

## **Evaluation de la profondeur de l'anesthésie.**

**Pr Jean Mantz, Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Beaujon, 100 Bd du Général Leclerc, 92100 Clichy**

### **Introduction.**

Les mécanismes d'action des anesthésiques au niveau du système nerveux central sont encore incomplètement élucidés (Harrison, 2003). Il apparaît à peu près certain que les anesthésiques produisent leurs effets en modulant l'action de neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA) ou excitateurs (glutamate) sur leurs récepteurs. Des données récentes suggèrent une certaine similarité entre les mécanismes de l'anesthésie et ceux du sommeil physiologique (Nelson et al, 2002). Par ailleurs, la construction d'animaux génétiquement modifiés pour le récepteur GABA-A (knock in) permet de changer de façon très significative la sensibilité aux anesthésiques intraveineux (Jurd et al, 2003). C'est donc en agissant de façon très sélective sur des cibles restreintes en nombre que les anesthésiques exercent leurs principales actions (Sonner et al, 2003) : amnésie, perte de conscience, immobilité à l'incision chirurgicale. Cependant, les actions des anesthésiques doivent être distinguées en fonction de leur site d'action présumé : ainsi, l'amnésie, la perte de conscience concernent surtout des structures corticales, alors que l'immobilité aux stimuli nociceptifs et le blocage des réactions végétatives relève plutôt d'une action bulbo-spinale de ces agents. Mesurer la profondeur de l'anesthésie nécessite théoriquement le monitoring de toutes les composantes qui n'évoluent pas forcément de façon parallèle en fonction de la concentration des agents anesthésiques.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode de mesure unique qui permet d'affirmer avec une sensibilité et une spécificité de 100% que la profondeur de l'anesthésie est « adéquate ». Au mieux, les outils les plus performants permettent d'atteindre une probabilité élevée (Drummond, 2000). Pour être fiable, un moniteur de la profondeur de l'anesthésie doit remplir deux conditions : avoir une sensibilité de 100%, c'est-à-dire l'absence de faux négatifs., ce qui est essentiel pour un

événement rare comme la mémorisation peropératoire. Par ailleurs, les valeurs seuil intéressantes ne doivent pas dépendre du choix de l'agent anesthésiques. On pourrait attendre trois bénéfices principaux d'une mesure fiable de la profondeur de l'anesthésie :

1. Prévenir le surdosage en agents anesthésiques et ses conséquences hémodynamiques ou en termes de retard de réveil.
2. Prévenir le sous-dosage en agents anesthésiques et son risque principal, la mémorisation explicite.
3. Diminuer de façon indirecte les coûts par adéquation des posologies d'agents anesthésiques au niveau d'anesthésie requis en fonction du temps de l'intervention.

Dans cette brève revue, nous examinerons sous forme d'analyse critique les méthodes de mesure de la profondeur de l'anesthésie disponibles à l'heure actuelle. Nous n'aborderons pas ici en détail la discussion de la mémorisation peropératoire.

### **Monitoring clinique de la profondeur de l'anesthésie.**

Historiquement, Guédel a décrit des stades allant de 1 à 4 pour une mononarcose à l'éther ou au chloroforme (Guedel, 1920). L'arrivée des agents intraveineux a rendu obsolète cette classification en court-circuitant 3 des 4 stades de Guédel. Ces stades ne sont donc plus utilisés depuis longtemps. Les paramètres cliniques ayant été utilisés comme moniteurs de la profondeur de l'anesthésie ont largement démontré leurs insuffisances, qu'il s'agisse de la technique du bras isolé ou de la réactivité hémodynamique à un stimulus nociceptif. Quelle que soit la technique, le manque de sensibilité et de spécificité de ces méthodes en fait de mauvais témoins de la profondeur de l'anesthésie (Billard, 1997). Ainsi par exemple, un réveil peranesthésique lié à une stimulation vagale importante ne s'accompagne pas d'une élévation de fréquence cardiaque et de pression artérielle. Par ailleurs, de nombreux médicaments (bêta-bloquants) ou situations rencontrées très fréquemment en anesthésie (hypovolémie, hypothermie, hypercapnie) modifient la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

### **Monitoring instrumental de la profondeur de l'anesthésie**

## **Mesure des concentrations cibles des anesthésiques**

La mesure de la concentration téléexpiratoire des halogénés est certainement une excellente approche permettant d'estimer avec une grande fiabilité la profondeur d'anesthésie attendue lors de l'entretien de l'anesthésie avec les halogénés. La CAM des halogénés est une valeur d'une robustesse extrême même si elle varie en fonction d'un certain nombre de paramètres (hémodynamique, température, âge) (Eger et al, 1965). L'avantage de la mesure de la concentration téléexpiratoire est qu'il s'agit d'une valeur individuelle qui reflète la concentration cérébrale de l'anesthésique à l'équilibre. Une concentration téléexpiratoire supérieure à 0.8 CAM met à l'abri, sauf cas exceptionnel, d'une mémorisation peropératoire. La probabilité d'une absence de mouvement lors d'un stimulus nociceptif augmente quand la concentration téléexpiratoire d'halogénés augmente. Cependant, les morphiniques diminuent de façon significative la CAM des halogénés et il convient d'en tenir compte pour éviter le surdosage anesthésique. Le même concept est applicable à l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration qui est maintenant développée non seulement pour le propofol, mais aussi pour les opioïdes. Même si les logiciels basés sur des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population sont en voie d'amélioration constante en intégrant des paramètres importants en anesthésie comme l'âge du patient, il faut toujours garder à l'esprit qu'il ne s'agit que d'une estimation statistique de la concentration théorique, et non mesurée, au site d'action.

## **Méthodes électrophysiologiques.**

Aucune méthode ne peut prétendre à elle seule donner une valeur exacte de la profondeur réelle de l'anesthésie, et les résultats doivent être interprétés avec précaution (Jensen EW et al, 2004)

L'électroencéphalogramme.

L'EEG est la méthode de détection des crises convulsives ne donnant pas lieu à manifestations cliniques. En neuroréanimation, il doit être effectué chaque fois que de telles crises infracliniques sont suspectées. Il est ainsi recommandé pour la surveillance des traumatisés crâniens sévères sédatisés et curarisés. L'EEG brut

comme méthode d'évaluation de la profondeur de la sédation en réanimation est abandonnée depuis longtemps du fait de sa complexité technique et de son manque de sensibilité et de spécificité.

### Index bispectral de l'EEG

L'analyse de l'EEG comme moniteur de la profondeur de l'anesthésie s'est développée par étapes. L'analyse la plus développée jusque vers les années 1997 a été l'analyse spectrale de l'EEG (Levy et al ;, 1980 ; Billard et al, 1997). Elle décompose le signal en son spectre de fréquences par les séries de Fourier. Plusieurs paramètres peuvent ainsi être calculés, notamment le front de fréquence spectrale et la fréquence médiane. Cependant, depuis une dizaine d'années, c'est l'analyse bispectrale de l'EEG qui a retenu toute l'attention de la communauté anesthésique. L'index bispectral de l'EEG ou BIS est un index statistique dérivé empiriquement de l'EEG par un algorithme inaccessible car breveté, et « amélioré » par une base de données croissante de patients. C'est une mesure de la « cohérence » des composants de l'EEG qui part du principe que plus les composants sont synchrones, plus le niveau d'anesthésie est profond. Une littérature très abondante existe à l'heure actuelle sur l'intérêt et les limites de ce moniteur de la profondeur de l'anesthésie. Le BIS est simple d'utilisation, il est prédictif de la profondeur de l'hypnose induite par le propofol (Glass et al, 1997). Cependant, il possède un certain nombre de limites dont les plus marquantes sont les suivantes: il existe une grande dispersion des valeurs pour un même endpoint, ce qui rend très délicat l'établissement d'un seuil individuel valide pour la perte de conscience (Sleigh et Donovan, 1999). Certains agents anesthésiques affectant particulièrement le système limbique (ketamine, protoxyde d'azote) provoquent la perte de conscience sans affecter le BIS (Coste et al, 2000).

. De nombreux artefacts comme les pace-makers, médicaments, irrigation intra-abdominale ou les systèmes de réchauffement de type Bair Hugger interfèrent avec le signal. (Menigaux et al, 2002 ; Guignard et Chauvin, 1999 ; Gallagher, 1999 ; Morimoto et al 2005). L'activité EMG perturbe considérablement le signal (Vivien et al, 2003 ; Messner et al 2003). Le BIS diminue sans toutefois éradiquer

complètement les phénomènes de mémorisation peropératoire (O'Connor et al, 2001 ; Myles et al, 2004) et ne prédit pas l'absence de mouvement à l'incision (Kato et al, 1998). Enfin, si le monitoring du BIS permet d'économiser une certaine quantité d'anesthésiques pendant l'intervention (Guignard et al, 2001), il ne diminue pas les coûts globaux de l'anesthésie et le consommable reste cher ( Guignard et al, 2001). Certains suggèrent que les informations délivrées par le BIS sont largement redondantes avec celles déjà contenues dans le spectre de puissance du signal EEG (Jeleazcov et al 2005). Certaines données suggèrent que le maintien du BIS au-dessus de 45 en peropératoire pourrait améliorer la survie post-opératoire à un an chez les sujets âgés (Monk et al, 2005). Ces données doivent rester d'interprétation prudente pour des raisons méthodologiques. De même, les relations entre profondeur de l'anesthésie et dysfonction cognitive post-opératoire restent incertaines (Farag et al, 2006)

Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie est recommandé en 2006, le BIS apparaissant utile pour titrer la profondeur de l'anesthésie et éviter aussi bien la mémorisation que le surdosage ((ASA Taskforce, 2006).

Une question intéressante concernant l'utilisation du BIS en neuroréanimation est de savoir si cette méthode possède un intérêt diagnostique ou pronostique dans certaines situations spécifiques comme l'état de mort encéphalique ou le monitoring du coma barbiturique (Vivien et al 2002 ; Rikker et al 2003)

Potentiels évoqués auditifs.

Les potentiels évoqués auditifs constituent une mesure physiologique de la réponse des centres nerveux sous-corticaux et corticaux à un stimulus auditif. Cette réponse peut être divisée en trois séries successives d'ondes positives et négatives : la réponse précoce, qui témoigne de l'activité du tronc cérébral, la réponse à latence moyenne, qui témoigne de la réponse corticale précoce, et la réponse corticale tardive. Seuls les potentiels évoqués auditifs à latence moyenne sont utilisables pour la mesure de la profondeur de l'anesthésie. La latence et l'amplitude des ondes Nb et Pa sont les deux principaux paramètres analysés. La latence moyenne des PEA est moins performante que le BIS dans la prédiction de la perte de conscience sous

propofol (Iselin-Chaves et al, 2000). Comme pour le BIS, la valeur prédictive des PEA comme témoin de la réaction à un stimulus nociceptif est contestée (Drummond, 2000 ). En revanche, d'autres variables, comme l'AAI, calculées à partir des potentiels de latence moyenne, semblent posséder une bonne valeur prédictive de la perte de conscience.(Kurita et al, 2001 ; Struys et al, 2002). La commercialisation d'appareils de mesure de la profondeur de l'anesthésie par les potentiels évoqués auditifs est en cours de développement.

### Entropie

Cette méthode est en cours d'évaluation (Vanluchene et al, 2004). Elle prend en compte deux signaux, l'un dérivé de l'EEG (Basses fréquences) et l'autre dérivé de l'activité EMG faciale (hautes fréquences). L'entropie mesure la complexité du signal, qui se « simplifie » au fur et à mesure que le niveau d'anesthésie s'approfondit. Un des avantages principaux de cette technique pourrait être sa réactivité très rapide (<2s).

### Autres méthodes

Les autres techniques telles que la motricité oesophagienne ou la variabilité de la fréquence cardiaque, basée sur des paramètres du système nerveux autonome semblent peu performantes.

### **Conclusion.**

Il n'existe pas de méthode de mesure parfaite du niveau des différentes composantes de l'anesthésie. L'index bispectral de l'EEG et les potentiels évoqués auditifs constituent les deux outils les plus novateurs dans ce domaine à l'heure actuelle, mais leurs limites sont nombreuses et les bénéfices apportés au patient en termes de devenir ou mieux , de rapport coût/bénéfice, ne sont pas totalement démontrés. Dans la prédiction de la perte de conscience, de la prévention de la mémorisation ou de la réaction motrice à un stimulus nociceptif, la mesure des concentrations des anesthésiques intraveineux ou volatils au site d'action, comme la

très ancienne fraction téléexpiratoire d'anesthésiques volatils halogénés, ont toujours un grand intérêt en 2003..

### **Références.**

ASA Task force on intraoperative awareness : Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring. *Anesthesiology* 2006; 104: 847-64

Billard V: Surveillance de la profondeur de l'anesthésie. Conférence d'actualisation du congrès national d'anesthésie réanimation 1997 ; 17-32, Elsevier, Paris.

Billard V, Gambus PL, Chamoun N, et al. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 45-58

Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000; 91: 130-5

Drummond J. Monitoring depth of anesthesia, with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 2000; 93: 876-82

Eger EI, Saidman L, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965; 26: 756

Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ: Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery ? *Anesth Analg* 2006; 103: 633-40

Glass PS, Bloom M, Kerase L et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47

Gallagher JD. Pacer-induced artefact in the BIS during surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 636

Guedel AE. Regarding significance of the position and movements of the eyeball. *Am J Surg* 1920; 34: 53-7

Guignard B, Chauvin M. BIS increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 92: 903

Guignard B, Coste C, Menigaux C, Chauvin M. reduced isoflurane consumption with the bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 308-14

Harrison NL : Knockin' on the door of general anesthetic mechanisms : but will US researchers be shut out ? *Anesth Analg* 2003; 97: 616-8

Iselin-Chaves IA, El Moalem HE, Gan TJ et al. Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol alfentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 1300-10.

Jeleazcov C, Fechner J, Schwilden H. Electroencephalogram monitoring during anesthesia with propofol and alfentanil: the impact of second order spectral analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 1365-9

Jensen EW, Litvan H, Struys M, Martinez Vazquez. Pitfalls and challenges when assessing the depth of hypnosis during general anesthesia by clinical signs and electronic indices. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1269-7

Jurd R, Arras M, Lambert S et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J* 2003; 17: 250-2

Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. EEG derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-50

Kurita T, Doi M, Kato T et al. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 364-70

Levy WJ, Shapiro H, Maruchak G et al. Automated EEG processing for intraoperative monitoring: a comparison of techniques. *Anesthesiology* 1980; 53: 223-36

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

Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler D, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents movements and attenuates the BIS response to intubation. *Br J Anaesth* 2002; 89: 857-62

Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after non-cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10

Morimoto Y, Matsumoto A, Koizumi Y, Gohara T, Sakabe T, Hagihira S. Changes in the bispectral index during intraabdominal irrigation in patients anesthetized with nitrous oxide and sevoflurane. *Anesth Analg* 2005; 100: 1370-4

Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV for the BAware trial. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63

Nelson LE, Guo TZ, Lu J et al. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nature Neurosci* 2002; 5: 979-84

O'Connor MF, Daves SM, Tung A et al. BIS monitoring to prevent awareness during general anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 94: 520-2

Rikker RR, Fraser GL, Wilkins ML. Comparing the bispectral index and suppression ratio with burst suppression of the electroencephalogram during pentobarbital infusions in adult intensive care patients. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1087-93

Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anesthesia. *Br J Anaesth* 1999; 82: 666-71

Sonner J, Antognini JF, Dutton RC et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries and MAC. *Anesth Analg* 2003; 97: 718-40

Struys MM, Jensen EW, Smith W et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-16

Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer S, Struys MM. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effects: a

comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology* 2004; 101: 34-42

Vivien B, Paqueron X, Le Cosquer Y, Langeron O, Coriat P, Riou B. Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 419-25

Vivien B, DiMaria S, Ouattara A et al Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003; 99: 9-17