésie peropératoire. Dans un travail mené par Ledowski (26), un seuil de SPI supérieur à 30 dans les dix dernières minutes de chirurgie (au lieu de 50 au cours d'une intervention) pour discriminer les douleurs modérées à sévères des douleurs légères a été avancé. Néanmoins, l'analyse avec des courbes ROC permet de rechercher un seuil plus adapté. Comme le montre la Figure 1, qui est la courbe ROC ayant la plus grande aire sous la courbe, il semble que ces résultats soient malheureusement peu dépendants du seuil choisi. Les données de l'intégralité du temps opératoire et les données des dix dernières minutes de chirurgie ont été analysées dans notre étude. Ces timings paraissent intuitivement appropriés pour prédire la survenue de douleurs postopératoires. En effet, une intervention avec un moniteur majoritairement en zone d'analgésie insuffisante va créer une dette d'analgésie. Ceci paraît spontanément pouvoir être associé à des douleurs postopératoires importantes. Une intervention avec un moniteur majoritairement en zone d'analgésie excessive pourrait

favoriser une hyperalgésie induite par les morphiniques peropératoires, et donc des douleurs postopératoires importantes. Une intervention avec un moniteur minoritairement en zone d'analgésie correcte cumulerait des périodes avec les 2 mécanismes cités précédemment, et donc pourrait aussi être associé à des douleurs postopératoires importantes. De même, des signes d'insuffisance ou d'excès d'analgésie en fin d'intervention auraient pu être associés à des douleurs postopératoires par le ou les mêmes mécanismes. Cependant, une étude récente publiée par Ledowski (30) après la réalisation de notre étude, suggère qu'une valeur basse de NOL à l'incision chirurgicale permet d'exclure la survenue de douleurs modérées à sévères avec une bonne valeur prédictive négative de 83%. Cette approche n'était pas prévue dans notre protocole mais pourrait faire l'objet de nouvelles analyses ultérieures. En effet, cette piste est intéressante. Elle pourrait s'expliquer par le fait que l'incision est une stimulation nociceptive plus intense que la fermeture en fin d'intervention, et sur un plus court laps de temps que toute l'intervention (marquée par plusieurs temps peu douloureux). Une autre explication, qui est compatible avec la première, serait de considérer que cette stimulation calibrée intense brève lors de l'incision est un modèle quasi expérimental pour tester la réactivité du patient à la douleur. Cela suppose un protocole d'induction anesthésique assez standardisé pour ne pas en biaiser l'interprétation. Il sera important de tester si la standardisation en routine est suffisante pour que ce signal soit exploitable.

D'un autre côté, on peut craindre que ces moniteurs soient tellement sensibles que les nombreuses stimulations de ces signaux lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale les rendent trop compliqués à interpréter, et donc à guider le clinicien au lit du patient. Ainsi, il a été démontré que la position du patient, la technique chirurgicale, l'état volémique et les médicaments vaso-actifs influencent significativement les moniteurs de la balance NAN (31)(32)(33). Or, un recours aux amines vasopressives a été nécessaire chez 29 patients (73%) de notre étude et a pu mettre en défaut les différents moniteurs étudiés. Malheureusement, ceci est inévitable en pratique.

Nous avons choisi l'anesthésie générale pour chirurgie viscérale lourde, chirurgie considérée comme très douloureuse (34), où l'impact négatif des morphiniques sur la réhabilitation postopératoire (dépression respiratoire, sédation, iléus, hyperalgésie postopératoire, chronicisation de la douleur, risque addictif et mésusage) a déjà été largement documenté (35)(36), mais aussi la chirurgie orthopédique avec anesthésie loco-régionale associée (schématiquement représentée par la chirurgie prothétique de genou, d'épaule et de cheville) et sans anesthésie loco-régionale associée (schématiquement représentée par la

chirurgie prothétique de hanche). Ces trois modèles chirurgicaux distincts paraissaient intéressants pour évaluer ces dispositifs de monitoring. Nous avons décidé de ne pas retenir le traitement par bétabloquants au long cours comme critère de non-inclusion en s'appuyant sur le résultat de l'étude de C. Bergeron (37) et pour nous rapprocher d'une éventuelle pratique habituelle avec des patients standards. De même, les données du monitoring de la narcose par le BISTM ne sont pas rapportées dans nos analyses compte-tenu de l'absence d'impact de celle-ci sur les monitorages de la balance NAN, ceci ayant déjà été démontré par plusieurs études (38)(39)(40).

Un des points forts de cette étude réside dans son recrutement large avec des critères de non-inclusion peu restrictifs. Ceci permet l'obtention d'un échantillon assez représentatif de la population de patients et d'anesthésistes réanimateurs de notre centre. Les modalités de l'anesthésie étant laissées à la discrétion des équipes prenant en charge le patient, les données recueillies sont un reflet fidèle à leur pratique quotidienne. D'autre part, l'évaluation simultanée des trois dispositifs de monitoring de l'analgésie peropératoire les plus utilisés en France sur la totalité du temps opératoire est, à notre connaissance, une approche inédite.

CONCLUSION

L'utilisation des dispositifs de monitoring de la balance NAN en peropératoire est prometteuse et en plein essor. Cependant, leur capacité à prédire la survenue de douleurs aiguës postopératoires paraît insuffisante et leurs indications restent à définir. Les seuils définis par les constructeurs et les conditions des mesures à prendre en compte nécessitent d'être affinés pour qu'un bénéfice clinique puisse éventuellement être tiré d'une analgésie postopératoire guidée par ces moniteurs.

RÉFÉRENCES

1. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* mars 2006;20(1):161-80.
2. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* déc 2017;31(4):445-67.
3. Kazama T, Ikeda K, Morita K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. *Anesthesiology.* oct 1998;89(4):894-906.
4. Martin JL, Koodie L, Krishnan AG, Charboneau R, Barke RA, Roy S. Chronic Morphine Administration Delays Wound Healing by Inhibiting Immune Cell Recruitment to the Wound Site. *Am J Pathol.* févr 2010;176(2):786-99.
5. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med.* 2006;20 Suppl 1:s9-15.
6. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* mars 2006;104(3):570-87.
7. Fechner J, Ihmsen H, Schüttler J, Jeleazcov C. The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur J Pain Lond Engl.* avr 2013;17(4):562-70.
8. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* août 2000;93(2):409-17.
9. Salengros J-C, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 2010;24(4):608-16.
10. Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* juin 2013;27(2):235-47.

11. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*. mai 2010;112(5):1175-83.
12. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth*. avr 2013;110(4):622-8.
13. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth*. mai 2014;112(5):898-905.
14. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain*. déc 2014;30(12):1084-8.
15. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*. juin 2013;110(6):1024-30.
16. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med*. août 2017;36(4):229-32.
17. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. déc 2013;27(6):659-68.
18. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology*. juill 2016;125(1):193-203.
19. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wesseler S, Beyer B, Fischer M, et al. Nociception level-guided opioid administration in radical retropubic prostatectomy: a randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. févr 2021;126(2):516-24.
20. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. févr 2019;38(1):35-9.

21. Szental JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* avr 2015;114(4):640-5.
22. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative « Analgesia Nociception Index »-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* juill 2017;125(1):81-90.
23. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth.* sept 2013;111(3):453-9.
24. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* oct 2013;111(4):627-9.
25. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste J-Y, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* avr 2014;112(4):715-21.
26. Ledowski T, Burke J, Hruba J. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain and influence of arousal. *Br J Anaesth.* sept 2016;117(3):371-4.
27. Park M, Kim BJ, Kim GS. Prediction of postoperative pain and analgesic requirements using surgical pleth index: a observational study. *J Clin Monit Comput.* juin 2020;34(3):583-7.
28. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* janv 2011;106(1):101-11.
29. Baptiste L, Szostek AS, Chassard D, Desgranges FP, Bouvet L. Can intraoperative Surgical Pleth Index values be predictive of acute postoperative pain? *Anaesth Crit Care Pain Med.* août 2019;38(4):391-2.
30. Ledowski T, Schlueter P, Hall N. Nociception level index: do intra-operative values allow the prediction of acute postoperative pain? *J Clin Monit Comput.* 24 janv 2021;

31. Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanil anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* juill 2012;56(6):787-96.
32. Raft J, Coulombe M-A, Renaud-Roy E, Tanoubi I, Verdonck O, Fortier L-P, et al. Impact of intravenous phenylephrine bolus administration on the nociceptive level index (NOL). *J Clin Monit Comput.* oct 2020;34(5):1079-86.
33. Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, Thee C, Hanf J, Hanss R, et al. The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia.* mai 2012;67(5):508-13.
34. Beaussier M. [Frequency, intensity, development and repercussions of postoperative pain as a function of the type of surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17(6):471-93.
35. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth.* juin 2014;112(6):991-1004.
36. Brummett CM, Waljee JF, Goesling J, Moser S, Lin P, Englesbe MJ, et al. New Persistent Opioid Use After Minor and Major Surgical Procedures in US Adults. *JAMA Surg.* 21 juin 2017;152(6):e170504.
37. Bergeron C, Brulotte V, Pelen F, Clairoux A, Bélanger M-E, Issa R, et al. Impact of chronic treatment by β 1-adrenergic antagonists on Nociceptive-Level (NOL) index variation after a standardized noxious stimulus under general anesthesia: a cohort study. *J Clin Monit Comput.* 4 janv 2021;
38. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. *Anesthesiology.* juin 2004;100(6):1353-72.
39. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* mars 2015;81(3):288-97.
40. Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blysaert NBK, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth.* sept 2007;99(3):359-67.

ANNEXE 1 : Moniteurs de l'analgésie

- **Surgical Pleth Index™ (SPI™) - General Electrics (Finlande), anciennement appelé le Stress Surgical Index (SSI)**



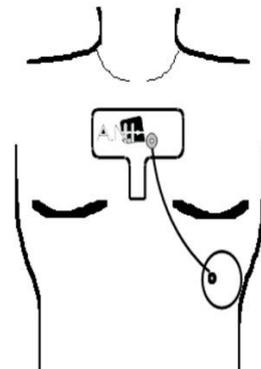
SPI learning at the beginning of the operation. The number is displayed in grey.



SPI index and trend active during the operation.

$SPI = 100 - (0,7 \times \text{Amplitude max de l'onde de pléthysmographie} + 0,3 \times \text{variabilité rythme cardiaque normalisé})$

- **Analgesia Nociception Index™ (ANI™) - Mdoloris Medical Systems (France)**



- **Nociception Level Index™ (NOL™) - Medasens Biometrics Ltd (Israël)**



ANNEXE 2 : Lettre information

LETTRE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS POUR PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE
--

Étude ANISPINOL

Madame, Monsieur,

Votre médecin anesthésiste réanimateur vous a proposé de participer à l'étude observationnelle intitulée « ANISPINOL », coordonnée par le Pr Francis REMERAND (service anesthésie réanimation 2, hôpital Trousseau, CHU de Tours).

Merci de lire attentivement cette note d'information. Elle a pour but de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision de participation. De plus, vous pourrez à tout moment durant l'étude vous adresser à votre médecin investigateur pour lui poser toute question complémentaire.

QUEL EST L'OBJECTIF DE L'ETUDE ?

Au cours d'une anesthésie générale, de puissants médicaments analgésiques sont injectés dans la perfusion. Le but est de supprimer les douleurs et ses réactions réflexes (hypertension, raideur musculaire) pendant l'intervention. En effet, l'organisme peut réagir à la douleur même lorsqu'il est profondément endormi. Comme tout médicament, ces analgésiques ont des effets secondaires. Ils surviennent pendant l'intervention (hypotension...) mais aussi après l'intervention (insuffisance respiratoire, problème urinaire, nausées et vomissements...), surtout s'ils sont surdosés. La bonne dose est délicate à trouver car elle varie d'un patient à un autre, et au cours d'une intervention donnée.

Plusieurs dispositifs médicaux sont proposés et couramment utilisés pour mesurer l'intensité de l'effet des analgésiques chez les patients inconscients. Leurs valeurs respectives sont insuffisamment décrites : quel dispositif pour quel patient ? Pour quelle intervention ? L'objectif de cette étude est de répondre à ces questions en comparant les données obtenues

par 3 de ces dispositifs chez un même patient pendant une intervention chirurgicale. Cela permettra à l'avenir de choisir le dispositif le plus approprié pour les futurs patients devant être opérés sous anesthésie générale.

QUELLE EST LA METHODOLOGIE DE L'ETUDE ?

Il s'agit d'une recherche dite « non interventionnelle », c'est-à-dire qu'elle ne modifie pas votre prise en charge. De manière habituelle, au moins un de ces dispositifs aurait été utilisé pour vous surveiller. Au total, 3 capteurs seront utilisés : 2 capteurs collés sur le thorax et un troisième glissé à l'extrémité d'un doigt. Les 3 capteurs seront retirés en fin d'intervention, avant votre réveil.

L'administration de l'anesthésie générale se déroulera selon le protocole habituel pour ce type d'intervention chirurgicale et pour votre état de santé. L'intervention chirurgicale ne sera en rien modifiée par l'étude.

QUELS SONT LES BENEFICES ATTENDUS ?

Cette étude permettra de choisir le dispositif le plus approprié pour les futurs patients devant être opérés sous anesthésie générale. Ceci permettra de mieux doser les médicaments analgésiques pendant leur anesthésie, et probablement d'en diminuer les effets secondaires.

QUELS SONT LES RISQUES PREVISIBLES ?

Dans la mesure où il s'agit d'une recherche « non interventionnelle » portant sur des dispositifs déjà commercialisés, aucun risque supplémentaire lié à l'étude n'est attendu. Aucun risque n'est attendu du fait d'utiliser 3 dispositifs au lieu d'un seul (ce sont de simples capteurs qui n'émettent aucune onde de quelque sorte).

QUELLE SERA LA DUREE DE VOTRE PARTICIPATION ?

Elle est limitée à la période de votre présence au bloc opératoire.

QUELS SONT VOS DROITS EN TANT QUE PARTICIPANT A CETTE ETUDE ?

Vous pouvez vous retirer à tout moment de l'essai sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin ; vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

De plus, si vous le souhaitez, vous serez informé à votre demande des résultats globaux de l'essai par le médecin investigateur.

ASPECT CONFIDENTIEL DES DONNEES

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Les informations concernant votre identité seront tenues confidentielles par votre médecin investigateur.

A QUI DEVEZ-VOUS VOUS ADRESSER EN CAS DE QUESTIONS OU DE PROBLEMES ?

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez vous adresser au médecin qui coordonne cette étude :

Pr Francis REMERAND

Service d'Anesthésie-Réanimation II (SAR-II)

Hôpital Trousseau, CHRU de Tours

37044 Tours Cedex 9

Téléphone : 02 47 47 85 51

ANNEXE 3 : Formulaire de consentement pour la participation à l'étude

<p style="text-align: center;">FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE</p>
--

Titre de la recherche : ANISPINOL

Je soussigné(e) (*nom et prénom*),

né(e) le (*date de naissance*), accepte de participer à l'étude intitulée « **ANISPINOL** » coordonnée par le Pr Francis REMERAND.

J'ai lu ce jour la note d'information réservée au patient. J'ai bien pris connaissance de l'objectif et de la durée de l'étude, des bénéfices attendus et des contraintes et risques prévisibles.

Les conditions de sa réalisation m'ont été clairement expliquées par le Docteur (*nom et prénom du médecin*).

Je connais la possibilité qui m'est réservée à tout moment d'interrompre ma participation sans en fournir la raison et sans que cela ne me porte préjudice, ni que cela porte atteinte aux soins qui continueront à m'être prodigués.

Je certifie sur l'honneur être affilié à un régime de Sécurité Sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai bien compris que les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Conformément à la loi « informatique et liberté » du 06/01/1978, je dispose d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données me concernant.

J'ai bien noté que j'ai le droit d'être informé des résultats globaux de cette recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la note d'information.

Un exemplaire de ce consentement me sera remis après signature.

Fait à Chambray-les-Tours, le/2021

ANNEXE 4 : Recueil des données

Numéro d'inclusion :

Recueil des données

Date de l'intervention :

Poids : Taille :

Étiquette patient

Check-list

- SpO2 GE au doigt (SPI)
- Electrodes
- Capteur NOL
- Clé USB n° : ...
- Photos (CPA / feuille anesthésie / feuille SSPI)

Type de chirurgie

- PTH
- PTG/PTE/PTC
- Chirurgie générale

Horaires (référence : Scope GE)

Heure relative ANI :

Heure relative NOL :

Heure induction :

Heure IOT (gonflage ballonnet) :

Heure incision :

Heure fermeture (fin) :

Heure extubation :

Drogue	Induction	IOT	Incision	Fermeture
Rémifentanil (cible en ng/mL)				
Sufentanil (total en mcg)				
Noradrénaline (débit en mcg/h)				
Phényléphrine (total en mcg)				
Ephédrine (total en mcg)				

Vu, le Directeur de Thèse



Professeur Francis REMERAND

Chef de service

Anesthésie - Réanimation Chirurgicale 2

CHRU Trousseau - 37044 TOURS CEDEX 9

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

GALATAUD Laurent

37 pages – 4 annexes – 3 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction : Plusieurs dispositifs (ANITM, SPITM, NOLTM) sont proposés pour apprécier la balance nociception/antinociception (NAN) durant une anesthésie générale. Ils ne sont en revanche pas évalués en postopératoire. Cette étude a pour objet d'évaluer si ces dispositifs sont susceptibles de prédire la survenue de douleurs aiguës postopératoires.

Matériel et méthode : Étude observationnelle, prospective et monocentrique d'une cohorte de 38 patients opérés sous anesthésie générale en chirurgie orthopédique et viscérale. Les dispositifs ANITM, SPITM, NOLTM étaient installés chez tous les patients. L'analgésie était guidée par les critères cliniques habituels. Le critère principal de jugement était le score maximum de douleur mesuré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Sa corrélation avec plusieurs indices délivrés par les moniteurs durant l'intervention (pourcentage de temps passé en balance NAN correcte, insuffisante ou excessive de l'induction à la fermeture) et en fin d'intervention (moyenne des valeurs ou valeur la plus péjorative sur les 10 dernières minutes de l'intervention) a été recherchée par des tests de Pearson. La capacité de chaque indice à prédire la survenue d'une douleur modérée à sévère (DoMS) ou sévère (DoSev) a été évaluée par une courbe ROC et son aire sous la courbe (AUC).

Résultats : Les tests de corrélation entre le score maximum de douleur en SSPI et les différents indices étudiés avaient un p allant de 0,130 à 0,961. Les AUC de ces mêmes indices pour détecter une DoMS ou une DoSev allaient de 0,515 à 0,675.

Conclusion : Les divers indices issus de ces moniteurs n'ont pas pu être corrélés à l'intensité de la douleur postopératoire, et semblent insuffisants pour prédire la survenue des douleurs postopératoires.

Mots clés : douleur postopératoire, monitoring, nociception, ANI, SPI, NOL

Jury :

Président : Professeur Marc LAFFON

Directeur de thèse : Professeur Francis REMERAND

Membres : Docteur Margaux HARLY, Docteur Agnès PUJOL

Date de soutenance : 15 octobre 2021