



Faculté de médecine

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Martin GHEZA

Né le 29 juillet 1987 aux Lilas (93)

**Monitoring peropératoire de la balance nociception-antinociception:
analyse du temps opératoire passé dans la zone cible de l'ANI, SPI et NOL
au cours de l'anesthésie générale pour chirurgie orthopédique lourde sans
analgésie loco-régionale**

Présentée et soutenue publiquement le **31 mai 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 :

Professeur Luc FAVARD, Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Amine NAJI, Anesthésiologie et Réanimation, Assistant spécialiste, SAR GHSud, Bordeaux

**Directeur de thèse : Professeur Francis REMERAND, 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

ASSESSEURS

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 VOUREC'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 Alain CHANTEPIE

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 – 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 – 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. MORAIN – 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
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
BERHOUE 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
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
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
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
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
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-vénéréologie
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
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
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
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
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Faculté de Médecine – 10, boulevard Tonnellé – CS 73223 – 37032 TOURS Cedex 1 – Tél : 02.47.36.66.00 – www.med.univ-tours.fr

3

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
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
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLLOU 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
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
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 INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
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 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
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

MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier
----------------------	-----------------------

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.

“If you’re not nervous, then you’re not paying attention”
Miles Davis

RESUME :

Monitoring peropératoire de la balance nociception-antinociception : Analyse du temps opératoire passé dans la zone cible de l'ANI, SPI et NOL au cours de l'anesthésie générale pour chirurgie orthopédique lourde sans analgésie loco-régionale

Introduction : L'évaluation de la profondeur d'analgésie au cours d'une anesthésie générale est clinique et indirecte. Plusieurs dispositifs sont proposés (ANI, SPI, NOL) pour l'évaluer en peropératoire. Il paraît important de savoir quel impact potentiel aurait un protocole d'anesthésie guidé sur ces dispositifs, et si les analyses sont cohérentes entre les 3 dispositifs.

Objectif : Mesurer le temps passé dans chacune de ces trois zones cibles du monitoring du niveau de nociception au cours de l'anesthésie générale, et tester la concordance des 3 différents dispositifs.

Matériel et méthode : Étude observationnelle monocentrique. Les trois dispositifs ont été installés chez 20 patients opérés en chirurgie orthopédique sous anesthésie générale sans analgésie locorégionale. L'analgésie était guidée par l'appréciation clinique de l'équipe d'anesthésie-réanimation. Le critère principal de jugement était le pourcentage de temps passé dans la zone cible de chaque dispositif entre l'induction et la fin de la fermeture cutanée. Les critères secondaires étaient le pourcentage de temps passé en excès ou en insuffisance d'analgésie.

Résultats : 20 patients ont été inclus. La durée médiane entre l'induction et la fermeture était de 106 [85 ; 225] minutes. Selon l'ANI, le SPI et le NOL, les temps médians passés dans la cible étaient respectivement de 37% [30 ; 45], 63% [41 ; 82], 33 % [24 ; 40] du temps ($p < 0.001$), les temps médians considérés comme en excès d'analgésie étaient de 18% [8 ; 46], 20% [2 ; 44] et 40% [26 ; 48] du temps ($p = 0.002$), les temps médians considérés comme en insuffisance d'analgésie étaient de 42% [23 ; 54], 11% [1 ; 38] et 31% [19 ; 42] du temps ($p < 0.001$).

Conclusion : Ces trois dispositifs sont susceptibles de modifier la prise en charge des patients, mais avec des options opposées. Devant les discordances entre les différents dispositifs, le rationnel pour leur usage systématique en pratique quotidienne paraît discutable.

Mots clés : monitoring peropératoire, nociception, Analgesia Nociception Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), Nociception Level (NOL), anesthésie générale, douleur

ABSTRACT

Intraoperative monitoring of the nociception-antinociception balance: Analysis of the operative time spent in the ANI, SPI and NOL target zone during general anesthesia for heavy orthopedic surgery without locoregional analgesia

Introduction: The assessment of the depth of analgesia during general anesthesia is clinical and indirect. Several devices are proposed (ANI, SPI, NOL) to evaluate it intraoperatively. It seems important to know what potential impact a device-guided anesthesia protocol would have, and if the analyses are consistent between the 3 devices.

Objective: To measure the time spent in each of these three target zones of nociception level monitoring during general anesthesia, and to test the concordance of the 3 different devices.

Material and method: Monocentric observational study. The three devices were installed in 20 patients operated in orthopedic surgery under general anesthesia without locoregional analgesia. Analgesia was guided by the clinical assessment of the anesthesiologist team. The primary endpoint was the percentage of time spent in the target zone of each device between induction and the end of skin closure. Secondary criterias were the percentage of time spent in excess or in insufficiency of analgesia.

Results: 20 patients were included. The median time from induction to closure was 106 [85; 225] minutes. According to ANI, SPI and NOL, median times spent in target were 37% [30; 45], 63% [41; 82], 33% [24; 40] of the time, respectively ($p < 0.001$), the median times considered to be in excess of analgesia were 18% [8; 46], 20% [2; 44] and 40% [26; 48] of the time ($p = 0.002$), the median times considered to be in insufficiency of analgesia were 42% [23; 54], 11% [1; 38] and 31% [19; 42] of the time ($p < 0.001$)

Conclusion: All three devices have the potential to change patient management, but with opposite options. Given the discrepancies between the different devices, the rationale for their systematic use in daily practice seems questionable.

Key words: intraoperative monitoring, nociception, Analgesia Nociception Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), Nociception Level (NOL), general anesthesia, pain

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	12
I-INTRODUCTION	13
II-MATERIEL ET METHODE	15
A. POPULATION ETUDIEE	15
B. PRISE EN CHARGE	16
C. RECUEIL DES DONNEES	17
D. ANALYSE STATISTIQUE	17
III-RESULTATS	18
IV-DISCUSSION	19
V-CONCLUSION	22
BIBLIOGRAPHIE	23
ANNEXES	25

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIVOC : Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration
ALR : Analgésie Loco Régionale
ANI : Analgesia/Nociception Index
ASA : American Society of Anesthesiologists
BIS : Indice Bispectral
CNIL : Comité National de l'Information et des Libertés
CPA : Consultation Pré Anesthésique
CPP : Comité de Protection des Personnes
ENS : Echelle Numérique Simple
FC : Fréquence Cardiaque
HTA : Hypertension artérielle
IOT : Intubation Oro Trachéale
IVSE : Intra-Veineuse à la Seringue Electrique
MAR : Médecin Anesthésiste Réanimateur
NAN : Nociception – Anti-nociception
NMT : Transmission Neuromusculaire
NOL : Nociception Level
PA : Pression artérielle
PNI : Pression artérielle Non Invasive
PTE : Prothèse Totale d'Epaule
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SPI : Surgical Phletismographic Index
SpO2 : Oxymétrie de pouls
SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle
VPA : Visite Pré Anesthésique

I-INTRODUCTION

Au cours de la chirurgie ou lors de l'intubation orotrachéale, les stimuli nociceptifs sont nombreux durant une anesthésie générale. Une action analgésique est nécessaire pour limiter les phénomènes physiques qui en résultent : hypertension artérielle (HTA), tachycardie, hypertonie musculaire. Cette action analgésique est généralement assurée par l'administration de morphinomimétiques. Ils ont toutefois de nombreux effets indésirables, parfois graves comme la dépression respiratoire, parfois moins graves mais gênant la réhabilitation post opératoire comme les nausées, vomissements ou le prurit. Ils sont également impliqués dans l'apparition d'hyperalgésie post-opératoire et de douleur chronique. Ces effets indésirables des morphinomimétiques sont dose dépendants, donc réduire la quantité administrée pendant la chirurgie pourrait diminuer ces effets néfastes.

La douleur est une sensation consciente et subjective d'inconfort résultant la plupart du temps d'un stimulus nociceptif, identifié par le système nerveux comme potentiellement capable de porter atteinte à l'intégrité des tissus. Des récepteurs nociceptifs détectent ce stimulus et le transmettent au système nerveux central (SNC). Il en résulte une activation du système nerveux autonome (SNA) induisant tachycardie, sudation, dilatation pupillaire et HTA, ce qui est appelé la nociception (1). Simultanément, la sensation de douleur apparaît après activation de diverses structures cérébrales. Au cours de l'anesthésie générale, ce phénomène conscient de douleur disparaît, laissant place à la seule nociception. Le patient étant inconscient, la douleur n'est pas évaluable directement au cours de l'anesthésie générale, mais les réactions physiologiques liées à la nociception peuvent être monitorées. Les médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR) utilisent couramment la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FC) pour évaluer l'intensité de la nociception et les guider dans l'administration de drogues analgésiques de type morphinomimétiques (2). Cependant, ces deux paramètres ne sont pas modifiés uniquement par la nociception. En effet, la mise sous ventilation mécanique, les positions chirurgicales extrêmes comme le Trendelenburg,

les techniques chirurgicales comme la laparoscopie, l'hypovolémie du patient ou encore la vasoplégie induite par certains médicaments hypnotiques peuvent entraîner les mêmes modifications hémodynamiques qu'une insuffisance ou qu'un excès d'analgésie. Ceci peut conduire à une administration inappropriée de morphinomimétiques. De plus, il existe une grande variabilité interindividuelle des patients face à l'efficacité des morphinomimétiques. La dose optimale à administrer pour traiter un même stimulus chirurgical est donc imprévisible car elle varie d'un patient à l'autre.

Depuis une décennie, de nombreux dispositifs ont été commercialisés pour monitorer en continu certaines variables influencées par la nociception (6). Actuellement, les trois dispositifs les plus fréquemment proposés en France sont l'ANI, le SPI et le NOL (7-8). L'ANI repose sur l'analyse des fluctuations de la fréquence cardiaque en fonction des variations du tonus parasympathique induites par les réactions nociceptives (*Annexe 1*). Le SPI reflète l'activité sympathique du SNA par l'analyse de la variation de la fréquence cardiaque et de la variation de l'amplitude de l'onde de pouls (*Annexe 2*). Le NOL est le seul index multiparamétrique incluant la combinaison de quatre paramètres pour mesurer la nociception (la fréquence cardiaque, la variation de l'amplitude de l'onde de pouls, la conductance thermique cutanée et l'accéléromètre) et reflète donc également l'activité sympathique du SNA (*Annexe 3*). Chaque dispositif possède 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). Malgré les nombreuses publications sur ce sujet, aucun « gold standard » n'a été validé, chaque dispositif ayant des avantages et des inconvénients. L'usage systématique de ces dispositifs n'apparaît encore dans aucune recommandation. L'impact réel de ces dispositifs est mal documenté, sur la pratique des MAR comme sur le devenir des patients. Enfin, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué simultanément ces trois dispositifs. Il nous semble donc intéressant d'évaluer la pertinence de l'utilisation de tels dispositifs, étant donné leur coût. En effet, il paraît important de vérifier que ce type de monitoring est bien susceptible de modifier la conduite de l'analgésie au cours d'une anesthésie générale, et d'anticiper les changements que leur éventuelle utilisation en routine impliquerait.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si le monitoring de la balance nociception – anti-nociception par l'un de ces trois dispositifs au cours d'une anesthésie générale est susceptible de modifier le protocole anesthésique actuel, en mesurant le temps passé dans chacune de ces trois zones cibles du monitoring du niveau de nociception au cours de l'anesthésie générale, et de voir si les consignes proposées sont cohérentes entre les 3 dispositifs.

II-MATERIEL ET METHODE

A. POPULATION ETUDIEE

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique prospective et non interventionnelle d'une cohorte de 20 patients adultes (CHU de Tours). L'étude s'est déroulée du mois de juillet 2020 au mois d'avril 2021. Étaient incluables les patients programmés pour une chirurgie orthopédique lourde (prothèse totale de hanche, prothèse totale d'épaule...) sans analgésie loco-régionale.

Les critères de non-inclusion étaient les patients mineurs, n'appartenant pas à un des régimes de la sécurité sociale, 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 transplantés cardiaques, les femmes enceintes et les patients ayant un rythme cardiaque peropératoire non sinusal durant plus de dix minutes.

Dans l'après-midi précédant l'intervention, l'investigateur principal a expliqué l'étude aux patients, répondu aux questions éventuelles et obtenu leur consentement éclairé écrit. Les patients étaient informés de l'utilisation des données cliniques et paracliniques dans le cadre des recherches observationnelles et une feuille d'information était remise (*Annexe 4*). Leur consentement (*Annexe 5*) pour participer à l'étude était recueilli. Un avis a été demandé au

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

B. PRISE EN CHARGE

Les patients ont reçu leurs traitements habituels jusqu'à la chirurgie selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Après accueil au bloc opératoire et vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, tous les patients avaient une couverture chauffante à air pulsé (Bair Hugger™) et une surveillance continue habituelle par électrocardioscope (B650 ou B850, GE healthcare, USA), pression artérielle non invasive (PNI), oxymétrie de pouls (SpO₂), température œsophagienne et un curamètre. La possibilité d'utiliser d'autres outils de monitoring hors nociception (notamment l'index bispectral (BIS™)) était laissée à la discrétion du MAR en charge de l'anesthésie.

Le capteur cutané de l'ANI (Logiciel version 1.1.3.0 MDoloris Medical System, France) était positionné sur le thorax (*Annexe 1*). La mesure du SPI ne nécessitait pas de capteur supplémentaire puisqu'il était intégré au moniteur du saturimètre GE habituellement utilisé (*Annexe 2*). Le capteur digital du NOL (PMD-200, Medasense Biometrics Ltd, Israël) (*Annexe 3*) était positionné sur l'index ou le majeur de la même main que la SpO₂.

L'heure des moniteurs de l'ANI, du SPI et du NOL était relevée simultanément pour correction lors de l'analyse. L'heure de référence était l'heure du scope (et donc du SPI). Leurs écrans étaient masqués (par une feuille sur écran) dès leur connexion aux capteurs pour ne pas influencer la prise en charge analgésique. Tous les recueils de données liés au protocole étaient effectués par un investigateur non en charge du patient.

Il n'était pas réalisé d'infiltration chirurgicale avant l'incision. L'anesthésie générale était induite par du propofol en bolus ou en AIVOC™ (Orchestra® Primea de Fresenius Kabi, Allemagne), un morphinique (sufentanil en bolus), un curare (atracurium en bolus) et un antihyperalgésiant (kétamine en bolus et/ou IVSE). Il n'était pas utilisé de protoxyde d'azote.

La conduite de l'analgésie peropératoire était laissée à la discrétion du MAR en charge de l'anesthésie. L'analgésie post opératoire comprenait habituellement dexaméthasone, paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ou néfopam. Celle-ci était débutée en fin d'intervention. Après réveil et extubation trachéale du patient, celui-ci était transféré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). L'évaluation de la douleur était réalisée par l'intermédiaire d'une échelle numérique simple (ENS). La prise en charge de la douleur en post opératoire était faite en SSPI.

C. RECUEIL DES DONNEES

Pour chaque patient inclus, un formulaire de recueil de données était complété (*Annexe 6*). Il comprenait notamment les heures d'induction, d'injection de morphinomimétiques, d'intubation orotrachéale (IOT), d'incision et de fin de fermeture cutanée. Les données recueillies en salle de bloc opératoire étaient les suivantes : les données démographiques (âge, sexe, poids, taille, score ASA) ; le type et la durée de la chirurgie ; l'heure d'extubation si cette dernière avait lieu en salle d'opération ; les heures exactes et les doses de médicaments analgésiants ou vasopresseurs administrés. Les données de l'ANI instantané (toutes les secondes) et du NOL (toutes les 5 secondes) étaient exportées sur un fichier Excel (Microsoft) en fin d'intervention depuis leurs moniteurs respectifs sur une clé USB. Le SPI, la FC du scope et celle de la SpO2 étaient recueillis directement sur le scope de la station d'anesthésie (B650 ou B850, GE healthcare, USA). Le scope était raccordé via un câble USB à un ordinateur portable équipé du logiciel I-Collect™ (General Electric Healthcare, Helsinki, Finland). Les données acquises pendant la période opératoire (toutes les 20 secondes) étaient alors enregistrées dans un fichier Excel sur le disque dur du PC.

L'enregistrement des mesures débutait dès le branchement du patient aux différents appareils de monitoring, avant la pré-oxygénation, et était arrêté à la fin de la fermeture cutanée. Toutes les données recueillies ont été analysées secondairement, une fois tous les patients inclus.

D. ANALYSE STATISTIQUE

Le critère de jugement principal était le pourcentage de temps passé dans la zone cible entre l'induction et la fin de la fermeture chirurgicale cutanée selon chaque dispositif. Les zones

cibles étaient définies comme 50-70 pour l'ANI, 20-50 pour le SPI et 10-25 pour le NOL, selon les préconisations des constructeurs. Les données de l'ANI ayant un critère de qualité inférieur à 1 étaient exclues de l'analyse. Les valeurs nulles du SPI ont été exclues de l'analyse. Aucun tri des données du NOL n'a été nécessaire.

Les critères de jugement secondaires étaient selon chaque dispositif « l'insuffisance » d'analgésie ($ANI < 50$, $SPI > 50$, $NOL > 25$) et « l'excès » d'analgésie ($ANI > 70$, $SPI < 20$, $NOL < 10$).

Pour cette étude observationnelle descriptive, aucun calcul de nombre de sujet nécessaire n'a été effectué. Par homologie avec la plupart des études dans ce domaine, un nombre de 20 patients semblait suffisant pour répondre aux questions posées.

Les résultats sont exprimés en moyenne (écart type) pour les données démographiques ou en médiane [10^e et 90^e percentiles] (critères principaux et secondaires). Le critère de jugement principal et les pourcentages de temps en « excès » ou en insuffisance d'analgésie ont été comparés entre les trois dispositifs par un test de Friedman . Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

III-RESULTATS

Durant la période d'étude, les 20 patients inclus ont été analysés. Les caractéristiques individuelles des 20 patients sont présentées dans le *tableau 1*. Il y avait 7 hommes (35%) et 13 femmes (65%) ; 3 patients étaient traités par bêtabloquant (15%). Les interventions comprenaient 17 prothèses totales de hanche (85%). Ces 20 patients ont été pris en charge par 9 MAR. La durée médiane totale entre l'induction et la fermeture était de 106 [85 ; 225] minutes.

Le sufentanil a été le seul morphinomimétique utilisé dans tous les cas. Aucun passage en rythme non sinusal n'a été rapporté. Au moins un vasopresseur a été utilisé chez 12 patients (60%), la noradrénaline chez 8 patients (40%), l'éphédrine chez 5 patients (25%) et la phényléphrine chez 1 patient (5%). Le nombre médian de données exploitables par patient était de 5821 pour l'ANI, 430 pour le SPI et 1115 pour le NOL. Les pourcentages médians de données exploitables durant la période étudiée étaient de 92% pour l'ANI, 99% pour le SPI et 97% pour le NOL ($p < 0.001$). Le NOL a été initialisé avec du retard pour une raison logistique dans un cas (n°30), l'analyse sur ce cas a été réalisée pour la période pendant laquelle les trois dispositifs étaient opérationnels (d'une dizaine de minutes avant l'incision jusqu'à la fin de la fermeture cutanée).

Selon l'ANI, le SPI et le NOL, les temps médians passés dans la cible étaient respectivement de 37% [30 ; 45], 63% [41 ; 82], 33 % [24 ; 40] du temps ($p < 0,001$). Les temps médians considérés comme « en excès » d'analgésie selon l'ANI, le SPI et le NOL étaient respectivement de 18% [8 ; 46], 20% [2 ; 44] et 40% [26 ; 48] du temps ($p = 0.002$), les temps médians considérés comme en insuffisance d'analgésie étaient de 42% [23 ; 54], 11% [1 ; 38] et 31% [19 ; 42] du temps ($p < 0.001$). Les pourcentages de chaque temps opératoire passés dans la cible, en « insuffisance » ou en « excès » d'analgésie de l'ANI, du SPI et du NOL sont présentés sur les *figures 1,2 et 3 et tableaux 2,3 et 4*.

IV-DISCUSSION

Dans cette étude, le temps médian passé dans la zone cible de l'ANI, du SPI et du NOL au cours de l'anesthésie générale avec ALR varie de 33 à 63%. Ces trois moniteurs délivrent aussi des informations très différentes, notamment en termes de temps considéré comme en « excès » ou en insuffisance d'analgésie.

Lors d'une anesthésie générale idéale, le patient devrait passer 100% du temps dans la zone cible de ces paramètres. Ce but est évidemment théorique. En pratique, il est difficile de savoir quelle cible est raisonnablement exigible. La plupart des études raisonne sur la

quantité globale de morphinique consommée au cours de l'anesthésie, ou sur l'analyse des minutes encadrant l'intubation ou l'incision, mais pas en temps passé dans la cible. Ainsi, il est difficile de dire aujourd'hui si passer de 33-63% du temps opératoire dans la cible à 70-100% (par exemple) impacterait significativement la prise en charge du patient (sur les complications respiratoires, l'analgésie ou les nausées et vomissements post opératoires par exemple). Il est cependant probable que ces taux de 37, 63 et 33% peuvent être considérés comme insuffisants. Ce résultat suggère que l'utilisation d'un de ces moniteurs pourrait aider à mieux gérer l'analgésie per opératoire. Malheureusement, le temps passé dans la cible est significativement différent entre les trois moniteurs. Ceci signifie que les périodes considérées comme ayant une analgésie adéquate diffèrent selon le moniteur utilisé. L'analyse pratiquée ici sous-estime de plus cette constatation. En effet, si on fait l'hypothèse que le dispositif ayant le plus faible temps dans la cible est le moins sensible, l'analyse réalisée laisse penser que les 3 moniteurs sont en accord pour dire que 33% du temps est passé dans la cible (les deux autres valeurs, 37 et 63%, étant dues à des différences de sensibilité). En réalité, il est probable que le pourcentage de temps durant lequel les 3 dispositifs délivrent la même information (dans la cible) est bien inférieur à ces 33%. En effet, l'ANI pourrait très bien être dans la cible durant le 1^{er} tiers du temps étudié, le SPI durant les seuls 2^e tiers et le NOL durant le 3^e tiers... la concordance entre les 3 dispositifs serait alors nulle. Ceci aurait nécessité une analyse de concordance toutes les 20 secondes. Cette analyse est rendue compliquée du fait du nombre important de données et de l'échantillonnage de temps différent entre les 3 moniteurs (1 sec pour l'ANI, 10 secondes pour le NOL et 20 secondes pour le SPI). Cette analyse est actuellement en cours. Au total, le fait que ces 3 dispositifs donnent des résultats très différents rend difficile leur interprétation en routine. En effet, l'absence de gold standard interdit de choisir un dispositif plus que l'autre.

Il serait aussi important de savoir si le temps passé hors de la cible est en « excès » ou en « insuffisance » d'analgésie. Malheureusement, les trois moniteurs donnent alors des réponses très différentes. Quand le patient est en dehors de la cible, les pourcentages de temps en excès ou en insuffisance d'analgésie diffèrent aussi d'un dispositif à l'autre. Ces différences sont également sous estimées pour des raisons d'analyse statistique. De plus, il est peu probable que les différences observées soient uniquement dues à des sensibilités

différentes. En effet, les temps passés dans la cible ou en insuffisance d'analgésie semblent proches via l'ANI et le NOL, mais le temps passé en excès d'analgésie semble proche cette fois entre ANI et SPI.

L'intérêt de cette étude est que la conduite analgésique a été conventionnelle, c'est-à-dire non guidée par ces outils de monitoring. Ceci reflète la pratique quotidienne de la majorité des MAR en France. Plusieurs moniteurs d'ANI étaient disponibles dans notre service. Les SPI sont présents dans environ deux tiers des salles d'intervention du service. Deux moniteurs de NOL ont été prêtés pour l'étude (avec les consommables). L'ANI et le SPI sont peu utilisés en routine dans le service pour guider l'analgésie peropératoire. Leur occultation n'a donc en rien changé les habitudes des MAR de ces 20 patients. Les critères d'inclusion étaient larges, pour favoriser la relevance clinique. Nous avons pris parti d'inclure les patients sous bétabloquants car ils sont très représentés dans les situations visées par ces dispositifs. Toutefois, les résultats observés dans notre équipe pourraient ne pas refléter la pratique de toutes les équipes. En effet, l'analgésie par sufentanil est moins adaptable que celle par rémifentanil. Il est possible que les discordances observées entre les 3 dispositifs soient moindres lorsque l'analgésie est assurée par du rémifentanil en AIVOC. Ce mode d'administration est encore minoritaire en France car il est plutôt réservé aux patients fragiles, mais son usage est croissant. Son avantage principal est qu'elle compare les trois moniteurs les plus fréquemment proposés en France. Pris isolément, tous ont montré une diminution des consommations per opératoires de morphinomimétiques et/ou une meilleure analgésie en SSPI (11-14). Mais leurs éventuelles discordances n'ont jamais réellement été recherchées. Bien que l'ANI évalue les répercussions parasympathiques de la nociception et les deux autres ses répercussions sympathiques, toutes évaluent le même phénomène : la nociception. Il est donc troublant de les voir se contredire. L'ampleur de ces contradictions devra être plus finement analysée (lors de stimulations précises, ou d'évènements précis comme les réinjectons).

Une autre limite du travail est l'absence d'évaluation en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI) (14- 15) et de suivi à long terme pour évaluer les effets sur la douleur post opératoire (aigue ou chronique) ou la réhabilitation ou les complications respiratoires ou les nausées et vomissements post opératoires. D'un point de vue pratique,

plus que sur la capacité d'un dispositif à mesurer les variations de la nociception, c'est sur l'impact de l'utilisation de ce dispositif sur la consommation de morphinomimétiques, sur la réhabilitation post-opératoire et sur les complications postopératoires que l'on peut estimer la pertinence de ces dispositifs. Une telle analyse aurait nécessité un plus grand nombre de patients. Enfin, il faut rappeler que cette étude porte sur l'anesthésie générale sans ALR en orthopédie. Il est possible que ces moniteurs se comportent très différemment dans d'autres situations cliniques. Nous avons évalué ces mêmes dispositifs sur des patients ayant bénéficié de chirurgie orthopédique avec ALR et retrouvé des résultats également très discordants entre l'ANI, le SPI et le NOL.

V-CONCLUSION

Dans le cadre d'une anesthésie générale sans ALR, ces trois dispositifs sont susceptibles de modifier la prise en charge des patients, mais avec des options opposées. En l'absence de technique de référence et de recommandation, et devant les discordances entre les différents dispositifs, le rationnel pour leur usage systématique en pratique quotidienne paraît discutable. L'apport clinique de ces dispositifs nécessite de nouveaux travaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. MATHIEU, Jeanne, LOGIER, Régis, DE JONCKHEERE, Julien et *al.* Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* . **147**, 1-2. (2009).
2. FUNCKE, Sandra, O. PINNSCHMIDT, Hans, WESSELER, Stephan, et *al.* Guiding opioid administration by 3 different analgesia nociception monitoring indices during general anesthesia alters intraoperative sufentanil consumption and stress hormone release: A randomized controlled pilot study. *Anesth Analg*. **130**, 1264-1273. (2020).
3. MEIJER, Fleur S, H MARTINI, Chris, BROENS, Suzanne et *al.* Nociception-guided versus standard care during Remifentanyl– Propofol anesthesia: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. **130**, 745-755. (2019).
4. WON, Ju Yon, BYUNG, Gun Lim, Lim, LEE, So Hun, PARK, Sangwoo, KIM, Heezoo, LEE, Il Ok et *al.* Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anesthesia. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e4743. (2016).
5. LE GALL, Lisa, DAVID, Annaëlle, CARLES, Pauline 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*. **38**, 35-39. (2019).
6. BEN-ISRAEL, Nir, KLIGER, Mark, ZUCKERMAN, Galit et *al.* Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput*. **27**, 659-68. (2013).

7. RENAUD-ROY, Etienne, STÖCKLE, Pierre André, MAXIMOS, Sarah et al. Correlation between incremental remifentanyl doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli. *Can J Anaesth.* **66**, 1049-1061. (2019).
8. GRUENEWALD, Matthias, HERZ J, SCHOENHERR, T et al. Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanyl anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* **81**, 480-9. (2015).
9. BOLLAG, Laurent, JELACIC, Srdjan, CARLOS DELGADO, Upegui et al. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. *F1000Res.* **7**, 875. (2018).
10. STÖCKLE, Pierre André, JULIEN, Marco, ISSA, Rami, et al. Validation of the PMD100TM and its NOL to detect nociception at different infusion regimen of remifentanyl in patients under general anaesthesia. *Minerva Anesthesiol.* **84**, 1160-1168. (2018).
11. UPTON, Henri D, LUDBROOK, Guy L, WING, Andrew et al. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”— Guided Fentanyl administration during Sevoflurane anesthesia in lumbar discectomy and laminectomy: A randomized clinical trial. *Anesth Analg.* **125**, 81-90. (2017).
12. MARTINI, Chris H, BOON, Martijn, BROENS, Suzanne JL et al. Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol–Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesiology.* **123**, 524-34. (2015).
13. EDRY, Ruth, RECEA, Vacile, DIKUST, Yuri et al. Preliminary intraoperative validation of the nociception Level index pain. *Anesthesiology.* **125**, 193-203; (2016).
14. SZENTAL, JA, WEBB, A, WEERARATNE, C et al. 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.* **114**, 640-5. (2015).
15. BOSELLI, E, BOUVET, L, BÉGOU, G et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/ nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth*; **112**, 715-21. (2014).

ANNEXES

Tableau 1 : Données cliniques des patients

Numéro inclusion	Chirurgie	Âge	Sexe	Poids	Taille	ASA	Bétabloquants	Vasopresseurs
5	PTH	76	F	78	161	2	non	Noradrénaline Ephédrine
6	PTE	74	F	95	150	3	non	Noradrénaline
14	PTH	38	F	65	170	1	non	0
23	PTH	80	H	67	164	2	non	0
24	PTH	68	F	90	168	2	oui	Noradrénaline Ephédrine
25	Ostéosynthèse tibia	29	H	80	180	1	non	0
26	PTH	79	H	78	174	2	oui	Noradrénaline
27	Arthrectomie genou	39	F	65	164	2	non	0
28	PTH	50	F	70	160	2	non	0
29	PTH	77	F	95	158	2	non	Noradrénaline
30	PTH	65	F	92	166	2	non	Noradrénaline
31	PTH	75	F	49	158	2	non	Noradrénaline
32	PTH	84q	H	61	170	3	non	Ephédrine
33	PTH	67	H	71	163	1	non	Ephédrine
34	PTH	81	F	80	162	2	oui	Noradrénaline
35	PTH	28	H	73	179	1	non	0
36	PTH	67	F	79	162	2	non	0
37	PTH	48	H	102	180	2	non	Ephédrine
38	PTH	66	F	80	164	2	non	Phényléphrine
39	PTH	81	F	55	157	2	non	0

PTE : prothèse totale d'épaule, PTH : prothèse totale de hanche, H : homme, F : femme, ASA : American Society of Anesthesiologists, score permettant d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité péri-opératoire (ASA 1 : patient sain en bonne santé ASA 5 : patient moribond dont la survie est improbable sans intervention). Âge en années, Poids en kilogrammes, Taille en centimètres.

Figure 1 : Pourcentages du temps opératoire passé dans la cible de l'ANI, du SPI et du NOL.

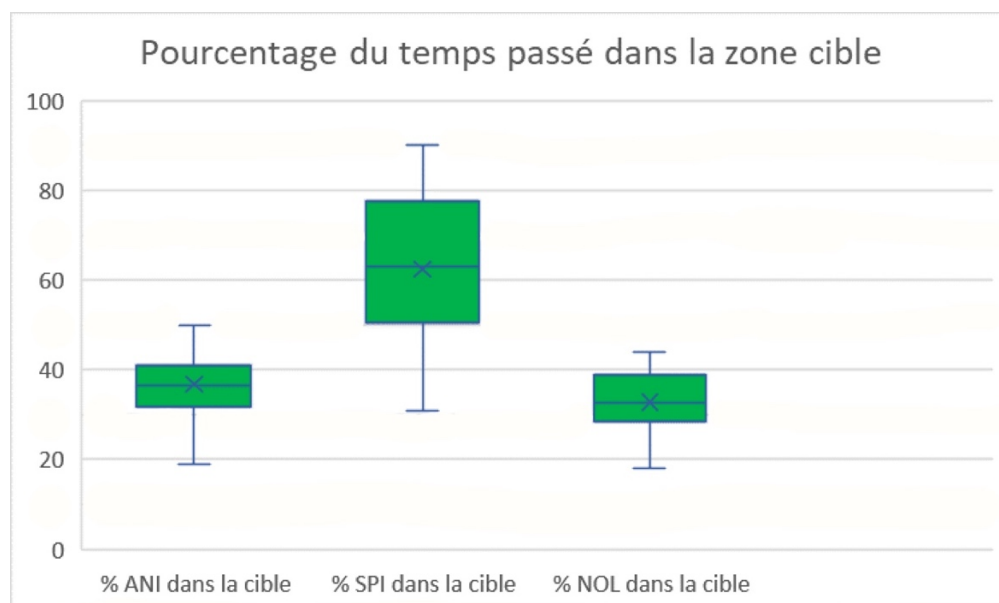


Tableau 2 : Pourcentages médians du temps passé dans la cible

Temps dans la cible	ANI	SPI	NOL
1 ^e Décile	30	41	23,7
1 ^{er} Quartile	33,25	53,5	29,5
Médiane	36,5	63	32,5
3 ^e Quartile	41	76,5	38,25
9 ^e Décile	45	82,3	40,3

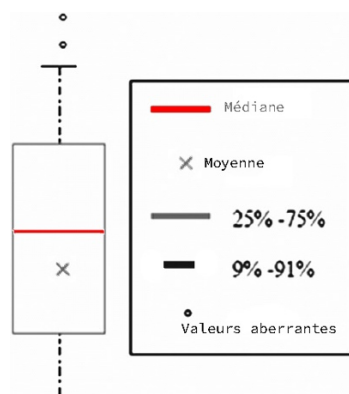


Figure 2 : Pourcentages du temps opératoire passé en « excès » d'analgésie de l'ANI, du SPI et du NOL.

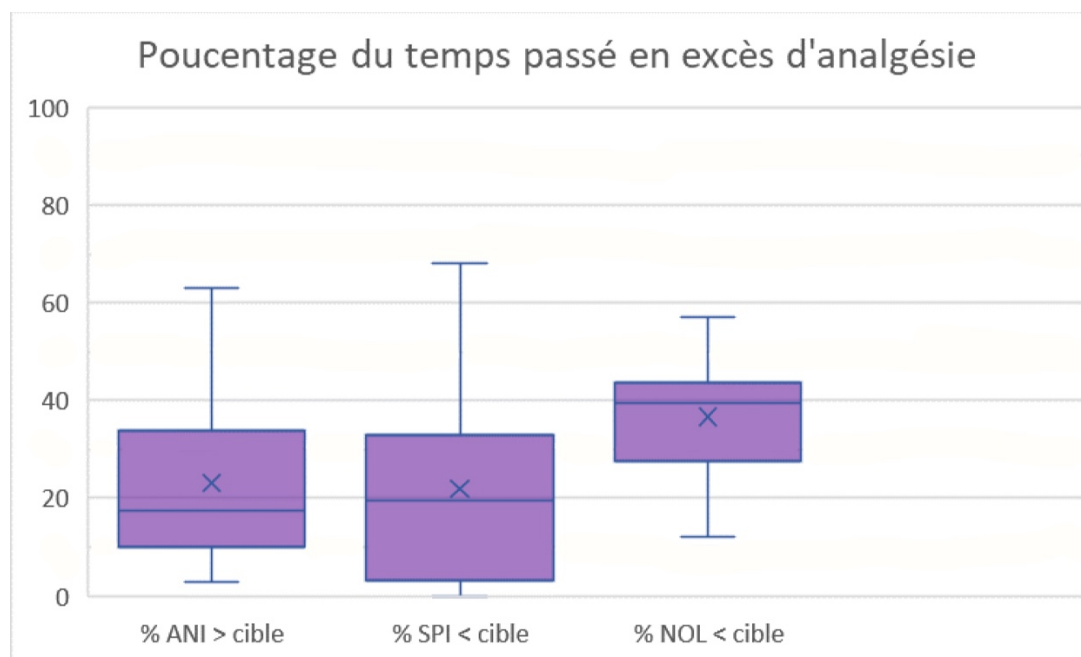


Tableau 3 : Pourcentages médians du temps passé en « excès » d'analgésie

Temps en excès d'analgésie	ANI	SPI	NOL
1 ^e Décile	7,8	1,9	25,8
1 ^e Quartile	12	5,75	28,5
Médiane	17,5	19,5	39,5
3 ^e Quartile	31,25	33	43,25
9 ^e Décile	45,6	44,3	48,1

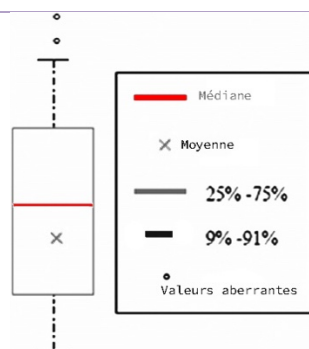


Figure 3 : Pourcentages du temps opératoire passé en « insuffisance » d'analgésie de l'ANI, du SPI et du NOL.

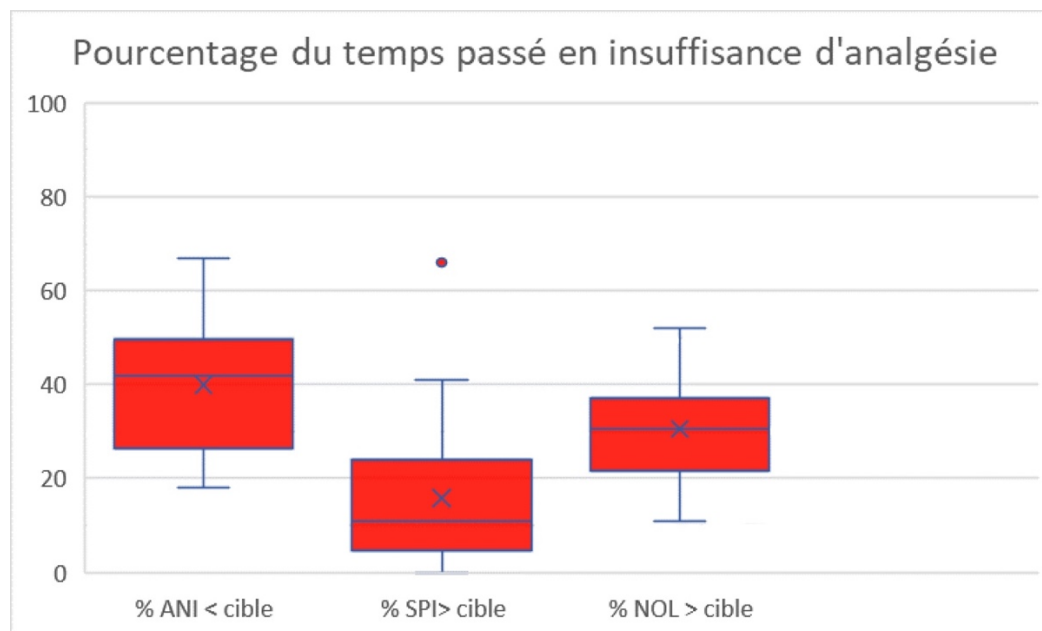
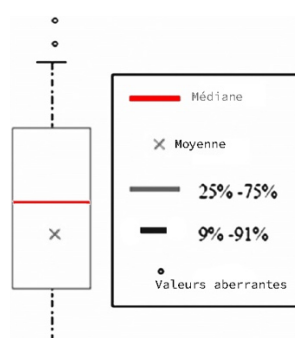
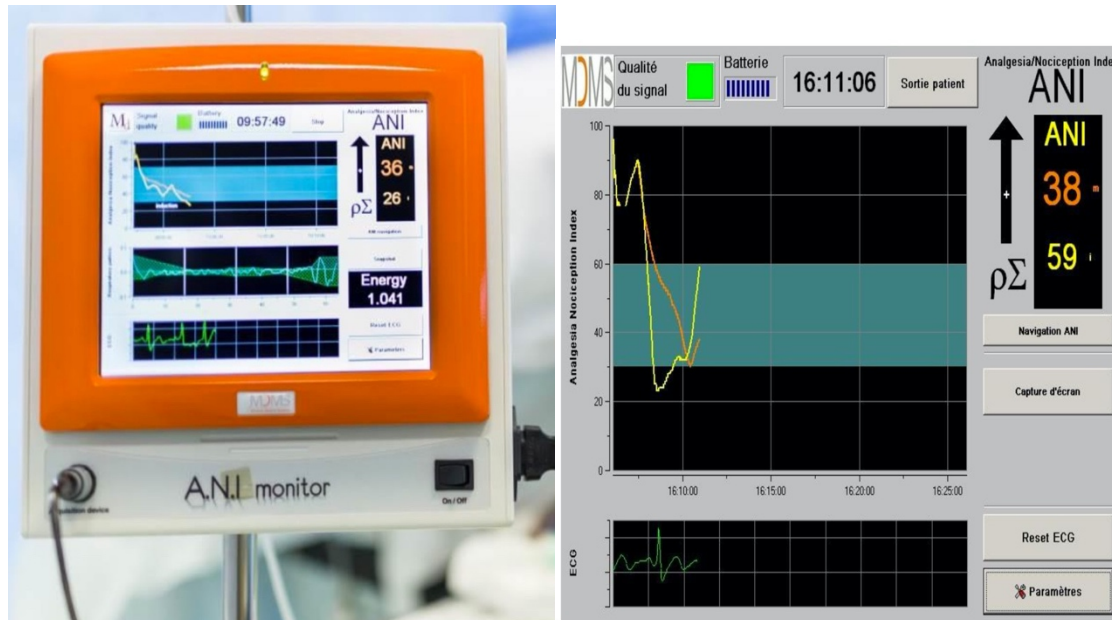


Tableau 4 : Pourcentages médians du temps passé en « insuffisance » d'analgésie

Temps en insuffisance d'analgésie	ANI	SPI	NOL
1 ^e Décile	22,6	1	18,8
1 ^e Quartile	28,75	6,25	23,25
Médiane	42	11	30,5
3 ^e Quartile	48,5	18	35,75
9 ^e Décile	54,2	38,3	41,7



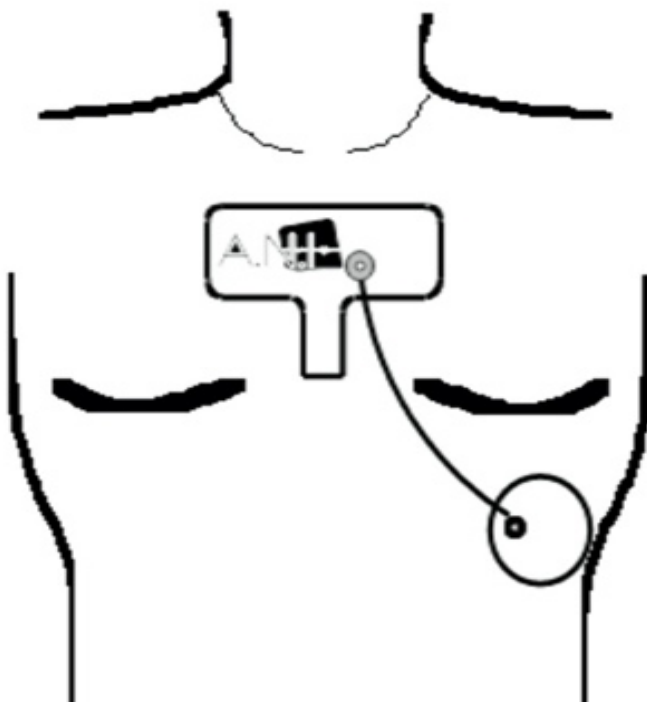
Annexe 1 : L'Analgesia Nociception Index (ANI™) - Mdoloris Medical Systems (France)



Il est basé sur la variation de la fréquence cardiaque. Cette technique analyse en continu l'impact de l'arythmie sinusale respiratoire sur la fréquence cardiaque, conduisant à la mesure du système parasympathique. Chaque spike R sur le scope ECG est utilisé pour mesurer la variation de l'intervalle RR. Ce signal est normalisé et filtré entre 0,15 et 0,4 Hz. Seules les variations du parasympathique sont utilisées pour le calcul de cet index, qui est principalement influencé par le cycle respiratoire. Un calcul est donc réalisé toutes les secondes puis moyenné sur une période dite « courte » et sur une période dite « longue ». Le moniteur affiche alors deux paramètres : en jaune, l'ANI instantané (noté « i »), résultant du processus précédemment décrit ; en orange, l'ANI moyenné sur 4 minutes (noté « m »). Ces index peuvent permettre de devancer une réactivité hémodynamique du patient lors d'un stimulus nociceptif. L'ANI varie de 0 à 100, où 0 est le signe d'une réponse intense du SNA au stress et 100 une réponse faible du SNA au stress et donc potentiellement un seuil bas de nociception. Les limites quant à l'utilisation de l'ANI sont l'arythmie cardiaque et la stimulation cardiaque. Les seuils prédictifs ne sont pas encore établis, mais des études préliminaires suggèrent qu'une valeur d'ANI située dans la fourchette 50-70 rend la

survenue d'un épisode de réactivité hémodynamique dans les 10 minutes suivantes peu probable.

Les électrodes sont composées d'un dispositif en deux parties : un capteur double et un capteur simple relié ensemble par un fil conducteur comme le montre le schéma ci-dessous.



Annexe 2 : Le Surgical Pleth Index (SPI™) - General Electrics (Finlande), anciennement appelé le Stress Surgical Index (SSI)



C'est un index reflétant l'activité sympathique du système nerveux autonome. L'information donnée par un signal pléthysmographique au bout du doigt, appelé la variation de l'onde de pouls, est utilisé pour calculer les deux paramètres constituant le SPI : la variation de la fréquence cardiaque et l'amplitude de la variation de l'onde de pouls. Donc aucun consommable n'est nécessaire pour utiliser le SPI. L'index numérique mesuré en continu (de 0 à 100, avec 0 pour l'absence de stress et 100 pour un stress intense) était antérieurement utilisé pour donner une mesure numérique du stress chirurgical chez les patients sous anesthésie générale. Le fabricant recommande un SPI < 50 pendant la chirurgie. Les limites quant à l'utilisation du SPI sont l'arythmie cardiaque, la stimulation cardiaque et la vasoconstriction périphérique empêchant le calcul du SPI.

Le SPI est calculé à partir de la formule suivante :
$$\text{SPI} = 100 - (0,7 \times \text{Amplitude max de l'onde de pléthysmographie} + 0,3 \times \text{variabilité rythme cardiaque normalisé}).$$

Annexe 3 : Le Nociception Level Index (NOL™) - Medasens Biometrics Ltd (Israël)



C'est un index multiparamétrique combinant quatre paramètres pour mesurer la nociception : la fréquence cardiaque, l'amplitude de la variation de l'onde de pouls, la conductance thermique cutanée et l'accéléromètre (détecte les mouvements et le Trendelenburg). Ces paramètres, collectés grâce à un capteur au bout du doigt (PMD™ Medasense Biometrics Ltd, Ramat Yishai, Israel), sont analysés en utilisant une régression non linéaire de Forest, donnant des valeurs allant de 0 à 100, où 0 est l'absence de nociception et 100 une nociception très importante. Les limites quant à l'utilisation du NOL sont l'arythmie cardiaque, la stimulation cardiaque et la vasoconstriction périphérique.

Le dispositif PMD-200™ se compose d'une unité de surveillance, d'une sonde pince-doigt non invasive (réutilisable) et d'un capteur (consommable). Pour une analgésie adéquate, il est recommandé que la valeur de l'indice NOL soit comprise entre 10 et 25 pendant que le patient est sous anesthésie générale.

Annexe 4 : Lettre d'information destinée aux patients pour la participation à l'étude

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

Etude 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 5 : 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/2020

Annexe 6 : Formulaire de recueil des données

Recueil des données

Date de l'intervention :

Poids :

Taille :

Étiquette patient

Check-list

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> SpO2 GE au doigt (SPI) | <input type="checkbox"/> Electrodes ANI |
| <input type="checkbox"/> Capteur NOL | <input type="checkbox"/> Clé USB : |
| <input type="checkbox"/> Photos (CPA / feuille anesthésie / feuille SSPI) | <input type="checkbox"/> Caches ANI-NOL-SPI |
| <input type="checkbox"/> Consentement | |
| <input type="checkbox"/> Copie sur clé USB SPI/NOL/ANI | |

Type de chirurgie

- ☐ PTH ☐ PTG-PUC-PTE-Coiffe-Butée ☐ Chirurgie générale

Horaires (référence : Scope GE) avec les secondes

Heure exacte SPI :

Heure extubation :

Heure exacte ANI :

Heure exacte NOL :

Heure induction :

Heure IOT (gonflage ballonnet) :

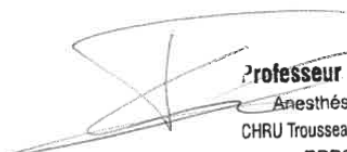
Heure incision :

Heure fermeture (fin) :

Drogue	Induction	IOT	Incision	Début Fermeture	Fin Fermeture
Rémifentanyl (cible en ng/mL)					
Sufentanyl (total en mcg)					
Noradrénaline (débit en mcg/h)					
Phényléphrine (total en mcg)					

Vu, le Directeur de Thèse

le 20/05/21



Professeur Francis REMERAND

Anesthésie - Réanimation 2

CHRU Trousseau - 37044 TOURS CEDEX 9

RPPS 10001498582

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

GHEZA Martin

40 pages – 4 tableaux – 3 figures — 5 illustrations

Résumé :

Introduction : L'évaluation de la profondeur d'analgésie au cours d'une anesthésie générale est clinique et indirecte. Plusieurs dispositifs sont proposés (ANI, SPI, NOL) pour l'évaluer en per-opératoire. Il paraît important de savoir quel impact potentiel aurait un protocole d'anesthésie guidé sur ces dispositifs, et si les analyses sont cohérentes entre les 3 dispositifs.

Objectif : Mesurer le temps passé dans chacune de ces trois zones cibles du monitoring du niveau de nociception au cours de l'anesthésie générale, et tester la concordance des 3 différents dispositifs.

Matériel et méthode : Étude observationnelle monocentrique. Les trois dispositifs ont été installés chez 20 patients opérés en chirurgie orthopédique sous anesthésie générale sans analgésie locorégionale. L'analgésie était guidée par l'appréciation clinique de l'équipe d'anesthésie-réanimation. Le critère principal de jugement était le pourcentage de temps passé dans la zone cible de chaque dispositif entre l'induction et la fin de la fermeture cutanée. Les critères secondaires étaient le pourcentage de temps passé en excès ou en insuffisance d'analgésie. **Résultats :** 20 patients ont été inclus. La durée médiane entre l'induction et la fermeture était de 106 [85 ; 225] minutes. Selon l'ANI, le SPI et le NOL, les temps médians passés dans la cible étaient respectivement de 37% [30 ; 45], 63% [41 ; 82], 33 % [24 ; 40] du temps ($p < 0.001$), les temps médians considérés comme en excès d'analgésie étaient de 18% [8 ; 46], 20% [2 ; 44] et 40% [26 ; 48] du temps ($p = 0.002$), les temps médians considérés comme en insuffisance d'analgésie étaient de 42% [23 ; 54], 11% [1 ; 38] et 31% [19 ; 42] du temps ($p < 0.001$).

Conclusion : Ces trois dispositifs sont susceptibles de modifier la prise en charge des patients, mais avec des options opposées. Devant les discordances entre les différents dispositifs, le rationnel pour leur usage systématique en pratique quotidienne paraît discutable.

Mots clés : monitoring peropératoire, nociception, Analgesia Nociception Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), Nociception Level (NOL), anesthésie générale, douleur

Jury : Président du Jury : Professeur Marc LAFFON

Directeur de thèse : Professeur Francis REMERAND

Membres du Jury : Professeur Luc FAVARD

Docteur Amine NAJI

Date de soutenance : 31 mai 2021