

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Théo NORMAND

Né le 26/04/1993 à Bourges (18)

**Monitoring peropératoire de la balance nociception/anti-nociception :
analyse du temps opératoire passé dans la zone cible de l'ANITM, SPITM et
NOLTM au cours d'une anesthésie générale pour chirurgie viscérale lourde.**

Présentée et soutenue publiquement le **29 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 Fabien ESPITALIER, Service Anesthésie Réanimation 2, PH, CHRU – Tours

Docteur Thomas GUILLEM, Anesthésiologie et Réanimation, Assistant spécialiste, CHRU – 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 |
| DESOUBEUX 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 | Ophthalmologie |
| 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 |
| NICOGLUO 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 ABREVIATIONS | 11 |
| RESUME | 12 |
| ABSTRACT | 13 |
| INTRODUCTION | 14 |
| MATERIELS ET MÉTHODE | 16 |
| Design de l'étude | 16 |
| Population..... | 16 |
| Intervention | 17 |
| Données | 18 |
| Analyses Statistiques..... | 18 |
| RÉSULTATS | 20 |
| Caractéristiques des patients | 20 |
| Critère de jugement principal..... | 22 |
| Critères de jugement secondaires | 22 |
| DISCUSSION | 26 |
| CONCLUSION | 30 |
| RÉFÉRENCES | 31 |
| ANNEXE 1 : Surgical Pleth Index™ (SPI™) | 35 |
| ANNEXE 2 : Analgesia Nociception Index™ (ANI™) | 36 |
| ANNEXE 3 : Nociception Level Index™ (NOL™) | 37 |
| ANNEXE 4 : Lettre d'information | 38 |
| ANNEXE 5 : Formulaire de consentement | 41 |
| ANNEXE 6 : Recueil des données | 42 |
| ANNEXE 7 : Interprétation des boîtes à moustache (ou box-plot) | 43 |

LISTES DES ABBREVIATIONS

SPITM : Surgical Pleth IndexTM

ANITM : Analgésie/Nociception IndexTM

NOLTM : NOciception LevelTM index

NAN : Nociception/Anti-Nociception

SNC : Système Nerveux Central

SNA : Système Nerveux Autonome

GETM : General ElectricsTM

PNI : Pression artérielle Non Invasive

BISTM : Index bispectral

SSPI : Surveillance Post-Interventionnelle

IVSE : Intra-Vasculaire à la Seringue Électrique

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

PPGA : PhotoPlethysoGraphic pulse wave Amplitude

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 d'une anesthésie générale pour chirurgie viscérale lourde.

Introduction : L'appréciation de la balance nociception/antinociception (NAN) au cours d'une anesthésie générale est clinique et indirecte. Plusieurs dispositifs (ANI™, SPI™, NOL™) sont proposés pour l'évaluer en peropératoire mais leur impact en routine reste à définir.

Objectif : Évaluer si le monitoring de la balance NAN par l'un de ces trois dispositifs est susceptible de modifier la gestion peropératoire de l'analgésie.

Matériel et méthode : Étude pilote observationnelle, prospective et monocentrique de 16 patients opérés en chirurgie viscérale lourde sous anesthésie générale. Les trois dispositifs ANI™, SPI™, NOL™ étaient installés chez tous les patients mais l'analgésie était guidée par l'appréciation clinique. 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, celui en insuffisance d'analgésie et la concordance entre les moniteurs.

Résultats : 16 patients ont été analysés. La durée moyenne d'étude par patient était de 193 minutes \pm 89. Selon le SPI™, l'ANI™ et le NOL™, les temps médians passés dans la cible étaient respectivement de 61% [45 ; 76], 38% [29 ; 42] et 30% [21 ; 45] du temps ($p < 0,001$). Les trois dispositifs donnaient la même information dans 13% des cas.

Conclusion : Ces dispositifs sont susceptibles de modifier la prise en charge analgésique des patients car les taux passés dans la cible sont faibles. Toutefois, en l'absence de technique de référence et de recommandation, leur usage systématique paraît discutable en dehors d'études cliniques.

Mots clés : Analgésie – SPI™ – ANI™ – NOL™

ABSTRACT

Peroperative monitoring of the nociception/anti-nociception balance: analysis of the operative time passed in the target area of ANI™, SPI™ and NOL™ during general anesthesia for heavy visceral surgery.

Introduction: during general anesthesia, nociception/antinociception balance (NAN) assessment is clinical and indirect. Several monitors (ANI™, SPI™, NOL™) are proposed to assess it intraoperatively, but their impact in routine practice remains to be defined.

Objective: To assess whether assessment of the NAN balance by one of these three monitors modify the intraoperative management of analgesia.

Material and methods: Pilot, observational, prospective and single-center study of patients operated on visceral surgery under general anesthesia. All patients received simultaneously the three monitors ANI™, SPI™, NOL™. Analgesia was guided only by clinical judgment. The primary outcome was the percentage of time spent in the recommended target of each monitor between induction and skin closure. Secondary endpoints were the percentage of time spent in excess or in lack of analgesia, and concordance between the monitors.

Results: 16 patients were analyzed. The mean study duration per patient was 193 ± 89 minutes. According to SPI™, ANI™ and NOL™, median times spent in the recommended target were respectively 61% [45; 76], 38% [29; 42] and 30% [21; 45] of time ($p < 0.001$). The 3 monitors yielded concordant information during 13% of time.

Conclusion: These devices should modify the analgesic management of patients because the time spent in the recommended area is low. Nevertheless, in the absence of a reference technique and guidelines, their routine use seems questionable except in clinical studies.

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 exprimée 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 corne dorsale de la moelle épinière et la voie ascendante spinothalamique. 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 (durant laquelle la conscience est abolie), seule la nociception et ses réactions physiologiques persistent (2). Ainsi, la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont les paramètres cliniques historiques utilisés par les anesthésistes-réanimateurs pour évaluer l'intensité du stimulus chirurgical et guider l'administration d'opioïdes pour diminuer la nociception. Cependant, ces deux paramètres cliniques ont une sensibilité et une spécificité médiocres car ils sont modifiés par de nombreux facteurs non liés à la balance NAN. Par exemple, ils sont modifiés par diverses thérapeutiques anesthésiques, techniques chirurgicales et positions du patient.

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-dépendants. En peropératoire, les opioïdes entraînent en quelques minutes des épisodes de bradycardie et d'hypotension (3). Ils ont aussi des effets plus prolongés, jusqu'en en postopératoire, où ils peuvent induire notamment une dépression respiratoire (rare mais grave) et des nausées/vomissements (fréquents). De plus, ils sont aussi pourvoyeurs de retard de cicatrisation (4), d'immunosuppression (5), d'hyperalgésie secondaire (6)(7)(8) et de chronicisation de la douleur (9). Par conséquent, pour permettre une

administration optimale et personnalisée d'opioïdes, l'évaluation précise d'un équilibre nociception/anti-nociception (NAN) est un objectif 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, mais de manière différente. Les plus répandus en France sont : le Surgical Pleth IndexTM (SPITM), l'Analgésie/Nociception IndexTM (ANITM) et le NOciception Level IndexTM (NOLTM) (ANNEXES 1, 2 et 3). 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). D'un point de vue clinique, l'impact sur la consommation d'opioïdes peropératoire de l'utilisation de ces dispositifs est prometteur mais nécessitent encore d'être étudiés. Ainsi, aujourd'hui, l'usage systématique de ces dispositifs ne fait pas l'objet de recommandation.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si le monitoring de la balance NAN par l'un de ces trois dispositifs ANITM, SPITM, NOLTM au cours d'une anesthésie générale était susceptible de modifier le protocole anesthésique actuel guidé par des critères uniquement cliniques.

MATERIELS ET MÉTHODE

Design de l'étude

Étude pilote observationnelle, prospective monocentrique au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours. Les inclusions ont eu lieu du 16/05/21 au 30/08/21.

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

Population

Les critères d'inclusions étaient : patient majeur opéré de façon programmée, de chirurgies digestives lourdes sans anesthésie locorégionale peropératoire (notamment péridurale) : hépatectomie (par laparotomie ou cœlioscopie), colectomie (par laparotomie ou cœlioscopie), gastrectomie et duodéno pancréatectomie.

Les critères de non-inclusion étaient : les patients 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, une transplantation cardiaque.

Les critères d'exclusion étaient : rythme non sinusal plus de 10 minutes en peropératoire, 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 4) et une feuille de consentement (ANNEXE 5) leur étaient remises.

Intervention

La gestion péri-opératoire 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. L'investigateur n'était pas en charge du patient. Les patients avaient une surveillance continue habituelle par électrocardioscope (B650 ou B850, General ElectricTM (GETM) healthcare, USA), pression artérielle non invasive (PNI) ou pression artérielle invasive, oxymétrie de pouls (SpO₂), température œsophagienne, curarimètre et index bispectral (BISTM). La mesure du SPITM ne nécessitait pas de capteur supplémentaire puisqu'il était intégré au capteur de doigt photopléthysmographique GETM habituellement utilisé (ANNEXE 1). Le capteur cutané de l'ANITM (Logiciel version 1.1.3.0 MDoloris Medical SystemTM, France) était positionné sur le thorax (ANNEXE 2). Le capteur de doigt du NOLTM (PMD-200, Medasense Biometrics LtdTM, Israël) (ANNEXE 3) était positionné sur l'index ou le majeur de la même main que le capteur de SpO₂ GETM. Les écrans des trois dispositifs (SPITM, ANITM, NOLTM) étaient masqués dès leur connexion pour ne pas influencer la prise en charge du patient. Les trois dispositifs étaient retirés en fin d'intervention, avant le transfert pour la Salle de Surveillance Post-Interventionnelle (SSPI).

Le protocole anesthésique comprenait du propofol pour l'induction et le sévoflurane en entretien, de l'atracurium en curare et des boli itératifs de sufentanil. De la kétamine (bolus ou Intra-Vasculaire à la Seringue Électrique (IVSE)) et de la dexaméthasone étaient administrées en début d'intervention. L'analgésie post-opératoire comprenait du paracétamol et du néfopam en fin d'intervention. L'utilisation ou non de lidocaïne IVSE était laissée à la discrétion de l'anesthésiste-réanimateur. Aucune technique d'anesthésie locorégionale n'a été réalisée chez les patients. Le réveil et l'extubation trachéale du patient étaient effectués en SSPI.

Données

Une feuille de recueil de données (ANNEXE 6) était remplie au bloc opératoire par l'investigateur. Les données recueillies étaient : check-list des 3 moniteurs ; horaires de chaque moniteur d'analgésie à un même moment (pour ajustement des horaires du NOL™ et de l'ANI™ sur celui du SPI™ lors de l'analyse, à la seconde près) ; 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 du scope GE™ (fréquence cardiaque, SpO₂, pression artérielle et SPI™) étaient collectées en continu via un ordinateur équipé du logiciel i-Collect™ (GE™ Healthcare, Helsinki, Finlande) puis exportées sous forme de tableur Excel™. Ces données étaient échantillonnées automatiquement par i-Collect™ toutes les 10 à 50 secondes en fonction de la taille du fichier et donc de la durée opératoire. Les données de l'ANI™ (toutes les secondes) et du NOL™ (toutes les 5 secondes) étaient aussi exportées sur un fichier Excel™ en fin d'intervention. Toutes les données étaient traitées *a posteriori*.

Analyses Statistiques

Un ajustement des horaires était réalisé *a posteriori* avec pour référence l'horaire du scope GE™ (SPI™). Les données non exploitables des trois moniteurs étaient exclues de l'analyse (valeurs « 0 » de l'ANI™ ou « NaN » du NOL™). Seules les valeurs « instantanées » de l'ANI ont été analysées.

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 définies étaient celles préconisées par les constructeurs : 50-70 pour l'ANI™, 20-50 pour le SPI™ et 10-25 pour le NOL™.

Les critères de jugement secondaires étaient le pourcentage de temps passé en « insuffisance » d'analgésie ((ANITM<50, SPITM>50, NOLTM>25) et en « excès » d'analgésie (ANITM>70, SPITM<20, NOLTM<10). De plus, une étude de concordance des données entre les trois moniteurs a été réalisée. Pour cette analyse, chaque valeur de SPITM (obtenue toutes les 10 à 50 sec) a été convertie en l'une des trois catégories suivantes : « insuffisance d'analgésie », « zone cible », ou « excès d'analgésie ». La même démarche a été effectuée sur la moyenne des valeurs de NOLTM ou d'ANITM obtenues dans les 5 secondes précédant et suivant la valeur du SPITM. A chaque temps, ces 3 catégories étaient comparées. La concordance était considérée comme présente lorsque les 3 catégories étaient identiques. La même analyse a été menée en comparant les moniteurs 2 à 2.

Pour cette étude observationnelle descriptive, aucun calcul de nombre de sujets nécessaires n'a été effectué. Par analogie avec la plupart des études dans ce domaine, un nombre de 15-20 patients semblait suffisant pour répondre aux questions posées.

Les valeurs qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage). Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (écart-type) ou en médiane [10^e et 90^e centiles]. Le critère de jugement principal et les pourcentages de temps en « insuffisance » et en « excès » d'analgésie ont été comparés entre les trois dispositifs par un test de Friedman. Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

RÉSULTATS

Caractéristiques des patients

Durant la période d'étude, 18 patients ont été inclus. Seize patients ont été analysés et 2 exclus pour un défaut d'enregistrement sur le NOL™ et un problème d'ordinateur lors de l'export des données. Les valeurs de SPI™, ANI™ et NOL™ étaient exploitables dans respectivement 99%, 94% et 88% des cas.

Les interventions comprenaient 9 hépatectomies, 3 colectomies, 2 gastrectomies et 2 duodéno pancréatectomies. La durée médiane d'intervention était de 193 minutes ± 89. Les 16 patients ont été pris en charge par 7 anesthésistes-réanimateurs différents. Un cathéter d'infiltration de la cicatrice par ropivacaïne a été positionné en fin d'intervention chez 3 patients.

| | | Cohorte (n = 16) |
|--|---|-------------------|
| <i>Patients</i> | | |
| Age | | 71 ± 9,9 |
| Sexe masculin | | 12 (75%) |
| IMC | | 25,7 ± 2,6 |
| Score ASA | 1 | 0 (0%) |
| | 2 | 11 (69%) |
| | 3 | 5 (31%) |
| β-bloquants | | 4 (25%) |
| <i>Anesthésie</i> | | |
| Dose sufentanil à l'incision (mcg/kg) | | 0,4 ± 0,1 |
| Dose totale sufentanil (mcg/kg) | | 0,6 ± 0,2 |
| Lidocaïne IVSE | | 10 (63%) |
| Kétamine IVSE | | 6 (38%) |
| Drogues vasopressives | | 15 (94%) |
| <i>Chirurgie</i> | | |
| Cœlioscopie | | 5 (31%) |
| Laparotomie | | 11 (69%) |
| Temps médian opératoire : induction – fermeture (min.) | | 193 ± 89 |

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

Selon le SPITM, l'ANITM et le NOLTM, les temps médians passés dans la cible étaient respectivement de 61% [45 ; 76], 38% [29 ; 42] et 30% [21 ; 45] du temps ($p < 0,001$). Les résultats sont présentés dans le tableau 2 et la figure 1.

Critères de jugement secondaires

Selon le SPITM, l'ANITM et le NOLTM, les temps médians considérés comme « en excès » d'analgésie étaient respectivement de 21% [4 ; 21], 28% [5 ; 28] et 59% du temps ($p < 0,001$). Les temps médians considérés comme en « insuffisance » d'analgésie étaient respectivement de 14% [1 ; 40], 35% [13 ; 58] et 12% [5 ; 24] du temps ($p < 0,001$). Les résultats sont présentés dans le tableau 2 et les figures 2 et 3.

Les trois moniteurs étaient concordants pour les trois catégories dans 13% des cas. Une analyse de concordance détaillée entre les trois moniteurs et les moniteurs entre eux est présentée dans le tableau 3.

| Paramètres | 1 ^{er} décile | Médiane | 9 ^{ème} décile |
|---|------------------------|---------|-------------------------|
| <i>Pourcentage de temps dans la cible d'analgésie</i> | | | |
| SPI TM | 45 | 61 | 76 |
| ANI TM | 29 | 38 | 42 |
| NOL TM | 21 | 30 | 45 |
| <i>Pourcentage de temps en « excès » d'analgésie</i> | | | |
| SPI TM | 4 | 21 | 36 |
| ANI TM | 5 | 28 | 57 |
| NOL TM | 40 | 59 | 74 |
| <i>Pourcentage de temps en « insuffisance » d'analgésie</i> | | | |
| SPI TM | 1 | 14 | 40 |
| ANI TM | 13 | 35 | 58 |
| NOL TM | 5 | 12 | 24 |

Tableau 2. Tableau de pourcentage du temps opératoire passé dans les trois zones d'intérêts du SPITM, de l'ANITM et du NOLTM. Toutes les valeurs exprimées dans ce tableau sont significatives avec un $p < 0,001$.

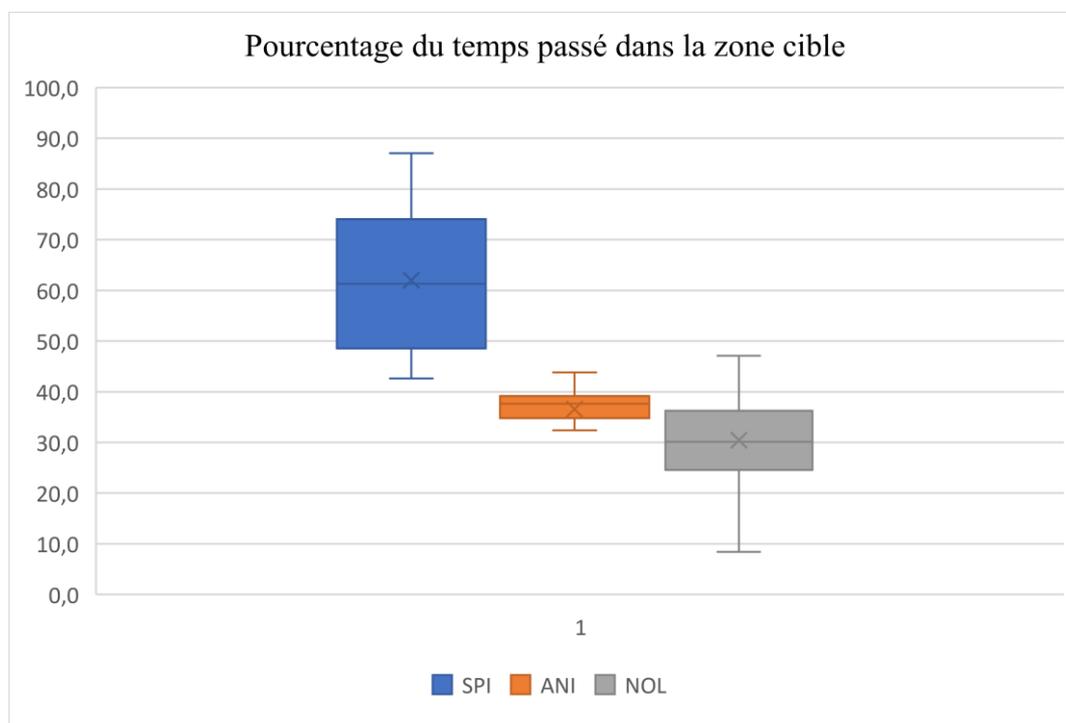


Figure 1 : Pourcentage du temps opératoire passé dans la zone cible du SPITM, de l'ANITM et du NOLTM. Légende des boîtes à moustaches détaillée dans l'ANNEXE 7.

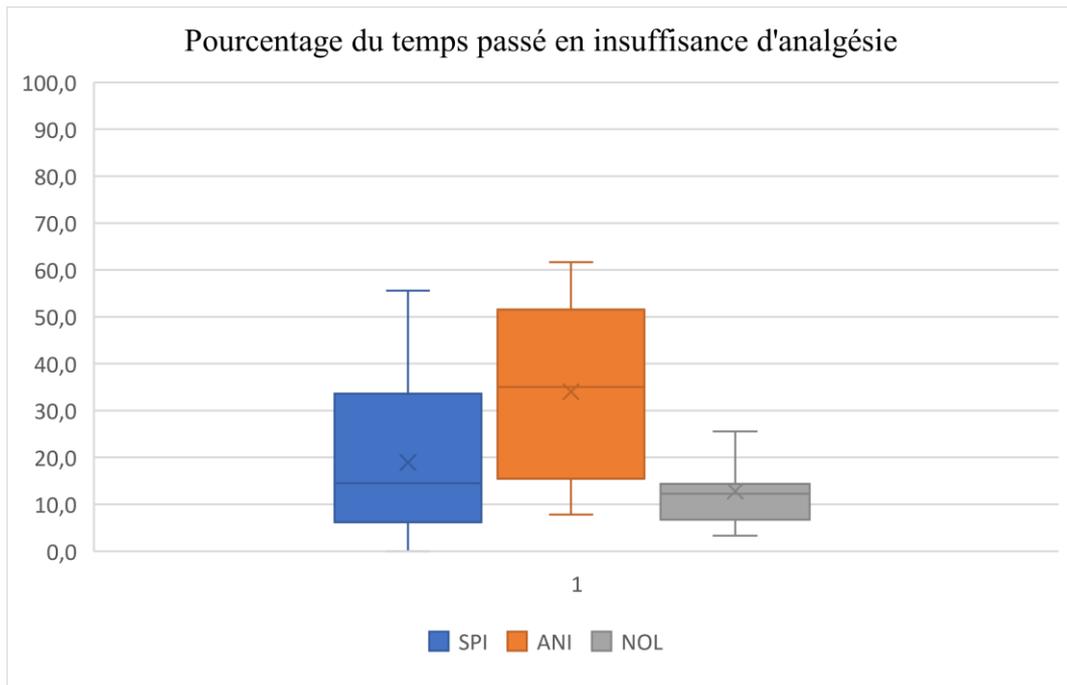


Figure 2 : Pourcentage du temps opératoire passé en insuffisance d'analgésie selon le SPITM, l'ANITM et le NOLTM. Légende des boîtes à moustaches détaillée dans l'ANNEXE 7.

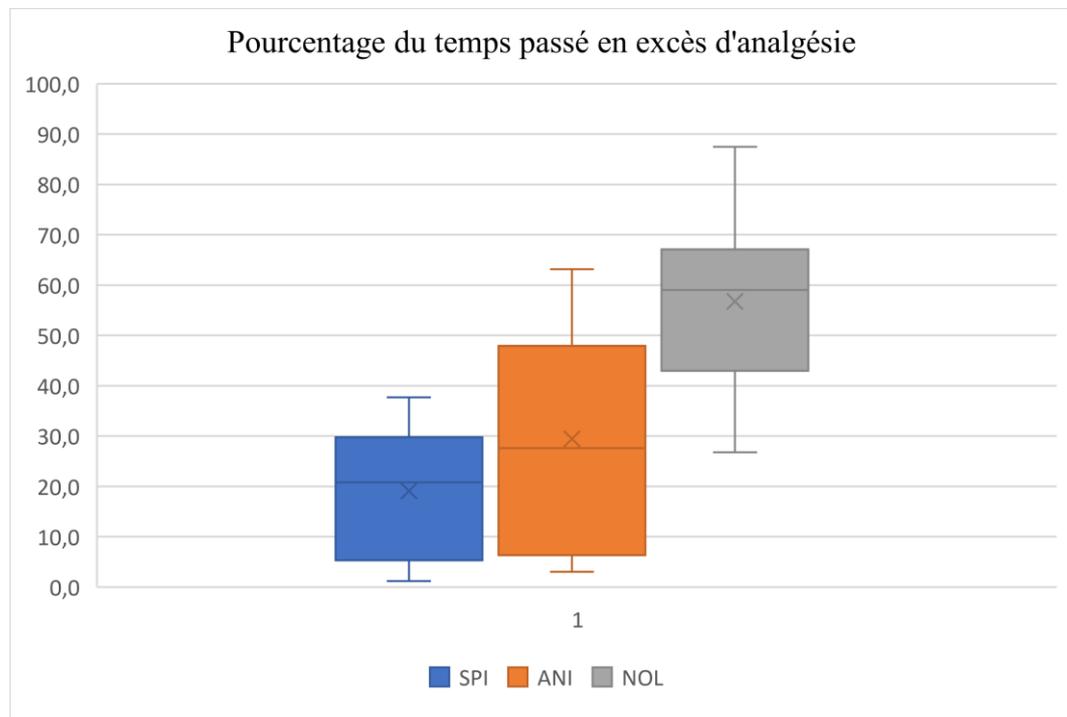


Figure 3 : Pourcentage du temps opératoire passé en excès selon le SPITM, l'ANITM et le NOLTM. Légende des boîtes à moustaches détaillée dans l'ANNEXE 7.

| Paramètres | Concordance des trois moniteurs | Concordance SPI™-ANI™ | Concordance SPI™-NOL™ | Concordance ANI™-NOL™ |
|--|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <i>Pourcentage dans la cible d'analgésie</i> | 7 | 22 | 19 | 11 |
| <i>Pourcentage en « excès » d'analgésie</i> | 4 | 5 | 11 | 24 |
| <i>Pourcentage en « insuffisance » d'analgésie</i> | 2 | 8 | 4 | 8 |
| <i>Total (dans les trois catégories)</i> | 13 | 35 | 34 | 43 |

Tableau 2. Pourcentage de concordance des résultats entre moniteurs.

DISCUSSION

Dans cette étude, le temps médian passé dans la zone cible de l'ANITM, du SPITM et du NOLTM au cours de l'anesthésie générale pour chirurgie viscérale lourde varie de 30 à 61% ($p < 0,001$). D'importantes discordances entre les trois moniteurs ont été mises en évidence.

Lors d'une anesthésie générale avec une administration optimale d'opioïdes, le patient devrait théoriquement passer 100% du temps dans la zone cible des trois monitorages. Il est donc probable que 61% pour le SPITM, 38% pour l'ANITM et 30% pour le NOLTM peuvent être considérés comme des temps insuffisants passés en zone optimale d'analgésie peropératoire. Curieusement, ces moniteurs mesurent tous les trois la balance NAN ; ils devraient donc théoriquement délivrer la même information à un temps donné. Cependant, la concordance entre les 3 dispositifs est effective dans seulement 13% des cas analysables. Ces résultats étaient suspectés car certaines études (11)(12) ont déjà montré des disparités de sensibilité et de spécificité entre ces monitorages, le NOLTM semblant être plus sensible et spécifique que l'ANITM (13)(14) et le SPITM (15). Toutefois, une telle discordance entre les moniteurs interroge sur le bénéfice de leur utilisation. Ces 3 dispositifs, donnant des résultats si différents, rendent difficile leur interprétation en routine, et rendent difficile le bon choix thérapeutique dans la conduite analgésique. En effet, l'absence de gold standard interdit de choisir l'information délivrée par un dispositif plus qu'un autre.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats. Premièrement, il est important de rappeler que les trois moniteurs évaluent la nociception de manière différente. Le SPITM et le NOLTM évaluent les répercussions sympathiques de la nociception et l'ANITM ses répercussions parasympathiques. De plus, la nociception et ses répercussions sont un système complexe où de multiples mécanismes de contrôle interviennent en dehors du SNA. Les répercussions d'un stimulus douloureux sont de plus variables d'un individu à l'autre. Il n'est donc pas étonnant que d'importantes discordances apparaissent entre les moniteurs.

Deuxièmement, ces résultats pourraient être expliqués par un choix inapproprié des seuils définis par les constructeurs. Ces différents dispositifs ont des seuils d'analgésie optimale non standardisés uniformément lors de leur développement. Comme toute norme, les cibles sont définies pour un groupe de patient plus que pour un patient donné. Il est possible que pour évaluer un paramètre aussi sensible et variable que la balance NAN, une calibration par patient soit nécessaire avant ou en début d'anesthésie. Le niveau de preuve de ces seuils 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 seuils SPITM recommandées (16)(17). Ainsi, il est difficile d'affirmer que le passage de 30 à 61% du temps opératoire dans la cible optimale de chaque dispositif impacterait significativement la prise en charge du patient sur les complications respiratoires, l'analgésie, la réhabilitation précoce ou les nausées et vomissements postopératoires par exemple. Le pourcentage minimum de temps passé dans la cible d'analgésie optimale reste à définir.

Troisièmement, le choix du sufentanil dans le protocole anesthésique habituel de l'équipe d'anesthésistes-réanimateurs peut aussi influencer ces résultats. En effet, les stimuli douloureux au cours d'une intervention chirurgicale sont inégalement répartis dans le temps. Ce sont principalement les premiers temps de l'intervention avec l'intubation oro-trachéale, l'incision, la dissection initiale et les douleurs pariétales qui sont des stimulations fortes à l'inverse des sutures digestives ou la fermeture cutanée (18)(19). Par conséquent, il est possible que le résultat principal de cette étude ait été impacté par la longue demi-vie du sufentanil et l'imprégnation morphinique qui en résulte. En effet, beaucoup d'injections ont un effet en réalité plus long que la stimulation douloureuse. L'utilisation de rémifentanil en Analgésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC), de par sa demi-vie très courte, aurait pu favoriser une meilleure adaptation de l'analgésie aux stimulations douloureuses. En effet, l'utilisation du NOLTM par exemple peut permettre d'adapter les doses de rémifentanil à l'intensité de la stimulation (12)(14)(20), ce qui révèle d'ailleurs d'importantes variations de concentration de rémifentanil en AIVOC en fonction des divers stimulus douloureux. Les faibles pourcentages de temps passé dans la zone cible seraient probablement moindres avec une adaptation de l'analgésie peropératoire plus maniable et précise, même avec des paramètres cliniques. Cela éviterait une administration d'opiacés de longue durée d'action non adaptée à des temps opératoires peu douloureux avec probablement des surdosages morphiniques. Toutefois, si l'utilisation du sufentanil avait influencé nos résultats, il est probable que le pourcentage de temps en « excès » d'analgésie aurait été très majoritaire, favorisant ainsi la

concordance de ces moniteurs. Or, selon le SPITM, l'ANITM et le NOLTM, les temps médians considérés comme en « excès » d'analgésie étaient respectivement seulement de 21%, 28% et 59% du temps et étaient concordants dans seulement 4% des cas. Enfin, l'utilisation de sufentanil dans les chirurgies viscérales lourdes est majoritaire et reflète la pratique quotidienne des anesthésistes-réanimateurs.

Quatrièmement, il est important de revenir sur les types d'interventions chirurgicales sélectionnées. Toutes avaient un impact hémodynamique important. Par exemple, les hépatectomies nécessitent des clampages itératifs responsables de variations hémodynamiques importantes, qui ont nécessité l'utilisation d'amines vaso-actives chez 94% des patients. De même, la chirurgie laparoscopique (31% des patients) impacte les monitorages en raison des effets du pneumopéritoine sur le tonus vagal et les variations hémodynamiques. 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 (21)(22)(23). Le bistouri électrique est aussi une cause fréquente d'artefacts, en particulier en début de chirurgie pendant la période de stimuli nociceptifs intenses où il est nécessaire d'adapter les doses d'opiacés. De plus, la zone chirurgicale abdominale impose une position plus latéro-précordiale du capteur d'ANITM, influençant peut-être le signal. En d'autres termes, un changement de valeur, même dans les limites cibles, doit être interprété en relation étroite avec la stimulation chirurgicale et la connaissance des nombreux facteurs de confusion. Néanmoins, si ces dispositifs étaient aussi sensibles à ces potentiels facteurs confondants, ils seraient inutilisables dans ce type de chirurgie. Pourtant, c'est bien ce type de population qui pourrait bénéficier de ce type de monitoring. En effet, nous avons choisi l'anesthésie générale pour chirurgie viscérale lourde, chirurgie considérée comme très douloureuse (24), où l'impact négatif des morphiniques sur la réhabilitation post-opératoire (dépression respiratoire, sédation, iléus, hyperalgésie post-opératoire, chronicisation de la douleur, risque addictif et mésusage) a déjà été largement documenté (25)(26).

Cette étude présente plusieurs limites. L'inclusion même des patients dans l'étude et la présence des moniteurs (même occultés) induisent un biais potentiel de traitement selon lequel les participants peuvent avoir reçu plus d'analgésie, l'équipe soignante se sentant « observée ». De plus, les résultats observés dans notre équipe pourraient ne pas refléter la pratique d'autres équipes. Le traitement par bêtabloquants des patients est aussi un biais potentiel. Ces patients sont habituellement non inclus dans les études sur ces dispositifs. Dans la présente étude, ce

traitement n'a pas été retenu comme critère de non inclusion en s'appuyant sur le résultat de C. Bergeron (27). L'absence de données du monitoring de la narcose par le BISTM dans nos analyses est une limite potentielle. Les anesthésies sont quotidiennement guidées par le BISTM dans notre service. De plus, plusieurs études (28)(29)(30) ont documenté l'absence d'impact important sur les monitorages de la balance NAN.

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 de notre centre. Ainsi, 25% des patients étaient traités par bétabloquants au long cours et 100% des patients étaient ASA 2 ou 3. Car c'est bien ce type de patients qui profiterait le plus d'une analgésie optimale avec une épargne morphinique importante.

Un autre point fort de cette étude est son design. En effet, la plupart des études observationnelles raisonnent sur l'analyse des minutes encadrant une stimulation (l'intubation ou l'incision ou au contraire une injection de morphine), mais pas en temps passé dans la zone de référence des moniteurs durant toute l'intervention. La majorité des études interventionnelles ont comparé des anesthésies guidées par ces dispositifs à des anesthésies guidées par la fréquence cardiaque et la pression artérielle, et leur impact sur la quantité globale de morphinique consommée au cours de l'anesthésie. L'approche par temps passé dans une zone cible nous paraît plus pragmatique. D'autre part, la majorité des études portent sur un seul dispositif et seules quelques études ont comparé 2 dispositifs (11)(14)(15). A notre connaissance, l'évaluation simultanée des trois dispositifs les plus utilisés en France sur la totalité du temps opératoire n'a jamais été réalisée.

CONCLUSION

Ces dispositifs sont susceptibles de modifier la prise en charge analgésique des patients car les temps passés dans les zones cibles sont faibles. L'importante discordance entre les trois moniteurs nécessite de nouvelles études de validations. En l'absence de technique de référence et de recommandation, leur usage systématique nous paraît discutable en dehors d'études cliniques.

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. 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-remifentaniil anaesthesia. *Br J Anaesth.* juin 2013;110(6):1024-30.

12. 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.

13. Coulombe M-A, Décary E, Maximos S, Brulotte V, Drolet P, Tanoubi I, et al. Assessing the antinociceptive effect of nitrous oxide to tetanic stimulation in anaesthetised patients with new intra-operative nociception monitors: An observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 1 mai 2021;38(5):512-23.

14. Stöckle P-A, Julien M, Issa R, Décary E, Brulotte V, Drolet P, et al. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentaniil in patients under general anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* oct 2018;84(10):1160-8.

15. Funcke S, Pinnschmidt HO, Brinkmann C, Wessler 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.

16. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth IndexTM with haemodynamic variables to assess nociception-antinociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* janv 2011;106(1):101-11.

17. Bapteste 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.

18. Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain.* 15 févr 2001;90(3):261-9.

19. Kahokehr A, Sammour T, Srinivasa S, Hill AG. Metabolic response to abdominal surgery: the 2-wound model. *Surgery.* mars 2011;149(3):301-4.

20. Martini CH, Boon M, Broens SJL, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentaniil anesthesia. *Anesthesiology.* sept 2015;123(3):524-34.

21. 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.
22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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;
 28. 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.
 29. 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.
 30. Struys MMRF, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyeaert 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.
 31. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Ilies 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Espitalier F, Idrissi M, Fortier A, Bélanger M-È, Carrara L, Dakhllallah S, et al. Impact of Nociception Level (NOL) index intraoperative guidance of fentanyl administration on opioid consumption, postoperative pain scores and recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. A randomized controlled trial. *J Clin Anesth*. 28 sept 2021;75:110497.

ANNEXE 1 : Surgical Pleth Index™ (SPI™)

Le SPI™ (GE™ (Finlande)), anciennement appelé le Stress Surgical Index (SSI™), est un indice calculé à partir du signal issu d'un capteur photopléthysmographique sur un doigt. 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 fournissant ainsi des effets bénéfiques (31)(32). Cependant, ces études portent sur un petit échantillon de patients, et certaines d'entre elles rapportent des résultats contradictoires (33).



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



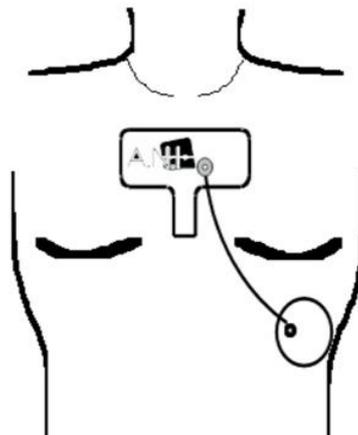
SPI index and trend active during the operation.

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

ANNEXE 2 : Analgesia Nociception Index™ (ANI™)

L'ANI™ (Mdoloris Medical Systems™ (France)) 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 stimuli nociceptifs et à réduire la consommation peropératoire de morphinique a été documentée dans de nombreuses études (34)(11)(35).



ANNEXE 3 : Nociception Level Index™ (NOL™)

Le NOL™ (Medasens Biometrics Ltd™ (Israël)) 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 NOL™ 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 NOL™ permet de détecter des stimulus nociceptifs (36) et de caractériser leur intensité (12). Il entraîne également une épargne morphinique en guidant l'anesthésie (15)(37).



ANNEXE 4 : Lettre d'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 5 : Formulaire de consentement

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE

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 6 : Recueil des données

Numéro d'inclusion :

Recueil des données

Date de l'intervention :

Poids : Taille :

Étiquette patient

Check-list

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> SpO2 GE au doigt (SPI) | <input type="checkbox"/> Électrodes |
| <input type="checkbox"/> Capteur NOL | <input type="checkbox"/> Clé USB n° : |
| <input type="checkbox"/> 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) | | | | |
| Éphédrine (total en mcg) | | | | |

ANNEXE 7 : Interprétation des boîtes à moustache (ou *box-plot*)

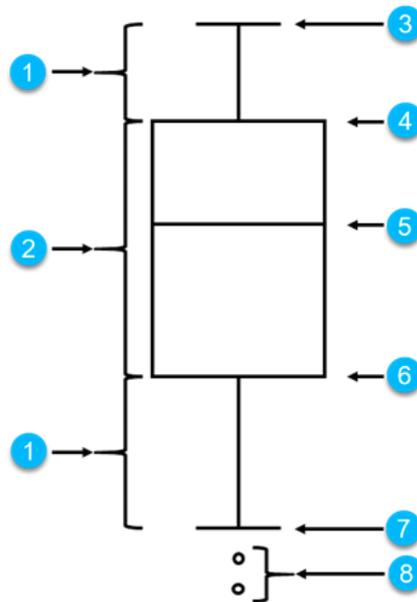


Figure 4

- 1) **Boîte à moustache** : plage de données inférieure au 1^{er} décile et supérieure au 9^{ème} décile. Chaque moustache représente 10% des données.
- 2) **Boîte** : plage de données entre le 1^{er} et le 9^{ème} décile. 80% des données se trouvent dans cette plage. La plage entre le 1^{er} et le 9^{ème} décile est aussi appelée Inter Quartile Range (IQR).
- 3) **Maximum** : valeur la plus grande dans le jeu de données ou la plus grande qui ne se trouve pas au-delà du seuil défini par les moustaches.
- 4) **Neuvième décile** : valeur à laquelle 90% des données est inférieure et 10% des données est supérieure.
- 5) **Médiane** : nombre au milieu du jeu de données. La moitié des nombres est supérieure à la valeur médiane et l'autre moitié est inférieure à la valeur médiane. La médiane peut aussi être appelée le second quartile.
- 6) **Premier décile** : valeur à laquelle 10% des données est inférieure et 90% des données est supérieure.
- 7) **Minimal** : valeur la plus petite dans le jeu de données ou la plus petite qui ne se trouve pas au-delà du seuil défini par les moustaches.
- 8) **Points aberrants** : valeurs qui sont supérieures ou inférieures aux limites définies par les moustaches.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned below the text 'Vu, le Directeur de Thèse'.

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

NORMAND Théo

44 pages – 3 tableaux – 4 figures – 7 annexes

Résumé :

Introduction : L'appréciation de la balance nociception/antinociception (NAN) au cours d'une anesthésie générale est clinique et indirecte. Plusieurs dispositifs (ANI™, SPI™, NOL™) sont proposés pour l'évaluer en peropératoire mais leur impact en routine reste à définir.

Objectif : Évaluer si le monitoring de la balance NAN par l'un de ces trois dispositifs est susceptible de modifier la gestion peropératoire de l'analgésie.

Matériel et méthode : Étude pilote observationnelle, prospective et monocentrique de 16 patients opérés en chirurgie viscérale lourde sous anesthésie générale. Les trois dispositifs ANI™, SPI™, NOL™ étaient installés chez tous les patients mais l'analgésie était guidée par l'appréciation clinique. 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, celui en insuffisance d'analgésie et la concordance entre les moniteurs.

Résultats : 16 patients ont été analysés. La durée moyenne d'étude par patient était de 193 minutes ± 89. Selon le SPI™, l'ANI™ et le NOL™, les temps médians passés dans la cible étaient respectivement de 61% [45 ; 76], 38% [29 ; 42] et 30% [21 ; 45] du temps ($p < 0,001$). Les trois dispositifs donnaient la même information dans 13% des cas.

Conclusion : Ces dispositifs sont susceptibles de modifier la prise en charge analgésique des patients car les taux passés dans la cible sont faibles. Toutefois, en l'absence de technique de référence et de recommandation, leur usage systématique paraît discutable en dehors d'études cliniques.

Mots clés : Analgésie – SPI™ – ANI™ – NOL™

Jury :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON

Directeur de thèse : Professeur Francis REMERAND

Membres du Jury : Docteur Fabien ESPITALIER, Dr Thomas GUILLEM

Date de soutenance : 29 octobre 2021