

**Administration du sévoflurane lors d'une anesthésie générale guidée par l'index  
bispectral ou l'entropie de l'électroencéphalogramme  
(Etude multicentrique, prospective, randomisée, avec bénéfice direct)**

Promoteur : Hôpital Foch, 92150 Suresnes

Coordonnateur de l'étude : Professeur Fischler, Service d'Anesthésie, hôpital Foch

Médecins investigateurs : Docteurs Aimé, Law-Koune, Szekely, et Fischler

Service d'Anesthésie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92 150, Suresnes

Centres associés :

- Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale, Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy : Docteur Peuch, Professeurs Juvin et Mantz,
- Service d'Anesthésie, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif:  
Docteur Billard.

## **1. Introduction**

Les trois objectifs d'une anesthésie générale sont d'assurer l'hypnose de l'opéré par des hypnotiques, l'analgésie par des morphinomimétiques et la myorelaxation par des curares permettant l'acte chirurgical. L'effet des morphinomimétiques est apprécié essentiellement par des paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle), l'intensité de la myorelaxation est mesurée par l'utilisation de moniteur de la curarisation. Comme pour les morphinomimétiques, l'appréciation du degré d'hypnose reposait, jusqu'à une date récente, sur l'évolution des paramètres hémodynamiques. Il est permis aujourd'hui par plusieurs modalités de monitoring qui ont en commun la réalisation d'une analyse spectrale de l'électroencéphalogramme (1).

Le protocole de recherche proposé utilise deux moniteurs de la profondeur d'anesthésie d'utilisation récente en clinique : l'index bispectral et l'entropie de l'électroencéphalogramme.

### **1.1. Le moniteur A-2000 BIS XP**

Le moniteur A-2000 BIS XP réalise une analyse bispectrale de l'EEG et fournit un index dit index bispectral (BIS). L'analyse bispectrale est un procédé élaboré de traitement du signal électroencéphalographique qui quantifie la relation de phase existant entre les composants du spectre de puissance.

### 1.1.1. Principe de mesure

Le moniteur BIS utilise des informations obtenues à partir du traitement mathématique du signal et aboutit à un paramètre numérique unique qui n'a pas de dimension et qui prend des valeurs entre 100 (patient éveillé) et 0 (électroencéphalogramme plat). Les détails du calcul constituent un brevet industriel. Une banque de données d'enregistrements EEG a été constituée en étudiant environ 5000 patients ayant bénéficié d'une anesthésie générale avec des protocoles d'anesthésie différents (2). La banque de données a inclus des informations cliniques (scores de sédation, perte de connaissance, présence ou absence de mouvements après des stimuli nociceptifs définis tels que l'incision cutanée), pharmacologiques (doses et concentrations de médicaments anesthésiques) et EEG (analyse spectrale, analyse temporelle). Une analyse statistique par régression multiple a été pratiquée avec les paramètres EEG en tant que variable dépendante. La valeur de l'index bispectral est calculée par une formule mathématique complexe qui utilise les coefficients des sous-paramètres dont le "poids" relatif a été calculé. La manipulation des coefficients des différents sous-paramètres a eu pour but d'obtenir une relation linéaire entre les valeurs de l'index bispectral, d'une part, et les concentrations des différents médicaments anesthésiques et les réponses cliniques (perte de connaissance), d'autre part.

Il faut un minimum de 15 secondes d'EEG au moniteur pour calculer une valeur de l'index bispectral. Le délai total d'affichage, somme de l'intervalle de temps nécessaire à l'acquisition du signal et de l'intervalle de temps nécessaire pour le calcul du paramètre, a été raccourci dans la version BIS 4.0. Les valeurs de l'index bispectral peuvent être moyennées sur une période de 15 ou de 30 secondes selon le choix fait par l'utilisateur. L'index de qualité du signal (IQS), calculé sur 120 fenêtres de 2 secondes qui se superposent, permet de valider la qualité de la mesure. Il correspond au rapport entre le nombre de fenêtres correctes sur le nombre total de fenêtres. La valeur de l'index bispectral clignote lorsque l'index de qualité du signal est inférieur à 50 % (moins de 60 fenêtres correctes sur 120). La valeur de l'index bispectral ne s'affiche plus lorsque moins de 17 fenêtres sur 120 sont correctes.

Les signaux de haute fréquence (70-110 Hz) définis par le moniteur Aspect comprennent, en partie, une activité électromyographique (EMG) vraie (30-300 Hz). Le fabricant a appelé ces signaux haute fréquence "signal EMG" pour des raisons de simplicité. Ce "signal EMG" est affiché en permanence sur l'écran du moniteur. Les interférences entre l'index bispectral et l'activité EMG existent chez le sujet éveillé (3), lors de l'induction anesthésique (4) et sont mineures lorsqu'une anesthésie profonde est installée (5,6).

### 1.1.2. Index bispectral et anesthésie

Les valeurs de l'index bispectral d'un sujet conscient et non prémédiqué varient entre 91 et 100 ( $95 \pm 2$ ) (7). Les valeurs de l'index bispectral diminuent de manière linéaire avec l'augmentation des concentrations de la majorité des hypnotiques tels que le propofol, le thiopental, le midazolam et l'isoflurane, habituellement utilisées pour induire une amnésie et la perte de connaissance (8-11). Les relations établies entre l'index bispectral, les scores de sédation et les concentrations plasmatiques pour la majorité des hypnotiques confirment son intérêt pour surveiller la composante hypnose de l'anesthésie. Toutefois il existe un chevauchement des valeurs d'index bispectral correspondant à des niveaux de sédation différents mais essentiellement lorsqu'on s'intéresse à des valeurs d'index supérieures à 60 (12-14).

La présence d'un morphinique atténue significativement l'augmentation des valeurs de l'index bispectral à un stimulus nociceptif (15). Pour la pratique clinique courante, en l'absence d'un stimulus nociceptif, l'adjonction d'un morphinique modifie peu la relation concentration d'hypnotique - valeur de l'index bispectral. Lorsqu'un stimulus nociceptif est appliqué, l'adjonction du morphinique atténue significativement l'augmentation de l'index bispectral pour une même concentration d'hypnotique. L'absence d'augmentation de l'index bispectral lors de l'application d'un stimulus nociceptif comme l'intubation trachéale peut être utilisée pour la titration des besoins en morphiniques pour un patient donné.

Le sous-dosage d'agent hypnotique est responsable de réveil per-opératoire. Si l'on utilise l'index bispectral, le risque de réveil peropératoire devient exceptionnel (16).

Enfin, une communication portant 4340 malades a montré qu'il existe une surmortalité lorsque l'anesthésie est trop profonde : un index bispectral inférieur à 45 pendant plus de 14% du temps total d'anesthésie est suivi d'un risque de surmortalité à 2 ans de 25% (17).

On arrive ainsi à une nouvelle définition d'une anesthésie satisfaisante : elle est obtenue lorsque l'index bispectral est maintenu entre 45 et 60 :

- un BIS inférieur à 45 est responsable d'une surmortalité (17),
- un BIS supérieur à 65 comporte un risque de réveil per-opératoire (16).

## 1.2. Le moniteur d'entropie de l'électroencéphalogramme

La technologie de l'entropie est une nouvelle technique mathématique d'interprétation des électroencéphalogrammes dans l'anesthésie profonde. L'entropie est un calcul mathématique du degré d'irrégularité d'un signal. L'électroencéphalogramme spontané enregistré au niveau du front est le résultat de la somme de l'activité électrique de tous les neurones corticaux, qui fonctionnent en toute indépendance. Chez les sujets éveillés, le signal obtenu est aléatoire, apériodique et imprévisible. Lors d'une anesthésie générale, l'activité fonctionnelle des neurones diminue et se synchronise, de sorte que l'électroencéphalogramme devient de plus en plus ordonné et

prévisible. Avec des anesthésiques à forte dose, tels que les agents volatiles ou le propofol, l'électroencéphalogramme devient complètement plat, ce qui se traduit par une faible valeur d'entropie. Ce phénomène – diminution de l'entropie à mesure que l'anesthésie s'approfondit – fait que l'entropie peut être utilisée pour mesurer l'effet des anesthésiques sur le système nerveux central du patient.

Les études cliniques publiées concernant l'entropie sont encore peu nombreuses (18-21).

La comparaison entre index bispectral et entropie de l'électroencéphalogramme montre une bonne concordance entre ces paramètres permettant de proposer leur utilisation en clinique (1,22). Elles ont confirmé l'intérêt de ce monitoring et suggère que les données observées avec l'index bispectral peuvent être transposées à l'indice SE de l'entropie alors qu'un écart entre cet indice et l'indice RE serait signe d'insuffisance d'analgésie.

### 1.3. Conduite de l'anesthésie et monitoring de la profondeur d'anesthésie

Deux aspects sont discutés : amélioration de la qualité de l'anesthésie et le surcoût du monitoring. C'est ce deuxième aspect qui est l'objet de ce travail de recherche.

L'amélioration de la qualité de l'anesthésie permise par le monitoring de la profondeur d'anesthésie porte essentiellement sur l'anesthésie intra-veineuse avec une administration des médicaments anesthésiques en fonction de mesures physiologiques objectives effectuées sur le patient. L'utilisation du monitoring de la profondeur d'anesthésie permet de diminuer la consommation de propofol de 30 % et de réaliser plus rapidement le réveil et l'extubation (23,24). Il a été rapporté récemment que le monitoring peropératoire par l'index bispectral diminue le risque de mémorisation peropératoire dans des situations opératoires à haut risque où l'anesthésie intra-veineuse est habituelle (2 observation de mémorisation explicite parmi les 1225 patients monitorés et 11 parmi les 1238 autres ( $p=0.022$ )) (16).

L'anesthésie comportant un agent volatil pose un problème différent, la conduite de l'anesthésie étant facilitée par la connaissance des valeurs théoriques de la CAM (concentration alvéolaire minimale) qui correspond à la concentration alvéolaire de gaz susceptible de provoquer l'immobilité de 50% des sujets lors de l'incision avec une FiO<sub>2</sub> 100% et en l'absence de morphinique. Cependant, certains auteurs ont rapporté que l'index bispectral était un meilleur reflet de la sédation obtenue par du sévoflurane que la mesure de la concentration télé-expiratoire de cet agent halogéné (13).

Le surcoût du monitoring est posé au premier plan dans ce type d'anesthésie. Le coût de l'administration du sévoflurane a été évalué dans un groupe de 32 patients ayant subi des anesthésies comprises entre 15 et 300 minutes. La consommation de sévoflurane (grammes) est égale à  $0,15 \times \text{durée d'anesthésie (minutes)} + 8,7 \text{ grammes}$  ( $R = 0,7$  ;  $P < 0,0001$ ) soit un coût de

7,8 euros pour une anesthésie de 60 minutes, 11,8 euros pour une anesthésie de 120 minutes et de 15,7 euros pour une anesthésie de 180 minutes. Si on ne considère que les anesthésies de durée supérieures à une heure, la consommation de sévoflurane (grammes) est égale à  $0,14 \times \text{durée d'anesthésie (minutes)} + 9,5 \text{ grammes}$  ( $R_2 = 0,6$  ;  $P < 0,0001$ ) soit un coût de 11,6 euros pour une anesthésie de 120 minutes et de 15,3 euros pour une anesthésie de 180 minutes. Une électrode à usage unique coûte actuellement environ 12 euros.

## **2. But de l'étude**

Cette étude a pour but de comparer trois techniques d'administration du sévoflurane :

- administration manuelle : le médecin anesthésiste-réanimateur définit tout au long de l'intervention la concentration administrée de sévoflurane en fonction des signes cliniques et des données du monitoring habituel,
- administration selon l'index bispectral : la concentration administrée de sévoflurane est modulée pour permettre de maintenir l'index bispectral entre 40 et 60,
- administration selon le paramètre SE de l'entropie de l'électroencéphalogramme : la concentration administrée de sévoflurane est modulée pour permettre de maintenir le paramètre SE entre 40 et 60.

L'intervalle des valeurs de BIS de 40 à 60 est habituellement retrouvée dans les études portant sur l'utilisation de l'index bispectral comme guide de la délivrance des agents anesthésiques (25-31,32,33). Un intervalle identique est utilisé pour le paramètre SE de l'Entropie conformément aux données des quelques études ayant étudiées simultanément ces deux moniteurs (1,21,22).

Le bénéfice attendu pour les patients est une moindre exposition au sévoflurane, qui a une traduction économique. Cette moindre exposition peut avoir également des conséquences cliniques : anesthésie stable sans épisode de sur ou sous-dosage, c'est à dire avec une meilleure stabilité hémodynamique, réveil plus rapide et de meilleure qualité. Le critère principal de jugement est d'ordre économique. Plusieurs études ont montré que la monitoring par l'index bispectral diminue la consommation d'agents anesthésiques :

- réduction de la consommation de desflurane et de sévoflurane de 30 à 38% en chirurgie gynécologique (34)
- réduction de la consommation de sévoflurane de 40% en chirurgie gynécologique (35),
- réduction de la consommation d'isoflurane comprise entre 12 et 25% (27),
- réduction de la consommation d'isoflurane de 30% chez des sujets âgés en chirurgie orthopédique (24),

- réduction du coût des agents anesthésiques de 13,78 euros par patient en chirurgie cardiaque (36),

- réduction de la concentration nécessaire de propofol de 29% en chirurgie orthopédique (23),

D'autres études (25,37) ne retrouvent qu'une réduction faible voire nulle de la consommation en agents anesthésiques. Mais aucune étude n'a comporté simultanément les critères suivants qui caractérisent notre projet : populations de patients subissant des actes chirurgicaux divers, durée d'anesthésie de plus d'une heure, utilisation de l'Entropie, randomisation avec un groupe contrôle.

### **3. Matériel et Méthodes**

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, randomisée. Le calcul du nombre de malades à inclure dans cet essai repose sur les éléments suivants :

- la consommation de sévoflurane est de 31,45 grammes  $\pm$  14,4 pour des anesthésies de durées comprises entre 60 et 300 minutes,

- l'objectif recherché est une baisse de 30% de cette consommation grâce au monitoring,

- ceci conduit à inclure au moins 35 malades par groupe avec un risque  $\alpha$  de 5% et une puissance de 90%.

Les nombres retenus sont de 40 malades par groupe « traité » (index bispectral ou Entropie) et 60 dans le groupe témoin.

Cette étude comporte donc 3 groupes :

- un groupe de 60 patients dont l'administration de sévoflurane est modifiée par le médecin anesthésiste-réanimateur en fonction des signes cliniques et du monitoring habituel. Ce groupe est qualifié de « groupe manuel »,

- un groupe de 40 patients dont l'administration de sévoflurane est modifiée par le médecin anesthésiste-réanimateur en fonction de l'index bispectral pour maintenir cet indice compris entre 40 et 60. Ce groupe est qualifié de « groupe index bispectral »,

- un groupe de 40 patients dont l'administration de sévoflurane est modifiée par le médecin anesthésiste-réanimateur en fonction de l'indice SE de l'entropie de l'électroencéphalogramme pour maintenir cet indice compris entre 40 et 60. Ce groupe est qualifié de « groupe entropie ».

#### **3.1. Critères d'inclusion**

Sont inclus les patients :

- devant bénéficier d'une anesthésie générale comportant l'administration de propofol, de sévoflurane, de sufentanil et d'un myorelaxant pour faciliter l'intubation oro-trachéale ou du fait des nécessités chirurgicales, devant permettre le réveil anesthésique dès la fin de l'intervention,

- et dont l'anesthésie est prévue pour plus de une heure,
- et qui ont accepté de participer à cette étude.

### 3.2. Critères d'exclusion

- Age inférieur à 18 ans,
- Femme enceinte,
- Score ASA égal à 4,
- Poids inférieur à 70% ou supérieur à 130% du poids idéal,
- Allergie au propofol ou à un myorelaxant,
- Intervention réalisée dans une position opératoire empêchant le positionnement correct des capteurs sur le front (décubitus latéral ou ventral),
- Trouble neurologique ou musculaire,
- Hypothyroïdie ou hyperthyroïdie,
- Intervention avec circulation extracorporelle,
- Intervention neurochirurgicale,
- Intervention réalisée en urgence,
- Association d'une anesthésie générale et d'une anesthésie loco-régionale,
- Prise chronique ou récente (dans les 24 h) d'un médicament touchant le système nerveux central (benzodiazépines, anticonvulsivants, alcool, opiacés ou autre psychotrope),
- Insuffisance rénale avérée.

### 3.3. Matériel utilisé

Les matériels sont utilisés habituellement : respirateur d'anesthésie muni d'un évaporateur de sévoflurane, moniteur Datex AS3 muni des modules permettant la mesure des paramètres suivants : fréquence cardiaque, pression artérielle non invasive et invasive, oxymétrie de pouls, capnographie, mesure de la fraction inspiratoire et télé-expiratoire de sévoflurane, index bispectral, entropie de l'électroencéphalogramme, train de quatre, température oro-pharyngée.

Le moniteur Datex est muni également d'une carte PCMCIA qui permet la collection de toutes ces données toutes les minutes et leur transfert ultérieur sur un ordinateur.

Une balance précise au 1/10 de gramme sera utilisée pour peser la cuve de sévoflurane avant et après chaque anesthésie pour permettre le calcul de la quantité de sévoflurane utilisée ; lorsque l'anesthésie est réalisée avec un respirateur ADU (Datex), la consommation de sévoflurane est affichée directement sur le respirateur.

### 3.4. Conduite de l'étude

- Visite d'inclusion réalisée lors de la visite préanesthésique et randomisation.
- Anesthésie :

~ Prémédication par de l'hydroxyzine (2 mg/kg)

~ Monitoring usuel : électrocardiogramme 5 dériviations, pression artérielle non invasive ou invasive selon des critères liés au patient ou à la chirurgie, oxymétrie de pouls, capnographe, mesure de la fraction télé-expiratoire de sévoflurane, monitoring de la curarisation à l'adducteur du pouce (NMT, Datex), index bispectral, entropie de l'électroencéphalogramme. La cuve de sévoflurane est pesée avant le début de l'anesthésie.

Dans le groupe Témoin, les valeurs de l'index bispectral et d'Entropie sont masquées à l'affichage. Dans le groupe BIS, les valeurs d'Entropie sont masquées à l'affichage ; dans le groupe Entropie les valeurs de BIS sont masquées à l'affichage.

~ Induction de l'anesthésie : sufentanil 0,2-0,3 µg/kg, propofol 2-3 mg/kg, et atracurium 0,5 mg/kg. Dans les groupes index bispectral et Entropie, l'intubation est possible lorsque l'index est < 55. Si l'index augmente durant la laryngoscopie ou l'intubation, un bolus additionnel de 20-30 mg de propofol et de sufentanil 5-10 µg est administré.

~ Ventilation mécanique adaptée pour obtenir une fraction télé-expiratoire de CO<sub>2</sub> de 30-35 mmHg. Le débit de gaz frais est initialement de 6 L/min puis est abaissé à 1 L/min lorsque la jusqu'à ce que les fractions inspiratoire et télé-expiratoire de sévoflurane soient égales à 0,2% près. Le mélange ventilé est O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O (40% / 60%).

~ Entretien de l'anesthésie :

- sufentanil (perfusion de 0,15 à 0,20 µg/kg/hr, dose supplémentaire de 5 µg cinq minutes avant l'incision. Dans le groupe Entropie, dose supplémentaire de 5 µg de sufentanil s'il existe une divergence RE-SE > à 10 et durant plus de 2 minutes,

- atracurium à une posologie initiale de 0,3 mg/kg/hr puis adaptée au monitoring,

- sévoflurane avec concentration adaptée aux paramètres cliniques dans le groupe « témoin » et adaptée au BIS ou à l'Entropie avec un objectif (BIS ou SE) compris entre 40 et 60.

L'adaptation de la concentration de sévoflurane se fait sans modification du débit de gaz frais.

Toute anomalie hémodynamique est traitée selon le protocole figurant en Annexe.

Un protocole d'analgésie est débuté une heure avant la fin présumée de l'intervention comprenant, en l'absence des contre-indications habituelles du paracétamol, du néfopam, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de la morphine. L'administration de dropéridol est contre-indiquée.

~ Réveil de l'anesthésie : le but est l'extubation sur table hormis intervention longue, hypothermie, patient à risques

- sévoflurane : arrêt au début de la fermeture cutanée. Dans les groupes index bispectral et Entropie, on peut laisser l'index monter jusqu'à 65,



- sufentanil : arrêt 30 minutes avant la fin prévue de l'intervention,
- atracurium : arrêt 30 minutes avant la fin prévue de l'intervention, antagonisation si nécessaire

• O2 pur et circuit ouvert à la fin de la fermeture cutanée (= fin anesthésie)

Sont notés, le délai de réveil entre la fin de l'anesthésie et l'ouverture des yeux à la commande, le délai d'extubation entre la fin de l'anesthésie et l'extubation ainsi qu'un indice de qualité de l'anesthésie jugé par le médecin anesthésiste-réanimateur (de 1 pour mauvaise à 4 pour excellente).

- Pesée de la cuve après l'anesthésie.

- Séjour en salle de surveillance post-interventionnelle : la période de réveil est sans particularité.

Le score d'Aldrete est noté toutes les 10 minutes pendant 3 heures ou jusqu'à obtention d'un score de 9 (Annexe B), un score de douleur est noté toutes les heures (échelle visuelle analogique), un score de sédation est noté toutes les heures.

- Visite à J1 ou J2 : le patient est interrogé sur une éventuelle mémorisation peropératoire (38) (Annexe C).

- Le médecin anesthésiste-réanimateur peut interrompre l'étude s'il le juge nécessaire : problème technique, complication anesthésique ou chirurgicale. Le motif de l'arrêt est signalé.

#### 4. Analyse statistique

Le critère de jugement principal est la consommation de sévoflurane par heure d'anesthésie.

Les critères secondaires comprennent :

- la consommation de sufentanil et d'atracurium durant l'induction et l'entretien de l'anesthésie,
- le nombre d'épisodes d'hypotension
- le nombre d'épisodes d'hypertension,
- le nombre d'épisodes de tachycardie
- le nombre d'épisodes de bradycardie
- les doses de médicaments vasoactifs,
- le pourcentage de temps pendant lequel l'Index bispectral et l'Entropie sont compris entre 40 et 60 durant l'entretien de l'anesthésie.
- le remplissage per-opératoire et les pertes sanguines,
- le délai de réveil entre la fin de l'anesthésie et l'ouverture des yeux à la commande
- le délai d'extubation entre la fin de l'anesthésie et l'extubation,
- l'indice de qualité de l'anesthésie jugé par le médecin anesthésiste-réanimateur,
- le délai d'obtention d'un score d'Aldrete de 9 à partir de la fin de l'anesthésie,

- l'existence d'une mémorisation explicite,
- les dysfonctionnements de chacun des moniteurs.

Les données des deux groupes seront comparés par un test T de Student pour les variables quantitatives et un test de Chi2 pour les variables qualitatives ou par des tests non paramétriques selon les effectifs trouvés. Le seuil de significativité retenu est une valeur de  $p < 0.05$ .

## 5. **Bibliographie**

1. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L et al. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;98:621-7.
2. Kearse LA, Jr., Manberg P, Chamoun N et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:1365-70.
3. Messner M, Beese U, Romstock J et al. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003;97:488-91
4. Liu N, Chazot T, Huybrechts I, Law-Koune JD, Barvais L, Fischler M. Influence of muscle relaxant bolus during the induction of general anesthesia on the bispectral index and the datex-ohmeda entropy values. Soumis à publication.
5. Dahaba AA, Mattweber M, Fuchs A et al. The effect of different stages of neuromuscular block on the bispectral index and the bispectral index-XP under remifentanyl/propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2004;99:781-7.
6. Greif R, Greenwald S, Schweitzer E et al. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:604-8.
7. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996;84:64-9.
8. Glass PS, Bloom M, Kearse L et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
9. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997;86:613-9.
10. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1995;81:1269-74.
11. Leslie K, Sessler DI, Smith WD et al. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. Performance of concentration, electroencephalographic, pupillary, and hemodynamic indicators. *Anesthesiology* 1996;84:52-63.
12. Anderson RE, Barr G, Assareh H, Jakobsson J. The AAI index, the BIS index and end-tidal concentration during wash in and wash out of sevoflurane. *Anaesthesia* 2003;58:531-5.
13. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001;95:1151-9.
14. Kreuer S, Bruhn J, Larsen R et al. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:336-40.
15. Guignard B, Chauvin M. Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92:903.
16. Myles PS, Leslie K, McNeil J et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
17. Lennmarken C, Lindholm M-L, Greenwald SD, Sandin R. Confirmation that low intraoperative BIS™ levels predict increased risk of post-operative mortality. *ASA* 2003:303.

18. Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth* 2004;92:167-70.
19. Anderson RE, Barr G, Owall A, Jakobsson J. Entropy during propofol hypnosis, including an episode of wakefulness. *Anaesthesia* 2004;59:52-6.
20. Jantti V, Alahuhta S. Spectral entropy--what has it to do with anaesthesia, and the EEG? *Br J Anaesth* 2004;93:150-1; author reply 1-2.
21. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:145-53.
22. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O et al. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004;101:34-42.
23. Kreuer S, Biedler A, Larsen R et al. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:34-41.
24. Wong J, Song D, Blanshard H et al. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopedic surgeries. *Can J Anaesth* 2002;49:13-8.
25. Basar H, Ozcan S, Buyukkocak U et al. Effect of bispectral index monitoring on sevoflurane consumption. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:396-400.
26. De Baerdemaeker LE, Struys MM, Jacobs S et al. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an 'inhalation bolus' technique. *Br J Anaesth* 2003;91:638-50.
27. Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:308-14.
28. Hans P, Bonhomme V, Benmansour H et al. Effect of nitrous oxide on the bispectral index and the 95% spectral edge frequency of the electroencephalogram during surgery. *Anaesthesia* 2001;56:999-1002.
29. Hentgen E, Houfani M, Billard V et al. Propofol-sufentanil anesthesia for thyroid surgery: optimal concentrations for hemodynamic and electroencephalogram stability, and recovery features. *Anesth Analg* 2002;95:597-605.
30. Kerssens C, Klein J, van der Woerd A, Bonke B. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg* 2001;92:1210-4.
31. Mavoungou P, Billard V, Moussaud R, Potiron L. [The value of monitoring the bispectral index of the EEG for the management of hypertension during laparoscopic surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:582-7.
32. Ouattara A, Boccara G, Lemaire S et al. Target-controlled infusion of propofol and remifentanyl in cardiac anaesthesia: influence of age on predicted effect-site concentrations. *Br J Anaesth* 2003;90:617-22.
33. Struys MM, Somers AA, Van Den Eynde N et al. Cost-reduction analysis of propofol versus sevoflurane: maintenance of anaesthesia for gynaecological surgery using the bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:727-34.
34. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842-8.
35. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:545-9.
36. Lehmann A, Karzau J, Boldt J et al. Bispectral index-guided anesthesia in patients undergoing aortocoronary bypass grafting. *Anesth Analg* 2003;96:336-43.

37. Recart A, Gasanova I, White PF et al. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg* 2003;97:1667-74.
38. Leclerc C, Gerard JL, Bricard H. Mémoire peropératoire. Evaluation de l'incidence chez 326 patients au décours d'une anesthésie générale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:592-9.

## Annexe A

### Définition des anomalies hémodynamiques :

hypertension = pression artérielle moyenne > 125% de la valeur mesurée avant l'induction anesthésique

hypotension = pression artérielle moyenne < 75% de la valeur mesurée avant l'induction anesthésique

tachycardie = fréquence cardiaque > 90 batt·min<sup>-1</sup>

bradycardie = fréquence cardiaque < 45 batt·min<sup>-1</sup>

### Conduite :

	Groupe témoin	Monitoring par index bispectral ou Entropie		
		index > 60	40 < index < 60	index < 40
Hypertension	choix entre - augmenter la FI de sévoflurane, - sufentanil 5-10 µg iv, - nicardipine 1-2 mg iv	augmenter la FI de sévoflurane	choix entre - sufentanil 5-10 µg iv, - nicardipine 1-2 mg iv	diminuer la FI de sévoflurane, et choix entre - sufentanil 5-10 µg iv, - nicardipine 1-2 mg iv
Tachycardie	choix entre - augmenter la FI de sévoflurane, - remplissage vasculaire, - sufentanil 5-10 µg iv, - esmolol, bolus de 0,5 mg/kg iv puis perfusion selon la réponse clinique	augmenter la FI de sévoflurane	choix entre - remplissage vasculaire, - sufentanil 5-10 µg iv, - esmolol, bolus de 0,5 mg/kg iv puis perfusion selon la réponse clinique	diminuer la FI de sévoflurane, et choix entre - remplissage vasculaire, - ou sufentanil 5-10 µg iv - ou esmolol, bolus de 0,5 mg/kg iv puis perfusion selon la réponse clinique
Hypotension	choix entre - diminuer la FI de sévoflurane, - remplissage vasculaire, - éphédrine, bolus de 3-6 mg, - phényléphrine, bolus de 20-100 µg	augmenter la FI de sévoflurane et choix entre - remplissage vasculaire, - éphédrine, bolus de 3-6 mg, - ou phényléphrine, bolus de 20-100 µg	choix entre - remplissage vasculaire, - éphédrine, bolus de 3-6 mg, - phényléphrine, bolus de 20-100 mg	diminuer la FI de sévoflurane, et choix entre - remplissage vasculaire, - éphédrine, bolus de 3-6 mg, - phényléphrine, bolus de 20-100 µg
Bradycardie	choix entre - diminuer la FI de sévoflurane, - atropine	augmenter la FI de sévoflurane et - atropine	Atropine	diminuer la FI de sévoflurane et - atropine

Ces situations sont notées. Le médecin anesthésiste-réanimateur peut choisir une autre attitude et doit l'expliquer.

## Annexe B

Score d'Aldrete

<b>Motricité</b>	- bouge les quatre membres	2
	- bouge deux membres	1
	- immobile	0
<b>Respiration</b>	- peut respirer profondément et tousser	2
	- dyspnée, respiration superficielle ou limitée	1
	- apnée	0
<b>Pression artérielle (écart par rapport au préopératoire)</b>	- 20 mmHg ou moins	2
	- 20 à 50 mmHg	1
	- 50 mmHg ou plus	0
<b>Etat de conscience</b>	- Parfaitement réveillé	2
	- Se réveille à la demande	1
	- Ne répond pas aux ordres simples	0
<b>Saturation en O2</b>	- Saturation supérieure à 92% à l'air libre	2
	- Nécessité d'une oxygénothérapie pour obtenir une saturation supérieure à 90%	1
	- Saturation inférieure à 90%, même sous oxygène	0

## Annexe C : Questionnaire postopératoire (J1-J2)

Q1	Acceptez-vous de répondre à un questionnaire concernant votre anesthésie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q2	Quel est votre dernier souvenir avant de vous endormir ?		
Q3	Quel est votre premier souvenir après votre réveil ?		
Q4	Vous souvenez-vous de quelque chose pendant l'opération ? (l'évocation doit être spontanée)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Impossibilité de bouger ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Propos des personnes présentes ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Bruits ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Autre perception (toucher, vue,...) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Autre gêne ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	En cas de mémorisation :		
	- Pensez-vous avoir rêvé de tout cela ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Cela a-t-il duré longtemps ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Qu'avez-vous ressenti ?		
Q5	Dans l'affirmative avez-vous parlé de ces souvenirs au médecin anesthésiste ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q6	Avez-vous un commentaire à faire sur votre anesthésie ?		