

Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2008. Conférences d'actualisation, p. 025-046.  
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

# Monitoring de la profondeur de l'anesthésie

**D. Longrois**

Pôle d'anesthésie-réanimation, CHU de Nancy, hôpital Brabois-Adulte, 4, rue du Morvan,  
54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France  
e-mail : d.longrois@chu-nancy.fr

## POINTS ESSENTIELS

- L'anesthésie générale est un état, induit pharmacologiquement, donc réversible, caractérisé par la perte de conscience et l'absence de réponse à des stimuli nociceptifs.
- Nous proposons un cadre conceptuel de l'estimation de la profondeur de l'anesthésie qui prend en compte les données de pharmacologie, le niveau de stimulation nociceptive et laisse une place prédominante au monitoring pharmacodynamique multimodal qui inclut les informations fournies par les moniteurs de profondeur de l'anesthésie qui analysent le signal EEG.
- Plusieurs types de moniteurs de profondeur de l'anesthésie sont disponibles en France mais seulement trois sont analysés dans ce texte. Les performances diagnostiques des moniteurs sont comparables mais le nombre de publications est inégal.
- Les bénéfices cliniques liés à l'utilisation de ces moniteurs restent débattus. Les premières études avaient mis en évidence une diminution du surdosage anesthésique. Les études les plus récentes n'ont pas confirmé ces résultats.
- Deux études prospectives, randomisées, méthodologiquement solides, mais seulement en partie comparables, rapportent des résultats contradictoires sur la prévention de la mémorisation explicite peropératoire liée à l'utilisation d'un type de moniteur (BIS<sup>®</sup>). Les deux autres moniteurs n'ont pas été étudiés dans ce contexte.
- Une des interprétations possibles des résultats anciens montrant un bénéfice clinique et des résultats récents montrant leur absence pourrait être la modification globale de la gestion de l'anesthésie lorsque les moniteurs de profondeur de l'anesthésie sont adoptés en pratique clinique courante. Cette modification de gestion pourrait être observée même pour les patients qui ne bénéficient pas du monitoring.
- Ces études contradictoires relancent le débat sur les indications prioritaires d'utilisation du monitoring instrumental de la profondeur de l'anesthésie car l'utilisation de ce type de monitoring reste chère.

## INTRODUCTION ET OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie a toujours représenté un défi pour les anesthésistes.

Historiquement, il a débuté par l'analyse de la relation entre stimuli nociceptifs et la présence ou l'absence de signes cliniques comme la perte de conscience, les mouvements, les changements de fréquence respiratoire, les modifications du diamètre pupillaire, les mouvements oculaires, les effets cardiovasculaires, la sudation [1] ; il a évolué en parallèle avec l'apparition de nouveaux médicaments anesthésiques. Les connaissances acquises dans les domaines de la pharmacologie des agents anesthésiques, de leurs effets sur l'électroencéphalogramme (EEG) et de l'analyse mathématique et statistique du signal EEG ont permis, depuis le début des années 1990, l'introduction en pratique clinique de plusieurs types de moniteurs dits de profondeur de l'anesthésie. Ces moniteurs ont relancé l'intérêt porté par les cliniciens à ce sujet mais représentent plus une évolution qu'une révolution dans le domaine.

Les objectifs de ce texte sont de : a) rappeler les éléments cliniques et paracliniques de la surveillance de la profondeur de l'anesthésie ; b) comparer les différents moniteurs de profondeur de l'anesthésie disponibles sur le marché français ; c) proposer une stratégie d'utilisation du monitoring de la profondeur de l'anesthésie et analyser les bénéfices cliniques attendus ou observés. Il existe plusieurs revues publiées en français [2] [3] et en anglais [4] sur ce sujet et nous allons insister sur les publications les plus récentes.

## **RAPPEL DES ÉLÉMENTS CLINIQUES ET PARACLIQUES DE LA SURVEILLANCE DE LA PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE**

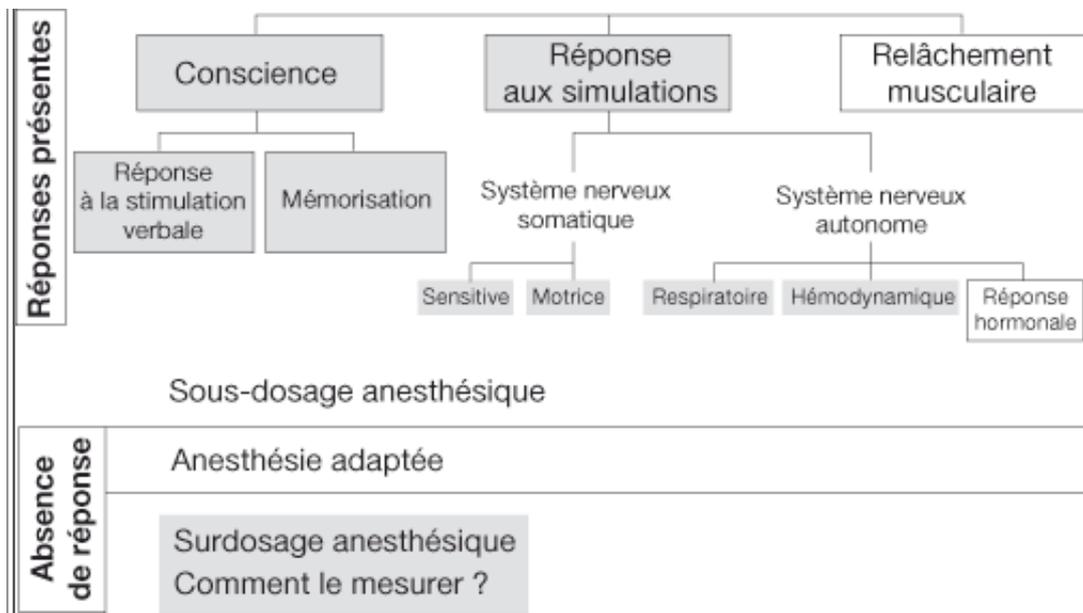
Il existe plusieurs définitions de l'anesthésie générale qui conditionnent celles de la profondeur de l'anesthésie [1]. Leur multiplicité reflète la complexité de la neurobiologie de l'anesthésie [5] et de la pharmacologie des agents anesthésiques.

L'anesthésie générale pourrait être définie comme un état, induit pharmacologiquement, donc réversible, caractérisé par la perte de conscience et l'absence de réponse à des stimuli nociceptifs [1]. La différence par rapport au sommeil physiologique est le fait que lors de l'anesthésie générale, l'absence de réponse persiste même pour des stimuli nociceptifs intenses et prolongés. La différence par rapport au coma consiste dans le caractère réversible, car pharmacologiquement induit, de l'état d'anesthésie générale. La profondeur de l'anesthésie ne peut être définie que par rapport à l'intensité et à la durée des stimuli nociceptifs (non pas appliqués mais perçus par le cortex [1]) et pour des valeurs définies de concentrations au site effet des médicaments anesthésiques. Ceci suggère qu'il existe un grand nombre de couples « niveaux de stimulation-concentrations de médicaments anesthésiques ». Il a été proposé une vision matricielle de la profondeur de l'anesthésie, probablement trop complexe pour une application clinique [1].

Au sens strict, il s'agit moins de définitions que de cadres conceptuels. Il est possible de proposer des cadres conceptuels de l'anesthésie qui sont soit centrés sur le patient (fonctions supérieures et fonctions vitales), soit sur les propriétés pharmacologiques des différents médicaments anesthésiques, soit des informations fournies par le monitoring. Il est important de souligner que ces cadres conceptuels ont été proposés à la fin des années 1980 et qu'ils n'ont pas encore été profondément modifiés par les nouveaux moniteurs de profondeur de l'anesthésie.

### **Figure 1. Cadre conceptuel « neurobiologique » de la profondeur de l'anesthésie.**





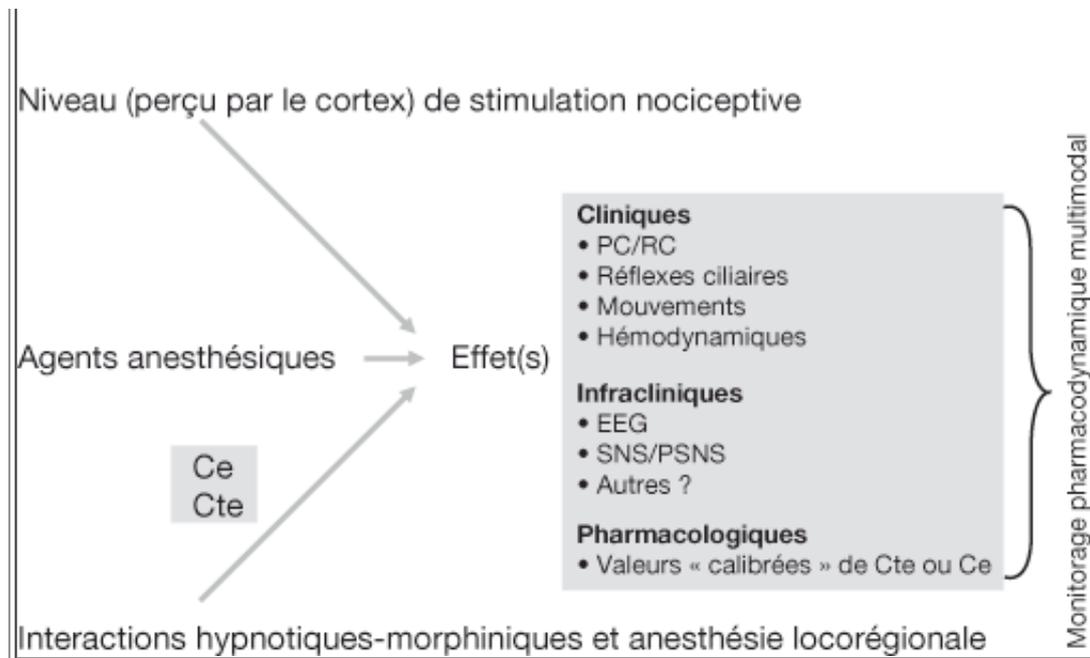
Parmi ces cadres conceptuels, celui le plus souvent enseigné, proposé par Prys-Roberts en 1987 (cité par [1]), est centré sur le patient et fondé sur l'énumération des composantes de l'anesthésie (figure 1) ; ce cadre pourrait être appelé « neurobiologique ». Prys-Roberts a défini l'anesthésie générale comme un état dans lequel le patient ne perçoit pas et ne se souvient pas des stimuli nociceptifs qui lui sont appliqués à cause de la perte de conscience induite par les médicaments anesthésiques [1]. La perte de conscience est un phénomène dichotomique et, une fois obtenue, la notion de profondeur de l'anesthésie n'a plus de sens [1]. Néanmoins, la présence ou l'absence d'autres signes cliniques comme les modifications de la ventilation, la présence ou l'absence de mouvements en réponse aux stimulations permettent d'estimer, après l'obtention de la perte de conscience, des niveaux d'anesthésie différents. Avec ces précisions, le terme profondeur de l'anesthésie est de nouveau adapté [1]. Kissin (cité par [1]) a proposé en 1993 un cadre conceptuel de l'anesthésie centré sur les effets pharmacologiques des médicaments anesthésiques. Kissin considère que l'état d'anesthésie générale est le résultat des effets multiples (anxiolyse, amnésie, perte de conscience, suppression des réponses motrices, cardiovasculaires et hormonales) de différents médicaments anesthésiques. Chacun de ces effets est obtenu par des changements de fonction de sites identifiés dans le système nerveux central. Un seul médicament anesthésique, en fonction des concentrations, peut fournir l'ensemble ou la majorité des effets cités ; a contrario, il est possible d'obtenir les différents effets cités par plusieurs médicaments. Le cadre conceptuel proposé par Kissin pourrait être appelé « pharmaco-neurobiologique ».

Les cadres conceptuels proposés par Prys-Roberts et par Kissin ont plusieurs limites pour la pratique clinique courante :

- ils donnent une place limitée aux médicaments anesthésiques et à leurs interactions (hypnotiques-morphiniques) ;

### **Figure 2. Cadre conceptuel du « monitoring pharmacodynamique multimodal » de la profondeur de l'anesthésie.**

**Ce désigne les concentrations prédites au site effet des hypnotiques intraveineux ; Cte désigne les concentrations téléexpiratoires mesurées des hypnotiques administrés par inhalation ; PC désigne la perte de conscience ; RC désigne le retour de l'état de conscience ; EEG désigne les paramètres de monitoring fondés sur l'analyse mathématique et statistique de l'électroencéphalogramme ; SNS et SNPS désignent le système nerveux sympathique et parasympathique respectivement**



- ils ne tiennent pas compte du fait que certaines composantes de l'anesthésie peuvent être « effacées » par l'utilisation de certains médicaments (les curares abolissent/atténuent la pertinence de la réponse motrice ou respiratoire à une stimulation nociceptive) ;
- ces deux cadres conceptuels sont asymétriques par rapport à la profondeur de l'anesthésie : ils analysent la présence des différentes réponses comme une anesthésie insuffisamment « profonde » par rapport au niveau de stimulation nociceptive; l'absence de réponse peut correspondre soit à une anesthésie de « profondeur » adaptée soit à un surdosage anesthésique (anesthésie trop « profonde », voir [figure 1](#)) ;
- ils ne tiennent pas compte des informations fournies par les différents types de moniteurs ;
- la limite la plus importante est le fait que ces deux cadres conceptuels ne sont pas opérationnels : ils ne permettent pas de conceptualiser la conduite pratique de l'anesthésie. Ceci est dû probablement au fait que dans le trio : médicaments, neurobiologie de l'anesthésie, effets pharmacodynamiques mesurables, ces deux cadres conceptuels favorisent la partie neurobiologie de l'anesthésie au détriment de ce qui est accessible au cliniciens : concentrations mesurées ou prédites de médicaments anesthésiques et effets pharmacodynamiques mesurables.

Il est possible de proposer un autre cadre conceptuel, que l'on peut qualifier d'opérationnel, désigné dans ce texte par le terme de « monitoring pharmacodynamique multimodal » ([figure 2](#)). Ce cadre conceptuel comporte :

- les agents anesthésiques, la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) avec la notion de concentration au site effet ( $C_e$  prédites ou concentrations téléexpiratoires mesurées) ;
- des interactions médicamenteuses (hypnotiques-morphiniques) ;
- le niveau de stimulation nociceptive appliqué et perçu par le cortex (diminué en cas d'anesthésie locorégionale) ;
- les informations cliniques et celles fournies par les moniteurs ;
- lorsque les valeurs de  $C_e$  pour l'hypnotique intraveineux et le morphinique ou de concentrations téléexpiratoires pour les hypnotiques administrés par inhalation ont été « calibrées » par rapport à des

« repères » cliniques : niveaux d'anesthésie (perte de conscience par exemple) et de stimulation nociceptive (absence de réaction à l'intubation trachéale), ces informations peuvent également être des paramètres de monitoring pharmacodynamique multimodal. Ce cadre conceptuel opérationnel a plusieurs avantages théoriques. Il est centré sur les paramètres d'entrée (pharmacologie) et de sortie du modèle, par l'intégration des informations cliniques et de celles fournies par les différents moniteurs (cardiovasculaires, ventilation/respiration, curarisation, profondeur de l'anesthésie). Ceci permet non seulement de mettre en évidence la présence d'une réponse à une stimulation nociceptive (anesthésie insuffisamment profonde) mais il permet également de définir lors de l'absence d'une réponse, deux états distincts : l'anesthésie adaptée et l'anesthésie trop profonde (surdosage anesthésique). Un autre avantage important est qu'il fournit aux cliniciens des outils objectifs de titration de l'anesthésie pour un patient donné (voir plus loin) pour obtenir l'effet souhaité (niveau d'anesthésie adapté aux niveaux de stimulation nociceptive) et pour éviter les effets indésirables de l'anesthésie inadaptée (sous- et surdosage). Enfin, en privilégiant la mesure en temps réel des effets pharmacodynamiques, il s'affranchit de la nécessité de raisonner à l'état d'équilibre pour les médicaments anesthésiques (voir plus loin).

Les effets pharmacodynamiques énumérés dans la [figure 2](#) nécessitent plusieurs commentaires. Il est évident que certains sont cliniques et d'autres sont infracliniques ; certains sont dichotomiques et d'autres « continus » ; parmi ceux catalogués comme continus, la fréquence de mesure et de réactualisation des valeurs affichées dépend du type de monitoring utilisé (une valeur toutes les 15-30 secondes pour l'EEG ou l'ECG ou toutes les 5 à 10 minutes pour la pression artérielle non invasive) ; chaque variable PD a ses propres problèmes de contraintes techniques et de fiabilité qui doivent être connus par l'utilisateur ; pour chaque variable PD utilisée, après validation de sa valeur, la relation entre  $C_e$  et effet a le plus souvent la forme d'une sigmoïde et non d'une relation linéaire [\[1\]](#). Pour une composante donnée de l'anesthésie (hypnose/perte de conscience versus absence de réaction aux stimuli nociceptifs), différentes variables PD peuvent avoir des performances diagnostiques différentes. Enfin, la comparaison des performances diagnostiques des différents paramètres PD, pour identifier ou prédire un état donné de l'anesthésie, est fondée sur l'hypothèse que les effets maximums surviennent au même moment, hypothèse qui n'est pas vérifiée [\[6\]](#).

Le cadre conceptuel du monitoring pharmacodynamique multimodal permet d'inclure de nouveaux paramètres PD basés sur l'analyse de l'EEG. Pour chaque nouveau paramètre PD, plusieurs questions peuvent être posées :

- Quel est le paradigme (neuro)physiologique qui permet à ce paramètre d'estimer la profondeur de l'anesthésie ?
- Quelles sont les particularités techniques du nouveau paramètre (algorithme de calcul, détection et gestion des artefacts, procédures de validation du signal, délais de calcul) ?
- Quels sont les effets des médicaments anesthésiques sur la valeur du paramètre ?
- Le nouveau paramètre apporte-t-il une information supplémentaire par rapport aux paramètres déjà existants ?
- Le nouveau paramètre modifie-t-il la conduite de l'anesthésie ? Modifie-t-il la façon de titrer les médicaments anesthésiques ?
- Le nouveau paramètre diminue-t-il les effets indésirables, la morbidité et la mortalité liées à l'anesthésie ?

À cause des limitations d'espace, ce texte ne répondra qu'à une partie des questions et n'abordera que les problèmes liés à l'utilisation des trois moniteurs de profondeur de l'anesthésie répandus en France. Par

ordre chronologique de commercialisation, ce sont : Bispectral Index ou BIS<sup>®</sup> (Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, États-Unis) ; A-Line ARX index ou AAI<sup>®</sup> (Danmeter A/S, Odense, Danemark) ; State (SE) et Response Entropy (RE) (M-entropy<sup>®</sup> module ; GE Healthcare Finland Oy, ex Datex Ohmeda, Helsinki, Finlande). Pour ce texte, les noms de ces trois moniteurs seront abrégés : moniteurs BIS, AAI et SE/RE respectivement. Les algorithmes (ou une partie des algorithmes) d'analyse du signal pour ces trois types de moniteurs ont été publiés pour les moniteurs BIS [7], SE/RE [8] et AAI [9] [10]. Enfin, depuis très peu, une version commerciale d'un moniteur censé estimer la composante réponse aux stimuli de l'anesthésie, appelé Surgical Stress Index (SSI ; GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finlande) est disponible. Son algorithme a été publié [11] et nous allons résumer les résultats des quelques travaux cliniques publiés avec ce moniteur. À l'exception du moniteur SE/RE, les autres moniteurs ont eu plusieurs versions qui ont permis d'améliorer leurs performances d'analyse du signal.

Dans le cadre conceptuel du monitoring pharmacodynamique multimodal de la profondeur de l'anesthésie, le point de départ est la connaissance des effets attendus des médicaments anesthésiques sur l'EEG [7]. Tous les moniteurs récents de profondeur de l'anesthésie, fondés sur l'analyse de l'EEG spontané ou évoqué, explorent seulement l'EEG frontal. Plusieurs travaux ont montré qu'à l'état d'équilibre entre les concentrations plasmatiques et cérébrales pour les hypnotiques, les modifications de l'EEG frontal reflètent celles observées sur les autres parties du cortex et des structures sous-corticales [12]. Ces données confèrent une certaine validité au fait que l'analyse de l'EEG cortical frontal est utilisée comme estimateur des effets complexes des agents anesthésiques sur le cerveau. Historiquement, il a très vite été démontré que l'analyse de l'EEG cortical frontal permet d'explorer la composante perte de conscience mais pas la composante réactivité à des stimuli nociceptifs. Il a récemment été démontré, par l'analyse de l'EEG cortical et sous-cortical, que l'analyse de l'EEG cortical estime la composante hypnose/perte de conscience alors que le monitoring de l'activité électrique des structures sous-corticales permet d'estimer la réactivité du patient à un stimulus nociceptif [13]. Ces observations expliquent l'évolution du monitoring de la profondeur de l'anesthésie vers deux voies complémentaires le monitoring de l'hypnose/perte de conscience, surtout par analyse de l'EEG cortical frontal (spontané ou évoqué) et le monitoring de la réactivité aux stimuli nociceptifs par différentes méthodes d'analyse de l'équilibre entre système nerveux sympathique (SNS)-parasympathique (SNPS) à différents niveaux (pupilles, variabilité de la fréquence cardiaque, amplitude de l'onde de photopléthysmographie, tonus du sphincter de l'œsophage, etc.).

Les défis actuels consistent à :

- intégrer l'ensemble des informations fournies par les différents moniteurs, dans le cadre conceptuel du monitoring pharmacodynamique multimodal ;
- définir des algorithmes de titration de l'anesthésie fondés sur l'ensemble de ces informations ;
- montrer que l'utilisation raisonnée de ces informations améliore la pratique de l'anesthésie et diminue la morbidité et la mortalité périopératoires.

### **Effets des hypnotiques sur l'EEG et les valeurs des index dérivés de son analyse**

Tous les moniteurs de profondeur de l'anesthésie fondés sur l'analyse de l'EEG cortical ont été conçus de manière similaire. Ils ont utilisé différents algorithmes pour transformer un signal complexe (EEG) en un descripteur numérique unique (en fait double dans le moniteur SE/RE) qui est corrélé de manière (en théorie) linéaire : a) aux valeurs de Ce/CAM de la plupart des hypnotiques dont le xénon [14], à l'exception de la kétamine et du protoxyde d'azote [15] ; b) à un score clinique de sédation. Le principal problème de tous ces moniteurs est que la relation entre la Ce des hypnotiques et le descripteur numérique

unique n'est pas strictement linéaire de manière monotone sur toute la plage de concentrations utilisées en clinique des hypnotiques [16]. La conséquence de cette absence de linéarité est le fait que les algorithmes de titration peuvent être rendus difficiles. La plage (Ce basse - Ce haute) de non-linéarité peut être plus ou moins grande en fonction de l'algorithme de calcul spécifique à chaque type de moniteur. Enfin, la performance diagnostique (discrimination entre présence versus perte de conscience) des moniteurs pourrait être différente pour les Ce faibles (début de l'induction ou lors du réveil), modérées (d'entretien de l'anesthésie) et hautes (surdosage anesthésique).

Les principes de la titration des hypnotiques en fonction des informations fournies par les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie ont rarement été rendus explicites. Le plus souvent, il est affirmé que « les hypnotiques ont été titrés pour maintenir les valeurs des différents index dérivés de l'analyse de l'EEG entre deux valeurs prédéfinies ». Il est néanmoins possible de rendre le processus de titration explicite. Lorsque les hypnotiques sont administrés en perfusion continue, en AIVOC ou en inhalation, les valeurs des index permettent d'intégrer la variabilité interindividuelle à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique. Souvent, surtout chez des patients âgés, le temps nécessaire pour que les valeurs du BIS diminuent à 60 est d'environ 5-10 minutes et les extrêmes pour un collectif de patients peuvent varier par un facteur 5 [6]. Lorsque le propofol est utilisé en objectif de concentration (AIVOC), il est important d'analyser : a) la valeur prédite de Ce pour laquelle le patient perd conscience (ne répond pas à la stimulation verbale) ; b) la valeur du BIS qui correspond à cette valeur de Ce ; c) la Ce prédite lorsque le BIS arrive à 60. Ces informations permettent de définir, pour un patient donné, les concentrations de propofol nécessaires pour obtenir la perte de conscience. La présence d'un morphinique diminue la Ce du propofol nécessaire pour la perte de conscience mais ne modifie pas (ou peu) la valeur du BIS [17]. Des résultats similaires ont été obtenus avec le sévoflurane. Le fentanyl à une Ce de  $3 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  diminue les valeurs de CAM d'environ 60 % mais ne diminue les valeurs de CAM réveil que de 24 % [18]. Ces résultats suggèrent que la calibration des concentrations d'hypnotiques qui permettent d'obtenir la perte de conscience est relativement peu influencée par la présence de morphiniques. Afin de diminuer l'incidence des phénomènes de mémorisation peropératoire, il est souhaitable de ne pas diminuer, pendant l'entretien de l'anesthésie, les concentrations prédites au site effet des hypnotiques en dessous des concentrations qui ont permis la perte de conscience. Cette valeur de Ce pour l'hypnotique calibrée sur la perte de conscience peut varier de 20-30 % en fonction de la présence ou non d'une prémédication et d'un morphinique. Cet algorithme de titration ne peut pas être appliqué si les hypnotiques et le morphiniques sont utilisés par injection en bolus.

### **Effets des morphiniques sur l'EEG et les valeurs des index dérivés de son analyse**

Les effets des morphiniques sur l'EEG sont complexes. Aux doses (concentrations prédites) habituellement utilisées en pratique clinique (au maximum celles qui réduisent les valeurs de CAM ou de CAM-BAR d'environ 50-80 %, définies comme thérapeutiques) [19], les effets des morphiniques sur l'EEG sont modestes par rapport aux hypnotiques. Il a été montré qu'en l'absence d'une stimulation nociceptive, les valeurs de BIS sont peu modifiées par l'absence ou la présence (même à des concentrations supra-thérapeutiques) des morphiniques [20]. Ces résultats ont permis d'affirmer que les moniteurs de profondeur d'anesthésie fondés sur l'analyse de l'EEG ne détectaient pas la présence du morphinique en l'absence d'une stimulation nociceptive et étaient par conséquent des moniteurs de l'hypnose. En fait, les phénomènes sont plus complexes. Les morphiniques, en l'absence d'une stimulation nociceptive, diminuent les délais nécessaires pour atteindre une valeur de BIS pour une concentration donnée d'hypnotique ; ils permettent d'atteindre, à l'état d'équilibre, les mêmes valeurs de BIS pour des concentrations significativement plus faibles d'hypnotiques [21] ; les effets des morphiniques sont détectés par les moniteurs de profondeur d'anesthésie en fonction des plages de fréquence d'analyse de l'EEG [22].

Les informations fournies par les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie permettent d'estimer les besoins en morphiniques en réponse à une stimulation nociceptive. Guignard et al. [20] ont montré que l'adjonction de rémifentanil (administré en AIVOC), même à des concentrations élevées ( $16 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) ne modifiait pas la valeur du BIS pour une concentration donnée de propofol ( $4 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) avant une stimulation nociceptive. En revanche, la présence du rémifentanil atténuait l'augmentation du BIS (delta BIS) lors de l'intubation trachéale [20]. Ainsi, l'analyse du delta BIS permet d'estimer les « besoins en morphiniques » pour un stimulus nociceptif considéré comme quasi maximal (l'intubation trachéale). Ceci n'est possible que si l'on connaît la valeur prédite de  $C_e$  du morphinique. Il est plus difficile de titrer les morphiniques pour des stimulations nociceptives dont l'intensité est considérée comme étant moindre que celle de l'intubation trachéale. Lors de l'intubation, Guignard et al. [20] ont montré que le delta BIS était corrélé au delta de pression artérielle et de fréquence cardiaque. Dans notre expérience, la corrélation entre le delta BIS et le delta de pression artérielle existe pour l'intubation trachéale, mais pas dans toutes les situations. De surcroît, pendant l'entretien de l'anesthésie, il existe de nombreuses situations où l'évolution des valeurs du BIS, de pression artérielle et de la fréquence cardiaque, est indépendante. L'analyse de ces situations est pour l'instant difficile, surtout parce que les effets maximum sur le BIS et la pression artérielle surviennent à des moments différents (le BIS diminue avant la pression artérielle) [6].

Il existe dans la littérature plusieurs tentatives de monitoring de « l'analgésie », en fait de l'équilibre entre le niveau de stimulation nociceptive et concentrations des morphiniques, par analyse du niveau d'activation du SNS/SNPS. Le fabricant GE Healthcare Finland Oy (Helsinki, Finlande) a tenté d'utiliser la différence entre les valeurs de RE et de SE pour estimer l'adéquation entre niveau de stimulation nociceptive et concentration de morphinique, avec des résultats qui rendent son utilisation en pratique clinique difficile. Le même fabricant a mis au point un algorithme d'analyse de cet équilibre fondé sur l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et de l'amplitude de l'onde de photopléthysmographie digitale [11]. L'algorithme permet le calcul du SSI. Les premières publications montrent qu'après l'obtention de la perte de conscience, les valeurs du SSI reflètent les concentrations de morphiniques et l'équilibre entre niveau de stimulation nociceptive et concentrations de morphiniques [11] [23] [24] [25]. Les valeurs du SSI semblent apporter des informations complémentaires par rapport aux valeurs de fréquence cardiaque et de pression artérielle moyenne. Ce type de moniteur n'est qu'au début de son développement clinique et de sa validation, mais il est concevable que les moniteurs de profondeur de l'anesthésie du futur comportent un index d'estimation de la composante hypnotique et un autre d'estimation de l'équilibre entre nociception et médicaments anti-nociceptifs comme les morphiniques (mais aussi la présence d'une anesthésie locorégionale).

Analysés ensemble, ces résultats suggèrent que les informations fournies par les moniteurs de profondeur de l'anesthésie permettent d'estimer, dans certaines conditions, la composante analgésie/réactivité aux stimuli nociceptifs et de titrer les effets des morphiniques [21]. Un algorithme, non validé, de modification des concentrations d'hypnotiques et de morphiniques en fonction des informations fournies par le BIS, la mesure de la pression artérielle et de la présence ou non d'une stimulation nociceptive est présenté dans le [tableau I](#).

## Effets des curares

Il a été admis pendant très longtemps que les curares pouvaient interférer avec la capacité des différents moniteurs de profondeur de l'anesthésie fondés sur l'analyse de l'EEG à détecter les artefacts liés à l'activité électromyographique (EMG) des muscles frontaux. Plusieurs travaux avaient montré que la présence d'une activité EMG frontale pouvait être responsable d'une augmentation des valeurs du BIS. Ces interférences restent d'actualité. Une valeur élevée du signal EMG, telle qu'elle est fournie par le moniteur BIS, peut aboutir à une fausse élévation des valeurs du BIS. Néanmoins, des travaux récents ont

mis en évidence des effets plus complexes des curares sur l'EEG et les descripteurs numériques uniques. Il a été montré que les curares ne modifiaient pas les valeurs de BIS ou de AAI en l'absence d'une stimulation nociceptive [26], mais atténuaient les réactions d'activation de l'EEG induites par l'application d'une stimulation douloureuse. Ce phénomène a été mis sur le compte du syndrome de déafférentation [26]. Ces résultats suggèrent que la présence des curares peut modifier physiologiquement le comportement de l'EEG (et des valeurs des index dérivés de son analyse), surtout en réponse à une stimulation nociceptive. En dehors des artefacts majeurs induits par une activité EMG des muscles frontaux, les effets des curares sur les valeurs des index restent probablement cliniquement peu importants. Pour le moniteur BIS, l'analyse des valeurs de la barre EMG affichée sur l'écran du moniteur permet de détecter la présence éventuelle des artefacts. Lorsque les valeurs du signal EMG dépassent 30 dB, l'interprétation des valeurs du BIS doit en tenir compte. Pour le moniteur SE/RE, des valeurs de RE supérieurs de 10 points aux valeurs de SE sont évocatrices d'une activité EMG qui pourrait être interprétée comme une analgésie insuffisante ou une activité EMG frontale.

**Tableau I. Algorithme décisionnel proposé pour la conduite de l'anesthésie à l'aide du moniteur BIS.**

PAM	↑ PAM (> 20 % PAM normale)		PAM normale du patient		↓ PAM (< 20 % PAM normale)	
	SD+	SD-	SD+	SD-	SD+	SD-
<b>BIS</b>					Traitement de l'hypotension	
· > 60 (> 1 min) · ou Δ BIS) > 10 + BIS > 65 (> 1 min)	arrêt SD ↑ M ± ↑ H	vérif M ↑ H ± M	arrêt SD ↑ H ± (M)	↑ H	arrêt SD ↑ M ± ↑ H ↑ M	↑ H ±
40-60 (> 1 min)	arrêt SD vérif M anti-HTA	vérif M anti-HTA	Situation idéale		Traitement de l'hypotension ± réduire H ou M	
< 40 (> 1 min)	vérif M ↓ H anti-HTA		↓ H		↓ H et ± M  traitement de l'hypotension	

↑, ↓ : augmentation ou diminution de la dose ou de la concentration de l'agent anesthésique.  
H : hypnotique ; M : morphinique ; anti-HTA : agent anti-hypertenseur. SD+ : existence d'une stimulation douloureuse nouvelle et/ou plus intense ; SD- : stimulation douloureuse à un niveau constant ou absente ; Δ BIS : augmentation des valeurs du BIS ; PAM : pression artérielle moyenne.  
Vérif : vérification que la concentration ou dose d'agent anesthésique correspond réellement à celle souhaitée. Pour le moniteur SE/RE, la valeur cible pourrait être 50. Pour le moniteur AAI, la valeur cible pourrait être 30 (voir le texte pour les commentaires concernant les limites conceptuelles et techniques de cet algorithme de titration). Les décisions sont indiquées par ordre de préférence. Ces propositions n'ont pas été validées.

## COMPARAISONS DES TROIS MONITEURS

Le nombre de publications est très important (plus de 1 000 dans la base PubMed) pour le moniteur BIS et nettement moindre pour les moniteurs AAI et SE/RE. Il existe de nombreux travaux qui ont comparé les performances des différents moniteurs pour diagnostiquer la perte de conscience, l'absence de réponse à une stimulation nociceptive ou le retour de l'état de conscience. Ce texte ne prétend pas faire une revue exhaustive de la littérature sur toutes les comparaisons entre moniteurs de profondeur de l'anesthésie. Nous allons tenter d'expliquer les méthodes et les limites conceptuelles et méthodologiques de telles comparaisons.

Le premier type de comparaison entre les trois moniteurs porte sur les échelles de mesure ; les valeurs des index chez les patients éveillés et sur les cibles à atteindre lors d'une anesthésie chirurgicale. Les échelles de BIS vont de 100 (patient éveillé) à 0 (suppression de l'EEG) ; celles de SE de 90 à 0 ; celles de RE de 100 à 0 ; celles de AAI de 100 à 0. Les valeurs des patients éveillés et non prémédiqués sont en général proches de la valeur maximum de chaque index avec une variabilité interindividuelle relativement faible (par ordre croissant de variabilité interindividuelle : AAI/BIS/SE-RE). Les valeurs « cibles », sont de 40 et 60 pour le BIS (27), et de 45-65 pour le SE [28]. Les valeurs cibles pour le moniteur AAI sont autour de 30 [29].

Le deuxième type de comparaison porte sur les performances diagnostiques des moniteurs. La méthode (la plus utilisée dans la littérature) qui permet de comparer les performances diagnostiques de paramètres ayant des échelles et des unités de mesure différentes est la prédiction de probabilité (Pk) décrite par Smith et al. en 1996 [30]. Cette méthode nécessite pour le calcul de la Pk deux valeurs d'un paramètre : une mesurée au moment où l'événement que l'on veut diagnostiquer/prédire survient (par exemple la perte de conscience) et une deuxième mesurée précédemment. Les valeurs de Pk sont comprises entre 1, prédiction/diagnostic parfaits (la variable BIS ou SE/RE ou de AAI évolue toujours dans le sens cliniquement attendu : diminue lorsque l'anesthésie est approfondie et aboutit à la perte de conscience (PC) ; augmente lorsque l'anesthésie est allégée et aboutit à un retour de l'état de conscience) et 0,5 (pas de prédiction). Une différence cliniquement importante entre deux valeurs de Pk serait de l'ordre de 0,05 [31]. Pour ne donner qu'un seul exemple, qui résume de nombreuses publications, les valeurs de Pk des moniteurs BIS et SE/RE pour la PC n'étaient pas différentes et oscillaient entre 0,88 et 0,91. Les valeurs de Pk pour la pression artérielle moyenne ou pour la fréquence cardiaque étaient comprises entre 0,6-0,7. Pour l'absence de réaction à un stimulus nociceptif, les Pk étaient similaires entre les deux moniteurs et comprises entre 0,65-0,69. La présence d'un morphinique diminuait légèrement les valeurs de Pk [31] tout en préservant des performances diagnostiques considérées comme acceptables. Pour résumer, lorsque la méthode de comparaison est le calcul de la Pk, quasi toutes les comparaisons publiées ne permettent pas de départager les trois moniteurs analysés dans ce texte. Les comparaisons portant sur les moniteurs AAI versus BIS ont montré que les performances diagnostiques pour la perte du réflexe ciliaire sont similaires (0,94) [32]. Avec le moniteur AAI, il n'a pas été possible de définir une valeur pour laquelle, avec le propofol comme seul agent anesthésique, la probabilité de réponse à une stimulation nociceptive soit 0 [32]. Par comparaison, la valeur de BIS pour laquelle la probabilité de réponse est de 0 était de 20 [32]. Les moniteurs BIS et AAI ont des performances diagnostiques (valeurs de Pk) similaires pour la perte du réflexe ciliaire [33].

Plusieurs études ont été publiées portant sur la comparaison entre BIS (considéré comme moniteur de référence car plus ancien) et le moniteur SE/RE. Une des premières études avait montré des performances diagnostiques comparables et mis en évidence le fait que le moniteur SE/RE répondait de manière linéaire et monotone à une augmentation des concentrations d'hypnotique alors que le moniteur BIS avait une réponse biphasique [28]. Les mêmes auteurs avaient montré que les valeurs de SE/RE lors du réveil étaient plus proches des valeurs préanesthésiques que les valeurs de BIS [34]. Les valeurs de Pk étaient comparables pour le moniteur BIS et SE/RE pour la perte de conscience [35] mais meilleures

pour le RE pour le retour de l'état de conscience [36]. Il a été montré que les valeurs de BIS, de SE et de RE étaient corrélées et avaient des performances diagnostiques similaires [37]. Néanmoins, le moniteur SE/RE était moins sensible aux interférences induites par le bistouri électrique [37]. Une autre étude a suggéré que le moniteur SE/RE était caractérisé par une moindre variabilité des valeurs chez les patients éveillés et une meilleure détection de la suppression de l'EEG par rapport au moniteur BIS [31] ; en revanche, les valeurs de BIS étaient mieux corrélées que celles de SE/RE aux valeurs de  $C_e$  de propofol [31]. Des différences entre les deux moniteurs ont été rapportées surtout en fonction de la curarisation et lors de la phase de réveil [38]. Enfin, les méthodes de comparaison (coefficient de détermination versus  $P_k$ ) permettent de conclure soit à la similarité des deux types de moniteurs (coefficient de détermination), soit à une différence en faveur du BIS (lorsque la méthode est le calcul de la  $P_k$ ) [39].

Une interprétation correcte des articles cités plus haut nécessite plusieurs commentaires. La plupart des travaux ont utilisé le calcul de la  $P_k$  pour la comparaison des performances diagnostiques des moniteurs. Le délai entre la valeur actuelle et la valeur précédente, nécessaires pour le calcul de la valeur de  $P_k$ , est rarement spécifié dans les articles mais est souvent de 30 secondes. Pour pouvoir comparer plusieurs moniteurs qui analysent le même signal EEG frontal en utilisant le  $P_k$ , il serait nécessaire que les délais de calcul soient identiques entre les moniteurs, ce qui n'est pas le cas. Les délais de calcul pour le RE qui explore des plages de fréquence plus élevées que le SE et que le BIS sont plus courts. Cette même remarque s'applique pour les comparaisons entre valeurs de BIS et pression artérielle ou fréquence cardiaque [32]. De surcroît, les délais pour atteindre le maximum d'effet sont différents pour l'EEG (et les descripteurs numériques uniques) et pour les paramètres hémodynamiques [6]. Il a même été montré que le type de moniteur et d'analyse du signal EEG aboutit à des valeurs différentes de la  $Ke_0$  des différents médicaments anesthésiques [40]. Ces explications méthodologiques montrent les limites conceptuelles et méthodologiques des comparaisons entre différents moniteurs de profondeur de l'anesthésie.

Pour conclure, il est très difficile de donner une signification clinique aux faibles différences de  $P_k$  entre les trois types de moniteurs analysés dans ce texte et la seule conclusion, au moins pour les moniteurs BIS et SE/RE, est que leurs performances sont comparables.

## **PROPOSER UNE STRATÉGIE DU MONITORAGE DE LA PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE ET ANALYSER LES BÉNÉFICES CLINIQUES ATTENDUS OU OBSERVÉS**

Aborder cette partie du texte revient à répondre à quatre questions :

- Les moniteurs de profondeur de l'anesthésie apportent-ils une information supplémentaire par rapport aux autres paramètres du monitoring pharmacodynamique multimodal (en clair par rapport aux signes cliniques et aux valeurs des paramètres hémodynamiques) ?
- Comment est-il possible d'intégrer ces informations dans un/des algorithmes de titration de l'anesthésie ?
- Quels sont les bénéfices cliniques publiés, liés à l'utilisation des différents types de moniteurs de la profondeur de l'anesthésie ?
- Les moniteurs de profondeur de l'anesthésie apportent-ils des informations complémentaires par rapport aux autres paramètres du monitoring pharmacodynamique multimodal ?

Comme pour tout monitoring utilisé en anesthésie-réanimation, il est attendu que les moniteurs de profondeur de l'anesthésie fournissent des informations supplémentaires par rapport aux signes cliniques utilisés pour estimer la profondeur de l'anesthésie (perte du contact verbal, réflexes ciliaires, diamètre des

pupilles, mouvements en réponse aux stimulations nociceptives, etc.) mais aussi par rapport au monitoring hémodynamique (surtout mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle). Lorsque l'on introduit les valeurs de  $C_e$  ou de concentrations téléexpiratoires (calibrées par rapport à des critères cliniques) parmi les paramètres du monitoring multimodal, il est licite de tester l'hypothèse que les moniteurs de profondeur de l'anesthésie apportent une information complémentaire par rapport aux valeurs de  $C_e$ /concentrations téléexpiratoires. Surtout, il faut replacer le problème de l'information supplémentaire dans deux contextes complémentaires : a) l'estimation symétrique de la profondeur de l'anesthésie, autrement dit la capacité des différents paramètres du monitoring PD à identifier le sous-mais aussi le surdosage anesthésique ; b) les différences qui existent entre le raisonnement en phase d'équilibre de la relation concentration-effet versus l'absence d'équilibre.

Il a été démontré, par la technique du bras isolé, que les valeurs de fréquence cardiaque et de pression artérielle ne prédisaient pas l'émergence de l'anesthésie alors que les valeurs du BIS le faisaient [41]. Il a également été montré que les valeurs de  $P_k$  de la pression artérielle étaient  $< 0,7$  pour la prédiction de la PC ou de la réponse à une stimulation nociceptive [32]. Ceci montre que l'analyse du signal EEG fournit une information complémentaire (et/ou plus fiable) par rapport au monitoring hémodynamique.

Enfin, il a été montré, en comparant les valeurs de  $C_e$  de propofol, de BIS et de AAI, que leurs valeurs de  $P_k$  pour la prédiction de la perte de conscience étaient comparables. Ceci est vrai mais avec une réserve importante : il est nécessaire, pour valider les comparaisons, d'être à l'état d'équilibre pour les  $C_e$ , ce qui peut ne pas être le cas en pratique clinique courante. Lorsque l'on prend en considération le facteur temps et l'absence d'équilibre, il a été montré que, pour des doses similaires de sévoflurane, les délais nécessaires pour atteindre une valeur cible ou la valeur minimum de BIS ou de pression artérielle variaient par un facteur 5-10 dans une population de 30 patients [6]. Les mêmes résultats ont été obtenus avec une combinaison propofol-sufentanil [21]. Dans ce contexte, la valeur des descripteurs numériques de l'EEG pourrait être l'intégrateur le plus rapide de la variabilité interindividuelle aussi bien PK que PD. Aucun autre type de monitoring ne permet cette intégration aussi rapidement.

Enfin, parmi les différents paramètres PD du monitoring multimodal, deux permettent d'estimer le surdosage anesthésique : les valeurs des descripteurs numériques uniques de l'EEG (avec peut-être une moins bonne performance pour l'AAI [32]) et les valeurs de pression artérielle. Compte tenu des multiples facteurs capables d'altérer l'homéostasie cardiovasculaire (pathologies cardiovasculaires préexistantes, médicaments, modifications cardiovasculaires surajoutées en périopératoire) et des délais entre deux mesures de pression artérielle non invasive, les descripteurs numériques uniques de l'EEG restent les plus performants pour diagnostiquer le surdosage anesthésique.

### **Intégrer les informations fournies par les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie dans un/des algorithm(e)s de titration de l'anesthésie**

Ce sujet a été très rarement abordé dans la littérature. À notre connaissance, un seul algorithme de titration a été publié [21]. Tout algorithme de titration des agents anesthésiques doit être fondé sur la connaissance des effets des médicaments anesthésiques sur les valeurs des index. Ceci a été abordé plus haut. Nous proposons un algorithme de titration des médicaments anesthésiques en fonction du niveau de stimulation nociceptive et des informations fournies par le monitoring hémodynamique et du BIS ([tableau I](#)).

Il existe plusieurs limites conceptuelles et techniques à l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie pour la titration des médicaments anesthésiques. Ces limites ont surtout été mises en évidence et publiées avec le moniteur BIS pour lequel l'expérience clinique est la plus grande. Ces limites sont surtout en relation avec : a) l'absence de valeur unique, « magique » capable de distinguer, dans tous les cas, la perte/le retour de l'état de conscience ; b) l'absence de linéarité « monotone » de la relation

entre concentrations des hypnotiques et valeurs des index.

La valeur du BIS associée à une probabilité de 1 de perte de conscience est classiquement inférieure à 60 [7]. Cette valeur est également censée être associée à une probabilité zéro de mémorisation explicite. Cette valeur « canonique » a été mise en défaut dans plusieurs situations [42] [43] [44]. La première est celle où la valeur du BIS n'est pas réellement inférieure à 60. Une valeur de BIS réellement à 60 ne peut être affirmée que sur des enregistrements électroniques. Un cas clinique de réveil peropératoire avec une valeur du BIS rapportée à 60 [45] a été en fait un cas de mémorisation peropératoire avec des valeurs de BIS plus élevées sur les enregistrements électroniques mais qui n'ont pas été marquées sur la feuille d'anesthésie [46]. En dehors de cette situation, il existe des cas de mémorisation explicite où la valeur réelle (enregistrement électronique) était réellement inférieure à 60 [44]. Une des explications possibles de cette observation concerne les modifications de l'algorithme d'analyse de l'EEG dans le moniteur BIS [43]. La version XP du moniteur commercialisée fin 2001, comparée à une version précédente, sur le même patient, fournit des valeurs de BIS plus basses. Comme les valeurs de BIS 60 correspondant à une probabilité 0 de mémorisation explicite avaient été définies avec les versions plus anciennes, il est possible qu'une valeur de 60 avec la version XP soit trop élevée. En mars 2008, Aspect Medical System a annoncé une nouvelle version de l'algorithme. La précédente modification majeure de l'interface/algorithme était le moniteur Vista, commercialisé fin 2005. Une autre explication possible serait le fait que la discrimination entre état de conscience/perte de conscience pour une valeur du BIS à 60, qui a été déterminée à l'induction de l'anesthésie, ne soit pas extrapolable au réveil peropératoire (mémorisation explicite) ou en fin d'anesthésie. Autrement dit, les profils EEG pour l'induction et le réveil de l'anesthésie, pour un même patient ne sont pas symétriques.

Une autre situation est celle où le patient donne des signes de réveil, la valeur de BIS est réellement à 60 mais le BIS évolue dans les secondes qui suivent vers des valeurs plus élevées. Ce phénomène existe et est en relation avec le retard au calcul du BIS ; ce retard est d'autant plus important que le signal EEG est de mauvaise qualité et que la période de lissage du moniteur BIS est de 30 secondes et non de 15 secondes. Il s'agit d'une limite incontournable de tout type de monitoring qui fait appel à des calculs à partir d'un signal brut [47]. Ce phénomène existe le plus souvent en présence d'une stimulation nociceptive et d'une concentration cérébrale insuffisante de morphinique.

Il est possible d'affirmer qu'il n'existe pas de valeur des index qui discrimine dans 100 % des cas la perte de conscience (et l'absence de mémorisation explicite) [31]. La conséquence clinique de ce problème est le fait qu'il n'existe pas de valeur « magique » pour la conduite de l'anesthésie et qu'il faut analyser un ensemble d'informations pour la conduite de l'anesthésie (monitoring pharmacodynamique multimodal). Par exemple, nous utilisons une procédure de calibration patient par patient, pour un niveau de stimulation nociceptive quasi maximal (intubation trachéale) et pour un niveau de stimulation faible (présence de la sonde d'intubation trachéale en l'absence de toute autre stimulation). De surcroît, en présence de morphiniques (rémifentanil 4-8 ng/ml), nous utilisons une valeur cible de BIS de 50. Cette valeur est de 40 en présence de faibles concentrations de morphiniques (rémifentanil 1-2 ng · mL<sup>-1</sup>). En plus, nous travaillons systématiquement avec les alarmes activées (10 de plus que la valeur ciblée).

### **Linéarité versus non-linéarité des relations concentrations d'hypnotiques-valeurs des index**

En théorie, les valeurs du BIS mais aussi des autres index (SE/RE et AAI) diminuent de manière linéaire avec l'augmentation des concentrations de la majorité des hypnotiques comme le propofol, le thiopental, le midazolam, et l'isoflurane, habituellement utilisés pour induire une amnésie et la PC [3]. Plusieurs réserves doivent néanmoins être apportées à ces affirmations. Plusieurs études ont montré que la relation entre la concentration de sévoflurane [16] ou de propofol [48] et les valeurs de BIS était biphasique. Pour de faibles concentrations, l'administration de l'hypnotique était accompagnée d'une diminution de la

valeur du BIS. Pour des concentrations plus élevées, l'augmentation des concentrations téléexpiratoires de sévoflurane entre 1,5 et 2,5 % ne s'accompagnait pas d'une diminution supplémentaire des valeurs du BIS. Un autre paramètre calculé à partir de l'EEG (le front de fréquence spectrale ou FFS 95) n'était pas non plus en relation linéaire monotone avec les concentrations de sévoflurane [16]. Cette étude indique que l'EEG n'est pas modifié entre certaines plages de concentrations du sévoflurane et que le BIS, calculé à partir de l'EEG, suit le même phénomène [16].

La non-linéarité de la relation concentrations d'hypnotiques-valeurs des index est une limite importante à l'utilisation (isolée des autres paramètres pharmacodynamiques) des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie. Ce problème n'a pas été correctement abordé dans la littérature. Dans l'expérience des auteurs, ce problème n'existe pas pour tous les patients. Lorsqu'il existe, il est possible de déterminer patient par patient deux points d'inflexion, le point d'inflexion « de réveil » (les valeurs des index augmentent si les concentrations sont diminuées en dessous de ce seuil) et le point d'inflexion de surdosage (les valeurs du rapport de suppression deviennent  $> 0$  lorsque les concentrations d'hypnotiques augmentent). Entre ces deux points d'inflexion, les valeurs des index peuvent être inchangées pour des modifications cliniquement importantes des concentrations d'hypnotiques. Cette non-linéarité est probablement en relation avec l'EEG lui-même car il a été mis en évidence pour les valeurs calculées du FFS 95 [16].

### **Quels sont les bénéfices cliniques liés à l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie ?**

Deux grands domaines ont été abordés dans la littérature : a) la détection (et la correction) du surdosage anesthésique avec ces corollaires ; b) la détection du sous-dosage anesthésique qui est censé diminuer l'incidence des épisodes de mémorisation explicite.

#### *Détection et correction du surdosage anesthésique*

Plusieurs études ont prouvé que l'utilisation du monitoring BIS s'accompagnait d'une diminution des doses cumulées d'hypnotiques (propofol, sévoflurane, desflurane) d'environ 30 %. Des résultats similaires ont été retrouvés pour le moniteur SE/RE [28]. Une méta-analyse portant sur l'anesthésie ambulatoire a confirmé le fait que l'utilisation du monitoring BIS s'accompagne d'une diminution de 20 % des doses cumulées d'hypnotiques [49]. La diminution des doses cumulatives était accompagnée d'une diminution des durées de séjour en salle de surveillance postinterventionnelle et d'une diminution de l'incidence des nausées/vomissements postopératoires (NVPO) [49]. Une méta-analyse publiée en 2007 a confirmé l'ensemble des résultats énumérés plus haut pour le moniteur BIS [50]. L'ensemble de ces résultats suggère que l'utilisation du BIS permet de diminuer le surdosage anesthésique. Néanmoins, l'impact clinique de la diminution des doses cumulatives des médicaments anesthésiques est modeste (voire absent), à l'exception possible de la diminution de l'incidence des nausées et vomissements postopératoires. Une autre approche, relativement peu explorée dans la littérature, serait de montrer que l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie permet de mieux détecter la variabilité interindividuelle et éventuellement de diminuer ses conséquences (délais prolongés avant l'émergence de l'anesthésie pour seulement certains patients).

Il est important de mentionner que plusieurs études récentes n'ont pas confirmé le fait que l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie permettait de diminuer les doses cumulées d'hypnotiques. Ainsi, une étude qui a randomisé les médecins anesthésistes pour l'utilisation ou la non utilisation du monitoring BIS (1 580 patients hospitalisés dont 749 qui ont bénéficié du monitoring BIS), n'a pas retrouvé de diminution des doses cumulatives d'hypnotiques en relation avec l'utilisation du monitoring BIS [51], à l'exception d'une diminution statistiquement significative ( $p = 0,04$ ) mais cliniquement discutable (4,7 % de diminution) ; l'étude n'a pas retrouvé non plus de différence significative entre les deux groupes pour

ce qui concerne la durée de séjour en SSPI [51]. Les explications proposées par les auteurs concernant l'absence de diminution des doses cumulatives d'hypnotiques sont les suivantes :

- les valeurs de BIS des patients monitorés étaient probablement trop basses (47 de valeur médiane) et il n'y avait pas eu de monitoring caché du BIS dans le groupe contrôle (en fait, l'utilisation du monitoring BIS n'étant pas fondée sur un algorithme de titration formalisé ne s'était pas accompagnée d'une diminution du surdosage anesthésique) ;
- les anesthésistes qui avaient pris en charge le groupe de patients monitorés par le BIS n'étaient pas motivés pour la titration de l'anesthésie car les patients étaient hospitalisés (et non en ambulatoire) ;
- les 69 médecins anesthésistes qui avaient été randomisés pour utiliser ou non le monitoring BIS représentaient un groupe hétérogène avec des pratiques trop diverses [51].

Un essai multicentrique européen a comparé les concentrations téléexpiratoires de desflurane (associé au rémifentanyl) entre un groupe de patients monitorés par le BIS ou le moniteur AAI et un groupe de patients sans monitoring instrumental [29]. Un algorithme de titration avait été défini pour maintenir les valeurs de BIS à 50 et les valeurs de AAI à 30 et d'ajuster les doses de desflurane et de rémifentanyl. De surcroît, les patients du groupe dont l'anesthésie était menée sans connaître les valeurs du BIS ou de AAI avaient bénéficié du monitoring par les deux moniteurs (les informations des moniteurs n'étaient pas visibles par les médecins anesthésistes). L'utilisation des deux moniteurs ne s'accompagnait pas d'une diminution des concentrations de desflurane ni d'une diminution des délais de récupération [29]. Ces résultats remettent en cause les effets du monitoring par le BIS/AAI sur la diminution des doses cumulatives des hypnotiques. Les raisons des discordances entre les études anciennes citées plus haut et faisant partie des méta-analyses et les études plus récentes sont probablement complexes. Dans notre expérience, lorsque le monitoring BIS/AAI/SE-RE est adopté par un groupe de médecins anesthésistes qui l'utilisent régulièrement, il se produit un biais d'apprentissage qui modifie la gestion de l'anesthésie dans le sens d'une diminution des concentrations et des doses cumulatives d'hypnotiques même lorsque le monitoring EEG n'est pas utilisé pour un patient donné.

Les résultats des études qui ont montré que l'utilisation du monitoring BIS permettait de diminuer les doses cumulatives d'agents hypnotiques suggèrent que, dans la pratique anesthésique quotidienne, beaucoup de patients subissent un surdosage anesthésique. Les conséquences les plus visibles de ce surdosage sont le retard de réveil avec ses corrélats (durée accrue de séjour en SSPI) et éventuellement l'hypotension artérielle. L'utilisation des médicaments de durée d'action courte comme le propofol ou le rémifentanyl permettent d'éviter les retards de réveil mais leur effet hypotensif pourrait persister à cause de leurs effets pharmacodynamiques. En 2005, Monk et al. [52] ont publié les résultats d'une étude rétrospective qui a analysé les causes de mortalité à un an après une anesthésie générale, sur un collectif de 1 064 patients. La mortalité à un an était de 5,5 % dans l'ensemble du collectif et de 10,3 % pour les patients âgés de plus de 65 ans au moment de l'acte anesthésique [52]. En analyse multivariée, les auteurs ont montré que trois facteurs étaient significativement associés à une augmentation du risque de mortalité à un an : a) un score de comorbidités préopératoires (Odds Ratio ou OR : 16) ; b) chaque minute de pression artérielle systolique en dessous de 80 mmHg (OR : 1,03) ; et c) chaque heure passée en dessous d'une valeur du BIS à 45 (OR : 1,24) [52]. Ces résultats nécessitent plusieurs commentaires. L'association statistique n'est pas une preuve de relation de cause à effet et il est impossible, dans une étude rétrospective, d'incriminer l'anesthésie comme cause de la mortalité à un an. Le fait que l'hypotension artérielle et le surdosage anesthésique (estimé par les valeurs de BIS < 45) soient des facteurs indépendants (analyse multivariée) du risque accru de mortalité à un an suggère qu'il est probablement utile d'inclure dans les algorithmes de titration anesthésique à la fois les informations fournies par le monitoring hémodynamique et celles fournies par le monitoring de la profondeur de l'anesthésie. Cette étude devrait être interprétée comme la première à attirer l'attention sur les effets

potentiellement néfastes à long terme du surdosage anesthésique.

En résumé, il est possible d'interpréter les résultats de la littérature de la manière suivante. L'introduction en pratique clinique des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie a permis de mieux détecter et corriger le surdosage anesthésique. Dans les études les plus anciennes, ceci peut expliquer le fait que l'utilisation de ces moniteurs permettait de diminuer les doses cumulées des hypnotiques. La modification des pratiques cliniques (re-calibration plus ou moins explicite des concentrations des médicaments anesthésiques en relation avec une utilisation régulière de ces moniteurs) rend la mise en évidence de la diminution des doses cumulées d'hypnotiques plus difficile, voire impossible actuellement. L'utilisation de plus en plus répandue des médicaments ayant une élimination rapide (propofol, desflurane, sévoflurane, rémifentanil) rend les conséquences du surdosage sur les délais de récupération cliniquement peu importantes. Lorsque le surdosage des médicaments anesthésiques est analysé à la fois sur les effets hémodynamiques et sur les délais de récupération [52], il est possible (mais ceci reste à démontrer) que la détection du surdosage anesthésique pourrait représenter un bénéfice clinique lorsque les informations fournies par les moniteurs de profondeur de l'anesthésie sont analysées en tenant compte aussi des effets hémodynamiques des agents anesthésiques.

#### *Diagnostic du sous-dosage des hypnotiques et prévention de la mémorisation explicite peropératoire*

Les données dans ce domaine concernent le moniteur BIS. La mémorisation explicite peropératoire est un événement rare : 1-2 cas pour 1 000 anesthésies [53] mais représente une cause majeure d'insatisfaction des patients ayant bénéficié d'une anesthésie générale [53] [54]. Une étude réalisée dans plusieurs centres aux États-Unis a confirmé cette incidence : 25 patients ont rapporté des épisodes de mémorisation explicite (dont 18 ayant reçu des curares) sur les 19 575 patients inclus dans l'étude [55]. Les résultats de l'étude de Sebel et al. [55] ont probablement été à l'origine de l'alerte publiée en octobre 2004 par la Joint Commission on Accreditation of Hospital Organizations (JCAHO) aux États-Unis concernant la mémorisation explicite peropératoire (www.jcaho.org). Depuis la publication de ces documents, d'autres auteurs ont rapporté une incidence environ 10 fois plus faible de la mémorisation explicite peropératoire [56].

#### *L'utilisation du monitoring de la profondeur de l'anesthésie permet-elle de diminuer l'incidence des épisodes de mémorisation explicite peropératoire ?*

La réponse à cette question a été donnée en plusieurs étapes. En 2004, Ekman et al. [57] ont publié les résultats d'une étude rétrospective concernant l'impact du monitoring BIS sur l'incidence de la mémorisation explicite peropératoire. Les auteurs ont analysé 4 945 patients ayant bénéficié d'un monitoring BIS à 7 826 patients d'un groupe contrôle historique sans monitoring BIS. L'incidence de la mémorisation explicite était de 0,18 % dans le groupe sans monitoring BIS et de 0,04 % dans le groupe avec monitoring BIS (différence significative à  $p < 0,038$ ). Dans cette étude, les valeurs médianes du BIS étaient d'environ 40 [57]. Cette étude, bien que rétrospective, avait pour la première fois suggéré que l'utilisation du monitoring BIS pouvait diminuer d'environ 80 % l'incidence de la mémorisation explicite périopératoire. La confirmation de ces résultats a été apportée par Myles et al. [58] qui ont montré dans une étude prospective randomisée que l'utilisation du moniteur BIS chez des patients à risque ([tableau II](#)) s'accompagnait d'une diminution significative ( $p = 0,02$ ) de 74 % de l'incidence de la mémorisation explicite [58]. Cette étude avait montré qu'il fallait faire bénéficier 138 patients à risque (NNT ou *number needed to treat*) du monitoring BIS pour éviter un cas de mémorisation explicite [58].

#### **Tableau II. Patients et situations cliniques considérés comme étant à risque de mémorisation explicite périopératoire dans l'étude de Myles et al. [58].**

· Césarienne
--------------

· Chirurgie cardiaque (FEVG < 30 %, index cardiaque < 2,1 L · min <sup>-1</sup> · m <sup>-2</sup> )
· Rétrécissement aortique sévère
· Hypertension artérielle pulmonaire
· Revascularisation myocardique à cœur battant
· Polytraumatologie avec hypovolémie
· Bronchoscopie rigide
· Diminution de la réserve cardiovasculaire
· Hypotension artérielle peropératoire nécessitant un traitement
· Insuffisance hépatique terminale
· Antécédents de mémorisation explicite peropératoire
· Intubation oro-trachéale difficile anticipée (sans intubation vigile programmée)
· Intoxication alcoolique chronique documentée ou présumée
· Traitement chronique par benzodiazépines ou morphiniques
· Traitement avec inhibiteurs des protéases

Une étude (B-unaware trial) publiée en mars 2008 [27] a inclus environ 2 000 patients, à risque de mémorisation explicite peropératoire (critères similaires à ceux de Myles et al [58]), randomisés en deux groupes : un groupe où la gestion de l'anesthésie était fondée sur les informations fournies par le moniteur BIS avec comme objectif le maintien des valeurs de BIS entre 40 et 60 ; un groupe où la gestion de l'anesthésie était fondée sur les valeurs des concentrations téléexpiratoires d'hypnotiques inhalés (sévoflurane, desflurane, isoflurane, avec ou sans protoxyde d'azote) ; l'objectif était le maintien des valeurs entre 0,8 et 1,3 CAM. Dans les deux groupes, des alarmes indiquaient aux médecins anesthésistes le dépassement des bornes préétablies. Les valeurs de BIS et de concentrations téléexpiratoires étaient mesurées dans les deux groupes et leur analyse a montré qu'elles étaient presque identiques. L'étude a mis en évidence deux cas de mémorisation explicite dans chaque groupe. Cette étude a conforté la faible incidence (2 cas pour 1 000) de la mémorisation explicite mais n'a pas confirmé les résultats de l'étude de Myles et al. [58]. Les explications des différences entre les deux études sont en relation avec ce qui a été évoqué plus haut sur le comportement des médecins anesthésistes lorsqu'un groupe utilise en routine le monitoring du BIS. Une autre explication plausible est que dans les deux groupes de patients de l'étude B-unaware [27], la conduite de l'anesthésie avait été menée sur des valeurs mesurées en continu : dans un groupe, les valeurs de BIS, dans l'autre, les valeurs de concentrations téléexpiratoires. Cette approche représente une différence par rapport à l'étude de Myles et al. [58] où la conduite de l'anesthésie dans le groupe sans moniteur BIS n'était pas fondée sur un autre paramètre pharmacodynamique. Il faut également mentionner que seulement 50 % des patients de Myles et al. [58] avaient reçu des hypnotiques par inhalation (le reste ayant reçu du propofol) contre 100 % dans l'étude d'Avidan et al. [27]. Les résultats de l'étude B-unaware [27] valident indirectement le cadre conceptuel du monitoring pharmacodynamique multimodal proposé plus haut. En effet, les valeurs de concentrations téléexpiratoires calibrées (la calibration était basée sur le fait qu'une valeur de 0,3 CAM est associée à la perte de conscience chez environ 50 % des patients [27]) font partie des paramètres du monitoring pharmacodynamique multimodal. L'étude d'Avidan et al. [27] remet en cause la place des moniteurs basés sur l'analyse de l'EEG par rapport aux autres paramètres pharmacodynamiques mesurés en continu (valeurs de concentrations téléexpiratoires mesurées ou de Ce prédites).

Les deux autres moniteurs d'estimation de la profondeur de l'anesthésie discutés dans ce texte sont encore dans les phases initiales de validation clinique et ne permettent pas de définir un bénéfice clinique lié à leur utilisation, à l'exception possible de la diminution des doses cumulées des hypnotiques.

## CONCLUSION

La réflexion clinique sur le monitoring de la profondeur de l'anesthésie, qui a bénéficié de la mise sur le marché de plusieurs types de moniteurs basés sur l'analyse de l'EEG, a évolué. Le monitoring pharmacodynamique multimodal proposé dans ce texte permet de rendre explicite la titration des médicaments anesthésiques. Les bénéfices cliniques (morbidity/mortality) liés à l'utilisation des moniteurs basés sur l'analyse de l'EEG, restent débattus. Des bénéfices cliniques ont été mis en évidence avec des médicaments ayant des vitesses d'élimination lentes et lorsque d'autres paramètres de monitoring multimodal (valeurs calibrées de CAM par exemple) n'ont pas été utilisés. La place exacte des moniteurs de profondeur de l'anesthésie et la justification de leur surcoût reste à définir lorsqu'ils sont comparés à une gestion de l'anesthésie fondée sur des valeurs calibrées de concentrations de médicaments anesthésiques.

## RÉFÉRENCES

- 1 Stanski DR, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia, Miller's Anesthesia, 6th Edition. Edited by Miller RD. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2008. p. 1227-64.
- 2 Billard V, Constant I. Analyse automatique de l'électroencéphalogramme : quel intérêt en l'an 2000 dans le monitoring de la profondeur de l'anesthésie ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2001 ; 20 : 763-85.
- 3 Longrois D, Hirschi M, Junke E, et al. L'utilisation de l'index bispectral (BIS) pour le monitoring de l'anesthésie. *Cah Anesthésiol* 2001 ; 49 : 83-95.
- 4 Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, et al. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 2006 ; 97 : 85-94.
- 5 John ER, Prichep LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 447-71.
- 6 Lambert P, Junke E, Fuchs-Buder T, et al. Inter-patient variability upon induction with sevoflurane estimated by the time to reach predefined end-points of depth of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2006 ; 23 : 311-8.
- 7 Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 980-1002.
- 8 Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 154-61.
- 9 Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anesthesia. *Methods Inf Med* 1996 ; 35 : 256-60.
- 10 Vereecke HE, Vasquez PM, Jensen EW, et al. New composite index based on midlatency auditory evoked potential and electroencephalographic parameters to optimize correlation with propofol effect site concentration: comparison with bispectral index and solitary used fast extracting auditory evoked potential index. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 500-7.
- 11 Huiku M, Uutela K, van Gils M, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007 ; 98 : 447-55.

- 12 Kaisti KK, Metsahonkala L, Teras M, et al. Effects of surgical levels of propofol and sevoflurane anesthesia on cerebral blood flow in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Anesthesiology* 2002 ; 96 : 1358-70.
- 13 Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, et al. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 202-12.
- 14 Laitio RM, Kaskinoro K, Sarkela MO, et al. Bispectral index, entropy, and quantitative electroencephalogram during single-agent xenon anesthesia. *Anesthesiology* 2008 ; 108 : 63-70.
- 15 Hirota K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006 ; 20 : 69-79.
- 16 Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 642-50.
- 17 Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998 ; 87 : 949-55.
- 18 Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 18-24.
- 19 Katoh T, Nakajima Y, Moriwaki G, et al. Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 561-5.
- 20 Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 161-7.
- 21 Forestier F, Hirschi M, Rouget P, et al. Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 334-46.
- 22 Ferenets R, Vanluchene A, Lipping T, et al. Behavior of entropy/complexity measures of the electroencephalogram during propofol-induced sedation: dose-dependent effects of remifentanil. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 696-706.
- 23 Ahonen J, Jokela R, Uutela K, et al. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth* 2007 ; 98 : 456-61.
- 24 Seitsonen ER, Korhonen IK, van Gils MJ, et al. EEG spectral entropy, heart rate, photoplethysmography and motor responses to skin incision during sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 284-92.
- 25 Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, et al. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth* 2007 ; 99 : 359-67.
- 26 Ekman A, Stalberg E, Sundman E, et al. The effect of neuromuscular block and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2007 ; 105 : 688-95.
- 27 Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1097-108.
- 28 Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, et al. Spectral entropy monitoring is associated with reduced

propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 274-9.

29 Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, et al. Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanil anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth* 2005 ; 94 : 63-9.

30 Smith WD, Dutton RC, Smith NT. A measure of association for assessing prediction accuracy that is a generalization of non-parametric ROC area. *Stat Med* 1996 ; 15 : 1199-215.

31 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.

32 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.

33 Struys MM, Vereecke H, Moerman A, et al. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 802-12.

34 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.

35 Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, et al. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 1283-90.

36 Gruenewald M, Zhou J, Schloerker N, et al. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanil anaesthesia: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2007 ; 62 : 1224-9.

37 White PF, Tang J, Romero GF, et al. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg* 2006 ; 102 : 160-7.

38 Bonhomme V, Deflandre E, Hans P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006 ; 97 : 340-6.

39 Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg* 2006 ; 102 : 1456-62.

40 Zhang MZ, Yu Q, Huang YL, et al. A comparison between bispectral index analysis and auditory-evoked potentials for monitoring the time to peak effect to calculate the plasma effect site equilibration rate constant of propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2007 ; 24 : 876-81.

41 Flaishon R, Windsor A, Sigl J, et al. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 613-9.

42 Zanner R, Schneider G, Kochs EF. Falsely increased bispectral index values caused by the use of a forced-air-warming device. *Eur J Anaesthesiol* 2006 ; 23 : 618-9.

- 43 Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 765-73.
- 44 Kakinohana M, Nakamura S, Miyata Y, et al. Emergence from propofol anesthesia in a nonagenarian at a Bispectral Index of 52. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 169-70.
- 45 Mychaskiw G, Horowitz M, Sachdev V, et al. Explicit intraoperative recall at a Bispectral Index of 47. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 808-9.
- 46 Rampil I. False negative BIS? Maybe, maybe not! *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 798-9.
- 47 Pilge S, Zanner R, Schneider G, et al. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 488-94.
- 48 Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, et al. Bispectral index, predicted and measured drug levels of target-controlled infusions of remifentanyl and propofol during laparoscopic cholecystectomy and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000 ; 44 : 1138-44.
- 49 Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 311-5.
- 50 Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; CD003843.
- 51 Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY, et al. Effects of bispectral index monitoring on recovery from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 566-73.
- 52 Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 4-10.
- 53 Myles PS, Williams DL, Hendrata M, et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 6-10.
- 54 Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, et al. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000 ; 355 : 707-11.
- 55 Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004 ; 99 : 833-9.
- 56 Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, et al. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years' data. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 269-74.
- 57 Ekman A, Brudin L, Sandin R. A comparison of bispectral index and rapidly extracted auditory evoked potentials index responses to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2004 ; 99 : 1141-6.
- 58 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.