

L'anesthésie influence-t-elle la mortalité périopératoire ?

J Morel, G Dupont, S Passot, S Molliex

Département d'Anesthésie et de Réanimation, CHU Hôpital Nord, 42055 Saint-Etienne cedex 2

Correspondance : Serge Molliex, Département d'Anesthésie et de Réanimation, CHU Hôpital Nord, 42055 Saint-Etienne cedex 2. Tel : 04 77 12 09 22, Fax : 04 77 12 04 85.

serge.molliex@chu-st-etienne.fr

Points essentiels

- Morbidité et mortalité postopératoires directement liées à l'anesthésie sont peu importantes. La mortalité totalement imputable à l'anesthésie est évaluée à 0,69 pour 100 000.
- L'anesthésie générale est un état associant perte de conscience et absence de réponse à des stimuli nociceptifs.
- La surveillance clinique de la profondeur de l'anesthésie porte sur la perte de conscience (estimée par la perte de réponse aux ordres) et la réactivité aux stimuli douloureux (évaluée par le mouvement ou l'activation du système nerveux autonome).
- L'analyse de l'activité EEG corticale permet de monitorer la perte de conscience et indirectement la réactivité à la nociception.
- Différents travaux ont suggéré qu'une anesthésie trop profonde objectivée par un monitoring de l'activité EEG est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoire.
- Les travaux associant profondeur excessive de l'anesthésie et morbi-mortalité sont exclusivement des études rétrospectives observationnelles, ont des résultats discordants et font l'objet de nombreuses critiques méthodologiques.
- Cette association peut être liée à un effet délétère d'une anesthésie trop profonde chez des patients vulnérables ou n'être que le marqueur d'une fragilité lié au terrain dans un contexte opératoire particulier.
- Des travaux prospectifs en cours devraient permettre de confirmer ou infirmer une relation causale entre profondeur de l'anesthésie et morbi-mortalité postopératoire.
- Il est licite d'éviter tout surdosage anesthésique par une titration des agents en particulier chez les patients à haut risque.

Les données de la littérature suggèrent de façon consensuelle que morbidité et mortalité périopératoires directement liées à l'anesthésie sont peu importantes. Ainsi, lors de l'enquête mortalité réalisée en 1999 en France, la mortalité totalement ou partiellement imputable à l'anesthésie était respectivement évaluée à 0,69 et 4,7 pour 100 000 (1) et avait diminué d'un facteur 10 en moins de 20 ans par rapport à la précédente enquête nationale. Malgré la qualité méthodologique évidente de cette dernière enquête et le soin apporté à l'imputation des causes de décès, affirmer que cette incidence reflète la mortalité véritable associée à l'acte anesthésique demeure difficile car les causes de décès périopératoires ne sont pas toujours évidentes, et leur relation avec l'anesthésie ou sa gestion peropératoire souvent difficile à définir. Pendant plusieurs décennies, la plupart des complications et décès postopératoires ont été principalement attribués aux antécédents pathologiques du patient ou aux risques intrinsèques de la procédure chirurgicale plutôt qu'à la gestion de l'anesthésie ou des événements peropératoires par le médecin anesthésiste. Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont suggéré une relation entre la gestion de l'anesthésie et en particulier de sa profondeur, et survenue de complications postopératoires (2, 3) ou mortalité à distance de l'intervention (4-7). L'objectif de cette revue est, après un rappel des composantes de l'anesthésie, des bases de la relation dose-effet des agents anesthésiques, des définitions de la profondeur de l'anesthésie et de l'analgésie, de décrire et discuter les données ayant comparé doses d'agents anesthésiques ou valeurs du monitoring avec morbidité et mortalité à long terme, d'en préciser les mécanismes possibles et de proposer des recommandations pour la pratique clinique.

Cadre conceptuel

Définition de l'état d'anesthésie générale

L'anesthésie générale est considérée depuis la fin des années 80 comme un état pharmacologiquement induit associant perte de conscience et absence de réponse à des stimuli nociceptifs. Prys-Roberts (8) définit la perte de conscience comme l'absence de perception ou de mémorisation des stimulations nociceptives, et distingue en réponse à celles-ci, des réactions somatiques ou autonomiques. Les réactions somatiques sont sensitive (douleur) ou motrice (mouvement), les réactions autonomiques sont réparties en plusieurs catégories (figure 1) : hémodynamique (activité sympatho-adrénergique élevant tension artérielle et fréquence cardiaque) ; hormonale et sudoro-lacrymale. La réponse du système respiratoire (augmentation du volume courant ou de la fréquence respiratoire) est considérée comme une réponse autonome pouvant survenir en l'absence de réponse somatique motrice. Dans cette approche, le relâchement musculaire n'est pas une composante de l'anesthésie. Kissin fait évoluer le concept en considérant l'état d'anesthésie comme un large spectre d'actions pharmacologiques distinctes initié par différents agents anesthésiques incluant : analgésie, anxiolyse, amnésie, perte de conscience, suppression des réponses motrices, cardiovasculaires et hormonales en réponse à la stimulation chirurgicale (9).

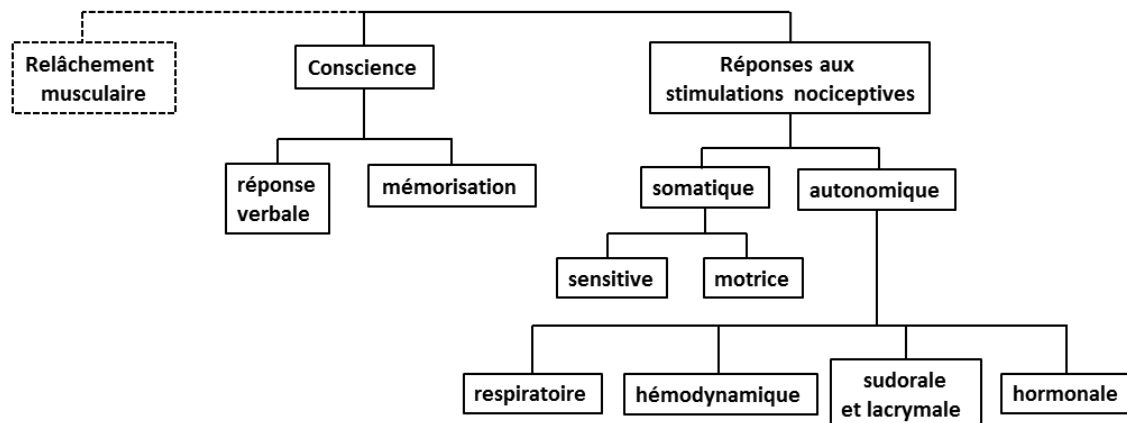


Figure 1 : *État anesthésique associant perte de la conscience et absence de réponse aux stimulations nociceptives.*

Ce spectre d'action ne doit pas être regardé comme plusieurs composantes de l'anesthésie obtenue à partir « d'un » effet anesthésique commun, mais considéré comme des effets pharmacologiques distincts même si l'anesthésie est obtenue avec un seul agent. Cette approche repose notamment sur les mécanismes moléculaires de l'anesthésie et l'existence de récepteurs spécifiques des actions considérées. Elle sous-tend qu'il est pratiquement impossible de mesurer la puissance anesthésique ou la profondeur de l'anesthésie avec une seule mesure.

L'état d'anesthésie est obtenu par les effets des agents anesthésiques sur le système nerveux central considéré dans son ensemble, incluant cortex, aires sous corticales et moelle épinière. Le processus de la conscience est intégré au niveau cortical, alors que ceux de la mémoire implicite ou de la nociception le sont au niveau des aires sous-corticales. Au niveau sous-cortical, le système limbique est impliqué dans la modulation émotionnelle, le thalamus est un relai vers le cortex pour les informations sensorielles. Les centres de contrôle de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la respiration sont situés au niveau bulbaire, ceux des réflexes oculaires au niveau du mésencéphale. La réponse motrice à la stimulation nociceptive est intégrée au niveau médullaire.

Bases de la relation dose-effet

L'administration des agents anesthésiques repose sur la relation dose/concentration/effet. Obtenir un effet revient à obtenir une concentration au niveau du site d'action de l'agent, dont le maintien s'accompagne de la constance de l'effet sur les durées d'administration habituelles d'une anesthésie. Si l'on considère que le récepteur cible au site d'action des agents anesthésiques est un canal protéique, l'effet de l'agent sur le récepteur n'est pas de type binaire (« tout ou rien »). La relation dose réponse est continue et décrite par des modèles simples dans lesquels l'effet de l'agent est proportionnel à sa concentration mais de façon non linéaire jusqu'à un maximum. A une concentration inférieure à ce maximum, la fixation de l'agent sur le récepteur atteint un seuil déclenchant la réponse attendue. Il existe

une variabilité interindividuelle dans les seuils nécessaires pour déclencher l'effet et dans la sensibilité des récepteurs à l'agent. Il en résulte que la relation entre la concentration et l'effet mesuré sur le patient a une pente moins raide que si l'effet était de type tout ou rien (Figure 2). A une concentration donnée, il y a aura toujours une proportion de patients qui ne présenteront pas l'effet recherché, cette proportion dépendant de la pente de la courbe concentration-réponse. Cette relation peut être utilisée pour définir la fenêtre thérapeutique, c'est-à-dire la zone de concentration dans laquelle la plupart des patients présentent l'effet recherché. Cette zone est souvent bornée par les concentrations correspondant respectivement à la probabilité que 50 et 95 % des patients présentent l'effet.

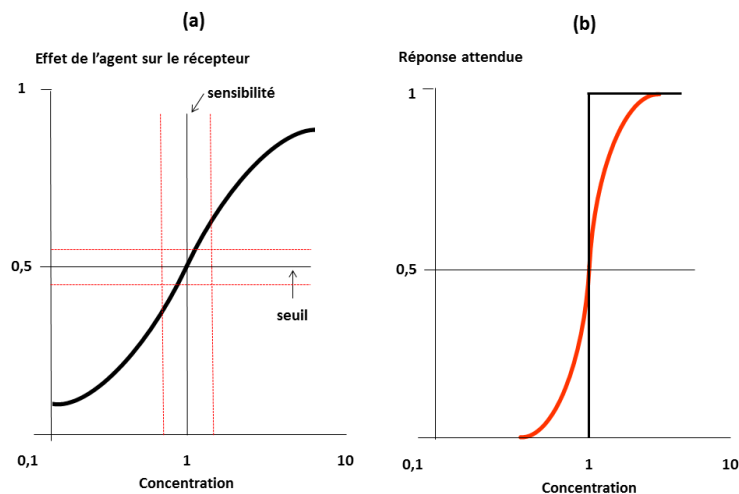


Figure 2 : (a) relation dose-effet d'un agent anesthésique sur un récepteur. L'effet est obtenu si la fixation de l'agent sur le récepteur atteint un seuil prédéterminé (par exemple 50 % d'activation du récepteur, ligne noire horizontale). Si ce seuil était obtenu à la même concentration chez tous les patients (par exemple la concentration arbitraire de 1), ceux-ci présenteraient tous la réponse attendue à exactement la même concentration indiquée par la ligne noire verticale en (b). Il existe une variabilité interindividuelle dans les seuils et la sensibilité des récepteurs à l'agent [lignes rouges pointillées (a)] qui génère une pente moins raide de la relation concentration-réponse figurée en rouge (b).

Si l'effet est obtenu à une concentration seuil (sur l'exemple de la figure 2 ≈ 1), l'augmentation des concentrations au-delà du seuil s'accompagne d'une augmentation de l'effet sur le récepteur considéré jusqu'à obtenir l'effet maximum (E_{max}). Cette courbe peut être appliquée à une mesure continue d'effet chez un individu donné (par exemple les effets des agents anesthésiques sur la pression artérielle) ou à la probabilité d'observer un effet discontinu dans une population donnée (par exemple patient conscient/inconscient). Dans ce dernier cas, la pente de la courbe correspond à la variabilité interindividuelle dans la population décrite. La perte de conscience et le blocage des réponses aux stimulations nociceptives peuvent être obtenus avec un même agent anesthésique. Ainsi, l'augmentation des doses d'un agent anesthésique produit des effets quantitatifs liés à la stimulation d'un

récepteur donné, mais aussi des effets qualitatifs liés à l'activation de multiples récepteurs situés dans différentes régions du système nerveux central. L'augmentation de la dose des agents anesthésiques induit schématiquement et successivement : la perte de conscience (inhibition corticale), suivi de la perte de la réponse motrice à une stimulation nociceptive (inhibition médullaire), et enfin de la perte de la réponse autonome à la nociception (inhibition sous corticale).

Profondeur de l'anesthésie et de l'analgésie

L'état d'anesthésie associant perte de conscience et absence de réponse à des stimuli nociceptifs, il est possible, en intégrant les caractéristiques de la relation dose-effet des agents anesthésiques telles que précédemment rappelées, de considérer comme Shafer et Stanski (10) la profondeur de l'anesthésie comme la probabilité d'atteindre séparément ces 2 objectifs.

La surveillance clinique de la profondeur de l'anesthésie porte sur deux composantes principales : la perte de conscience, estimée en temps réel par la perte de réponse aux ordres et a posteriori par une amnésie antérograde; la réactivité aux stimuli douloureux évaluée par le mouvement ou l'activation du système nerveux autonome. Elle est complexe de par la nature dichotomique de la perte de conscience, et celle continue des paramètres hémodynamiques de réactivité du système autonome. La pratique clinique standard qui ajuste les agents anesthésiques pour obtenir immobilité et stabilité hémodynamique peut résulter en un surdosage relatif pour la composante hypnotique. Le patient ne présente pas de réponse, son anesthésie est-elle adaptée ou au contraire trop profonde ? En pratique comment évaluer si le dosage des agents anesthésiques est adéquat ?

Le raisonnement en concentration a permis au clinicien de s'affranchir de l'étape pharmacocinétique et de sa variabilité interindividuelle en n'administrant plus un produit selon une dose ou un débit, mais dans l'objectif d'obtenir une concentration au niveau du site d'action correspondant à l'effet recherché. Le monitoring de la concentration téléexpiratoire des agents halogénés, ou l'utilisation de concentrations prédites à partir d'un modèle pharmacocinétique pour les anesthésiques intraveineux, sont devenus un élément incontournable du monitoring de la profondeur de l'anesthésie. Dans les 2 cas, seule la mesure de l'effet intègre la variabilité inter-individuelle et intra-individuelle cinétique et dynamique et permet d'ajuster l'administration des agents afin d'éviter sur- ou sous-dosage. Ainsi, il est possible de calibrer la concentration par rapport à des repères cliniques. La relation concentration /effet des agents anesthésiques a une forme sigmoïde spécifique de l'effet considéré [cf. figure 1(b)]. La MAC d'un agent halogéné ou l'ED50 d'un anesthésique intraveineux mesurant la réponse motrice à l'incision est respectivement plus basse que la concentration permettant le blocage des réactions adrénérgiques, et plus élevée que celle assurant le réveil du patient. L'évaluation de la profondeur de l'anesthésie impose donc de faire référence à un niveau et à une durée de stimulation nociceptive.

Mesurer la profondeur de l'anesthésie nécessite aussi l'intégration des interactions entre les agents anesthésiques (en particulier morphiniques et hypnotiques), qui varient elles aussi selon l'effet considéré. Ainsi, la potentialisation des effets des agents hypnotiques par les

morphiniques est différente pour la perte de connaissance, la réaction motrice à l'incision ou le blocage des réactions végétatives. Les concentrations d'hypnotiques permettant d'obtenir la perte de conscience sont peu influencées par la présence de morphinique à la différence de la réactivité aux stimuli nociceptifs. Outre l'administration d'un morphinique, la relation concentration-effet d'un hypnotique est modifiée dans différentes situations cliniques: l'analgésie locorégionale par un phénomène de déafférentation; le traitement par un bêtabloquant; l'utilisation d'un alpha-2 agoniste comme la clonidine ou encore d'une benzodiazépine ou de son antagoniste. Les signes cliniques mesurant la réactivité aux stimuli douloureux peuvent par ailleurs être modifiés indépendamment de tout effet pharmacodynamique des agents anesthésiques. C'est par exemple le cas des paramètres hémodynamiques chez des patients prenant des traitements cardio-vasculaires, ou en cas de saignement important. La détection d'une insuffisance d'anesthésie par le mouvement perd sa pertinence chez tous les patients curarisés. Ces différents éléments associés aux contraintes pharmacodynamiques précédemment abordées, rendent la surveillance clinique de la profondeur d'anesthésie et le monitoring de la concentration des agents anesthésiques imprécis ou insuffisants selon les situations.

Le monitoring neurophysiologique a permis de compléter les données cliniques et de pharmacologie. Deux types de moniteurs sont à la disposition du clinicien. Le monitoring basé sur l'analyse de l'activité EEG spontanée est essentiellement un monitoring de la composante hypnotique de l'anesthésie générale. Index bispectral ou entropy mesurent principalement l'activité électrique corticale et évaluent correctement la perte de conscience. Ils peuvent mesurer une réponse à une stimulation nociceptive par l'activation corticale en cas d'anesthésie insuffisante (« réveil cortical »). Le monitoring de la réactivité à la nociception évalue les effets sous-corticaux de l'anesthésie. Il est communément et plus spécifiquement considéré comme un « monitoring de l'analgésie » ou plus exactement de la balance nociception-antinociception. Ces moniteurs évaluent la réponse vasculaire ou cardiaque sympathique (skin conductance, surgical pleth index), la réponse cardiaque sympathique (analgesia nociception index) ou la réactivité pupillaire (pupillométrie). La littérature concernant ces derniers moniteurs et le bénéfice lié à leur utilisation restent pour l'instant limités.

Au total : la surveillance clinique de la profondeur de l'anesthésie repose donc sur l'absence de réponse aux ordres simples, l'immobilité, l'absence de réactivité à la stimulation nociceptive et la stabilité hémodynamique pour un niveau de stimulation donné. Le monitoring de la concentration des agents anesthésiques apporte une aide supplémentaire mais est complexe car doit intégrer les interactions pharmacologiques. Les signes cliniques peuvent par ailleurs être modifiés indépendamment de tout effet pharmacodynamique des agents anesthésiques. Le monitoring neurophysiologique permet de dissocier effet corticaux des agents anesthésiques (perte de conscience) et sous corticaux (réactivité aux stimulations nociceptives) mesurant l'état de la balance nociception-antinociception (assimilé plus spécifiquement et de façon discutable à un monitoring « de la profondeur de l'analgésie »). En pratique, le médecin anesthésiste peut juger de l'adéquation de la profondeur de l'anesthésie par les signes cliniques, l'obtention d'une concentration au site d'action ou une

fraction alvéolaire généralement proche de celle causant la perte de conscience chez 90% des patients, un index de l'activité EEG dans les limites recherchées. L'intégration de ces 3 informations pour une stimulation nociceptive et un patient donnés permettent de définir une anesthésie trop profonde correspondant à un surdosage anesthésique relatif car dépendant du contexte chirurgical et du patient (11).

Relation profondeur d'anesthésie et morbidité-mortalité

Depuis plusieurs années, différents travaux ont suggéré qu'une anesthésie trop profonde objectivée par un monitoring de l'activité EEG est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité postopératoire (4, 6, 7, 12-15). Si une telle relation existe, elle implique nécessairement que l'anesthésie générale par elle-même impacte le devenir des patients.

Une anesthésie trop profonde est-elle associée à une augmentation de la mortalité postopératoire ?

En 2005, Monk et al. (7) publiaient une étude de cohorte prospective ayant inclus 1064 patients de chirurgie majeure non cardiaque. La mortalité globale à un an était de 5,5%, le cancer étant reconnu comme cause du décès dans 52% des cas. En utilisant une analyse et un modèle multivariés, ces auteurs montraient qu'un score de comorbidité préopératoire (score de Charlson) était la variable indépendante la plus forte (Risque Relatif RR= 16,12, IC 95% = 10,11-33,72) pour prédire le décès dans la première année postopératoire. Le temps cumulé d'anesthésie profonde évalué par le nombre de minutes où le BIS était < 45 (RR= 1,24, IC 95% = 1,06-1,44) et l'hypotension peropératoire mesurée par le nombre de min où la pression systolique était < 80 mm Hg (RR = 1,04, IC95% = 1-1,07) étaient aussi des valeurs prédictives dans le modèle. Ces résultats ont fait l'objet d'une intense polémique dans la littérature incluant de nombreuses critiques : confusion entre association statistique et lien de causalité (16), transformation du score de comorbidité et des valeurs de BIS en des variables dichotomiques génératrices de confusion résiduelle (17), conflit d'intérêt (18) ou définition d'une anesthésie profonde pour des valeurs de monitoring par ailleurs recommandées pour prévenir la mémorisation.

Dans les suites de cette publication, ont été rétrospectivement analysées plusieurs larges bases de données prospectives ayant permis d'étudier l'effet du monitoring par le BIS sur l'incidence des mémorisations peropératoires. Lindholm et al. (6) observaient une association entre le temps cumulé passé avec un BIS < 45 et la mortalité postopératoire à un an chez 4087 patients en chirurgie non cardiaque. Toutefois, lorsque l'analyse statistique intégrait le cancer comme covariable, la durée cumulée de BIS bas n'était plus une variable prédictive du décès postopératoire sauf pour les cancers avec mauvais pronostic. Une partie de ces patients qui présentait des antécédents de cancer ou était opérée pour une chirurgie carcinologique lors de la prise en charge initiale, a été suivie pendant 5 ans (19). Dans cette cohorte prospective de 766 patients, aucune relation n'a été trouvée entre le temps cumulé passé avec un BIS < 45 (HR =1,04, IC 95% 0,94-1,16) et la mortalité dans les 5 ans. Aucun autre seuil de BIS (<30, < 40 ou < 50) ne rendait la relation significative. Une autre cohorte issue de la même population initiale, mais ne présentant pas de cancer à l'inclusion, a été

suivie elle aussi pendant 5 ans afin de mesurer l'apparition de cancers. Aucune relation n'a été trouvée entre la durée de BIS < 45 et la survenue ultérieure d'une néoplasie (20). Dans une analyse secondaire de l'essai B-Aware, Leslie et al. (5) ont évalué l'incidence de décès, infarctus du myocarde (IDM) ou AVC chez les patients monitorés par BIS versus pratique clinique usuelle. Après un suivi médian de 4,1 années, la mortalité était similaire dans les 2 groupes de patients. Dans une analyse de cohorte *post hoc*, les auteurs ont évalué le devenir des patients dans le groupe BIS en fonction des valeurs de l'index en utilisant un score de propensité pour ajuster l'analyse sur les autres facteurs de risque. Pour la mortalité, le rapport de risque instantané (Hazard Ratio, HR) des valeurs de BIS < 40 pendant plus de 5 min (par comparaison avec les autres valeurs) était de HR = 1,41 (IC95% : 1,02-1,95), $p < 0,05$. Ces rapports étaient aussi significatifs pour l'IDM (HR = 1,94, IC95% : 1,12-3,35) ou les AVC (HR = 3,23, IC95% : 1,29-8,07) chez les patients présentant les valeurs de BIS les plus basses. Les investigateurs de l'essai B-Unaware ont réalisé 2 études rétrospectives ultérieures afin de déterminer si le temps cumulé passé avec un BIS < 40 ou 45 était indépendamment associé à la mortalité postopératoire (4, 13). Dans une première analyse chez 460 patients de chirurgie cardiaque, la durée cumulée de BIS < 45 était associée à une augmentation de mortalité dans les 3 premières années après la chirurgie (HR = 1,30 par h cumulée de BIS < 45, IC95% : 1,13-1,49) (4). Toutefois cette association était indépendante de la durée de l'anesthésie et de la concentration des agents volatils, suggérant qu'elle n'était pas liée à un excès d'administration des agents anesthésiques. Dans ce travail l'EuroSCORE, une évaluation du risque de complication, était corrélé à la mortalité postopératoire, et 83% des patients présentant une durée cumulée de BIS < 45 de plus de 4h avaient une fraction d'éjection du ventricule gauche anormale, 67 % étaient traités par β -bloquants en préopératoire. De façon intéressante, dans le suivi de 1473 patients opérés d'une chirurgie non cardiaque (13), les mêmes auteurs ne rapportaient pas d'association significative entre durée de BIS < 40 ou 45 et mortalité postopératoire (HR = 1,06 par h de BIS < 45, IC 95% = 0,99-1,13). Dans cette dernière étude ni les concentrations moyennes des agents anesthésiques, ni les durées cumulées d'exposition à ces agents n'étaient reliées à une augmentation de la mortalité postopératoire.

Mécanismes pouvant expliquer la relation profondeur d'anesthésie et morbidité-mortalité

L'interprétation de l'association entre des valeurs de BIS basses et la survenue d'un décès postopératoire soulève une double interrogation : des valeurs de BIS basses en peropératoire altèrent-elles l'évolution postopératoire ou sont-elles le marqueur d'une extrême fragilité du patient ?

Il semble d'emblée difficile d'expliquer comment un évènement de courte durée, un surdosage temporaire au cours de l'anesthésie (le bas niveau de BIS ou la suppression de l'EEG reflète dans ce cas une toxicité des agents anesthésiques), peut modifier la mortalité, quelle qu'en soit l'étiologie, plusieurs années après. Si une anesthésie trop profonde augmente la mortalité indistinctement de sa cause, une multiplicité de mécanismes est à évoquer parmi lesquels : atteinte myocardique, neurologique, rénale, immunosuppression ou encore facilitation de la croissance tumorale... Plus plausible, une anesthésie trop profonde pourrait

générer une augmentation de mortalité uniquement chez les patients les plus vulnérables en décompensant une pathologie sous-jacente.

D'un point de vue théorique, l'utilité du BIS pour réaliser une titration des agents anesthésiques est possiblement limitée puisque les valeurs de BIS tendent à décrire un plateau sur un large intervalle de concentrations utilisées en clinique pour les agents halogénés (21). Malgré une méta-analyse montrant que l'utilisation du BIS s'accompagne d'une réduction de la consommation de propofol ou d'agents halogénés (22), aucune des grandes études prospectives randomisées (B-aware, B-unaware, Bag-Recall et MACS) ne montre de différence de concentrations mesurées des agents volatils entre les patients monitorés par le BIS et les patients contrôles (23). Aucune ne retrouve d'ailleurs de bénéfice au monitoring du BIS en termes de survie. Une explication est qu'il se produit, à l'usage, un biais d'apprentissage qui modifie la gestion de l'anesthésie dans le sens d'une diminution des doses cumulées d'hypnotiques, même lorsque le monitoring EEG n'est pas utilisé chez un patient donné (24). Les résultats de Kertai et al. (4, 13), montrant que mortalité postopératoire et fractions expirées des agents halogénés ne sont pas liées, vont aussi à l'encontre d'une administration en excès des anesthésiques mise en évidence par le BIS.

Une autre explication réside dans le fait qu'une valeur basse du BIS peut aussi apparaître chez des patients présentant une fragilité inconnue et en être le témoin, le miroir ou le marqueur au moment de la chirurgie (25). Cette hypothèse est renforcée par une étude de Whitlock et al. (21) qui soulignait que la relation entre BIS et concentration des agents anesthésiques volatils était affectée par différents facteurs tels que le sexe, l'âge, le score ASA ou le statut vivant ou mort à 1 an. Chacun des facteurs était associé avec une diminution de la quantité d'agent anesthésique nécessaire à l'obtention d'une valeur donnée de BIS (21). En 2012, Sessler et al. (15) rapportaient dans une large étude observationnelle rétrospective réalisée en chirurgie non cardiaque chez 24120 patients, l'influence possible de valeurs basses de la pression artérielle moyenne (PAM), de BIS, et de concentration en agents halogénés (FE Hal) sur la mortalité postopératoire à 30 jours. De façon surprenante, cette étude montrait que des valeurs de BIS < 45 était isolément associées à une diminution de la mortalité à j30. Toutefois, lorsque ces valeurs basses de BIS étaient associées à des valeurs basses de PAM, de FE Hal ou des 2 simultanément (une condition dénommée « triple low ») une augmentation du risque ajusté de mortalité à j30 était mesurée. De façon crédible, plus la durée cumulée de « triple low » était importante, plus l'augmentation de mortalité était significative, ce qui s'apparente à un phénomène dose-réponse. Cette étude a fait l'objet de très nombreuses critiques : étude monocentrique, pas de seuil clinique défini a priori pour les valeurs basses des paramètres, concentrations prédites des morphiniques obtenues par prédiction *a posteriori*, prise en compte du protoxyde d'azote sous forme qualitative, absence d'informations sur les traitements chroniques, multiplicité des variables utilisées dans l'analyse multifactorielle, colinéarité de certaines variables, non-simultanéité des effets hémodynamiques et hypnotiques des agents anesthésiques hypothéquant le caractère indépendant de l'association mesurée, absence de plan d'analyse statistique préétabli... Kertai et al. (26) dans une étude observationnelle réalisée en chirurgie non cardiaque chez 16 263 patients, ne retrouvaient aucune relation entre « triple low » et mortalité postopératoire à j30 ainsi qu'à 2 ans et demi,

terme moyen de leur analyse rétrospective. Ce deuxième travail n'était pas exempt de la plupart des critiques faites à l'étude de Sessler et al. [15]. Ces résultats discordants confirmaient pour Kertai et al. [26] que l'association entre durée cumulée du « triple low » et mortalité est probablement un épiphénomène reflétant plus les caractéristiques du patient ou celles liées à la procédure que la gestion de l'anesthésie. En effet dans leur étude, plus le patient était fragile (âge avancé, score ASA élevé) ou pris en charge pour une chirurgie urgente ou à risque de complication élevé, plus la durée de « triple low » était importante. Plus récemment, une analyse rétrospective de 2662 patients ayant participé aux études B-unaware et BAG-RECALL a étudié le lien entre la suppression de l'EEG (« burst suppression ») définie par une durée cumulée de plus de 5 min pendant la chirurgie et la mortalité postopératoire à 90 jours (27). Les « burst suppressions » sont des silences électriques corticaux alternant avec des bouffées d'activité à haut voltage. Elles sont souvent associées à une défaillance métabolique neuronale secondaire à des conditions pathologiques ou traumatiques variées. Elles peuvent aussi résulter de l'administration d'agents anesthésiques à dose excessive et sont alors plus communes chez les sujets âgés. Dans cette étude, les « burst suppressions » après association et ajustement pour les variables confondantes (score de propensité), n'étaient pas associées avec la mortalité (Odds ratio (OR) = 0,83, IC95% : 0,55-1,25). Toutefois les patients présentant des burst suppressions >5 min et ayant une PAM < 55 mm Hg pendant l'intervention avaient trois fois plus de risque de mourir que les patients sans silence EEG et sans hypotension (OR= 2,96, IC95% : 1,34-6,52).

Une anesthésie trop profonde est-elle associée à une augmentation de la morbidité postopératoire ?

Comme précédemment évoqué, l'incidence d'IDM ou d'AVC chez les patients de l'étude B-Aware présentant des valeurs de BIS < 40 pendant plus de 5 min était augmentée 4 ans après l'intervention (5).

Le devenir neurocognitif des patients âgés pourrait aussi être influencé par le monitoring de la profondeur de l'anesthésie par le BIS. Le délire aigu, caractérisé par inattention et pensée désorganisée, affecte entre 10% et 70% des patients de plus de 60 ans pris en charge pour une chirurgie majeure, et s'accompagne d'une augmentation de la mortalité à long terme. Plusieurs études randomisées contrôlées ont montré que le monitoring par le BIS diminue l'incidence du délire aigu postopératoire en réduisant possiblement l'administration des agents anesthésiques (12, 28, 29). Une méta-analyse incluant les résultats de 4 études concluait que l'anesthésie guidée par le BIS, comparée à une prise en charge standard, s'accompagnait d'une réduction de l'incidence des déliriums aigus postopératoires avec un OR = 0,56 (IC95% : 0,42-0,73). Le mécanisme de cet effet reste cependant incertain compte tenu des faibles effectifs des études citées (25, 30), les études observationnelles plus larges sur la mortalité ne démontrant pas de réduction majeure de l'administration des agents. La dysfonction cognitive postopératoire (DCPO) est un déficit cognitif fréquemment transitoire qui n'est souvent détectable qu'à l'aide de tests neuropsychologiques, et par comparaison avec une évaluation préopératoire. Sa survenue précoce est importante car elle peut interférer avec la réhabilitation postopératoire. Elle est associée avec une augmentation de la mortalité et une réduction de l'activité professionnelle à long terme. Les résultats des études

randomisées ayant comparé le monitoring EEG de la profondeur de l'anesthésie à la pratique usuelle sont contradictoires (12, 31-33), évaluent les patients à des échéances postopératoires variables (une semaine à un an !), et utilisent des méthodes d'évaluation différentes. La plus importante a inclus 921 patients et montrait dans le groupe BIS une réduction de DCPO de 31 %, soit pour 1000 patients anesthésiés avec objectif de BIS maintenu entre 40 et 60, la prévention d'une DCPO chez 23 patients (12). Le monitoring par le BIS s'accompagnait d'une réduction de la consommation des agents anesthésiques.

Quelles recommandations pour la pratique clinique ?

Comment doit-on intégrer les résultats discordants concernant l'association de valeurs basses de BIS ou « le triple low » et mortalité postopératoire dans notre pratique quotidienne ? Doit-on généraliser une titration étroite des agents anesthésiques à partir d'un large monitoring des patients par le BIS ? Une première approche consiste, comme le suggèrent Kertai et Myles (13, 34), à ne pas modifier nos pratiques quotidiennes en l'absence de relation causale entre surdosage anesthésique et mortalité à long terme démontrée par les études observationnelles. L'absence de réduction de la consommation des agents anesthésiques liée au monitoring et objectivée par certaines de ces études conforte cette attitude. La notion de surdosage anesthésique relatif et ses conséquences semblent moins plausibles dans l'interprétation de la littérature sur anesthésie profonde et mortalité, que la mise en évidence par des index EEG bas d'une fragilité particulière liée au terrain. Dans cette approche, la modification de nos pratiques sera assujettie, à l'avenir, à la publication de résultats d'études prospectives randomisées en cours cherchant à étayer la relation anesthésie trop profonde-mortalité. Ainsi un travail australien et néo-zélandais (www.anzctr.org.au ACTRN12612000632897) doit inclure 6500 patients (âgés de plus de 60 ans, présentant des comorbidités significatives et pris en charge pour une chirurgie de plus de 2 h) randomisés en 2 groupes différents par le niveau de BIS obtenu par titration d'une anesthésie générale volatile (BIS= 50 ou BIS = 35). Cette étude devrait permettre d'évaluer quelle est l'influence du monitoring de profondeur de l'anesthésie et d'une anesthésie profonde sur la mortalité à distance de la chirurgie chez des patients à haut risque (35). D'autres études prospectives s'intéressent à la correction des éléments du « triple low » et feront avancer la compréhension de cette question.

Une attitude plus pragmatique est de considérer le risque potentiel d'un surdosage anesthésique. L'utilisation du BIS dans le travail de Chan et al. permet notamment de prévenir l'apparition d'un délirium postopératoire et d'une DCPO chez 83 et 23 patients respectivement pour 1000 patients monitorés, en réduisant la consommation des agents anesthésiques. La plupart des études citées précédemment (4, 6, 7, 13, 14) identifient d'autres facteurs associés susceptibles d'impacter le pronostic du patient en générant hypoperfusion et dysfonction d'organe (11). Parmi ces facteurs, plus importants que le temps cumulé d'anesthésie trop profonde, l'hypotension peropératoire représente un élément confondant essentiel dans la relation index EEG bas et mauvais pronostic postopératoire. Les agents anesthésiques sont une source potentielle d'hypotension artérielle dans le cadre du surdosage anesthésique relatif, tel que précédemment défini. L'hypotension peut aussi se développer pour d'autres raisons telles que saignement, sepsis, ou insuffisance cardiaque et générer des index EEG bas via une hypoperfusion cérébrale. Ainsi, devant une altération hémodynamique

se traduisant par une hypotension, la recherche d'une anesthésie trop profonde pour le niveau de stimulation en cours doit aller de pair avec l'élimination d'un état hypovolémique ou d'une défaillance circulatoire. La titration fine des agents afin de prévenir un surdosage responsable d'une hypotension apparaît d'ores et déjà licite chez les patients les plus fragiles sur le plan physiopathologique (36).

La relation non linéaire entre BIS et concentration des agents anesthésiques, l'existence d'un plateau de concentration sur un large intervalle des concentrations utilisées en pratique clinique soulève cependant 2 interrogations concernant le bénéfice potentiel d'une titration de l'effet sur le monitoring neurophysiologique. La première concerne la pertinence de l'EEG frontal enregistré sur une dérivation (index bispectral ou entropy) comme mesure fiable des variations de concentration des agents anesthésiques et de leurs effets. La perte de conscience induite par les agents anesthésiques affecte proportionnellement plus le cortex pariétal postérieur et le réseau neuronal pariétal que le réseau frontal (37). De plus, les relations neuronales entre les différentes régions du cerveau qui sont altérées lors de l'augmentation des concentrations des agents anesthésiques, ne sont pas accessibles à une mesure de l'EEG frontal (38). L'amélioration des indices EEG se heurtera toujours à l'impossibilité de calibrer ces indices au-delà de l'objectif clinique de la perte de conscience. La seconde concerne les objectifs de d'index EEG à cibler pendant une intervention. Des valeurs peropératoires de BIS à 40 ne permettent pas d'éviter une administration excessive des agents anesthésiques et d'obtenir une réduction de leur consommation. Le plateau de la relation concentration des agents anesthésiques- index EEG est obtenu pour des valeurs moyennes de l'index autour de 40 (21). Ce plateau intervient quand l'EEG est caractérisé par une augmentation de la puissance delta et avant le début des « burst suppressions ». Il est possible que l'EEG, indépendamment de l'algorithme utilisé, ne puisse pas retranscrire les augmentations de concentration des agents avant l'apparition de « burst suppressions ». Une cible de l'index autour de 50 pourrait permettre de se situer sur partie de la courbe concentration-réponse de l'EEG la plus pentue autorisant, lorsque la concentration de l'agent augmente, une diminution de l'index EEG et vice versa. A ce titre l'étude en cours en Australie et Nouvelle Zélande doit permettre de vérifier cette hypothèse. L'utilisation de système en boucles fermées permettant une administration automatisée des agents anesthésiques en fonction des effets mesurés sur l'EEG, peut améliorer le temps passé dans l'intervalle cible des index, et représenter une perspective d'amélioration de la gestion de l'anesthésie à l'avenir (39).

Conclusion

La relation entre gestion de la profondeur de l'anesthésie et morbi- mortalité à distance de l'intervention repose sur des études observationnelles non exemptes de critiques, et ne permettant pas d'établir un lien de causalité entre anesthésie trop profonde et évolution postopératoire défavorable. Dans l'attente des résultats d'études prospectives en cours qui permettront d'établir ce lien, ou au contraire de confirmer la notion d'épiphénomène, il apparaît cependant licite d'éviter le surdosage anesthésique par une titration des agents en particulier chez les patients à haut risque.

Références

1. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*. 2006 Dec;105:1087-97.
2. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med*. 2011 Aug 18;365:591-600.
3. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358:1097-108.
4. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*. 2010 May;112:1116-27.
5. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg*. 2010 Mar 1;110:816-22.
6. Lindholm ML, Traff S, Granath F, Greenwald SD, Ekbom A, Lennmarken C, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg*. 2009 Feb;108:508-12.
7. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100:4-10.
8. Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth*. 1987 Nov;59:1341-5.
9. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg*. 1993 Feb;76:215-8.
10. Shafer S, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. In Schüttler J, Schwilden H, eds. *Modern Anesthetics Handbook of experimental pharmacology* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2008:409-22.
11. Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth Analg*. 2011 Sep;113:660-3.
12. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Jan;25:33-42.
13. Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, Burnside BA, Zhang L, Sadiq F, et al. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*. 2011 Mar;114:545-56.
14. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT, Short TG, Swallow SK. Recovery from bispectral index-guided anaesthesia in a large randomized controlled trial of patients at high risk of awareness. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Aug;33:443-51.
15. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012 Jun;116:1195-203.
16. Levy WJ. Is anesthetic-related mortality a statistical illness? *Anesth Analg*. 2005 Oct;101:1238; author reply 9-40, 40-1.

17. Berry AJ. Observational studies identify associations, not causality. *Anesth Analg.* 2005 Oct;101:1238; author reply 9-40, 40-1.
18. Drummond JC, Patel PM. Editorial Board reproached for publication of BIS-mortality correlation. *Anesth Analg.* 2005 Oct;101:1238-9; author reply 40-1.
19. Lindholm ML, Brudin L, Sandin RH. Cumulated time with low bispectral index values is not related to the risk of new cancer or death within 5 years after surgery in patients with previous or prevailing malignancy. *Anesth Analg.* 2014 Apr;118:782-7.
20. Lindholm ML, Granath F, Eriksson LI, Sandin R. Malignant disease within 5 years after surgery in relation to duration of sevoflurane anesthesia and time with bispectral index under 45. *Anesth Analg.* 2011 Oct;113:778-83.
21. Whitlock EL, Villafranca AJ, Lin N, Palanca BJ, Jacobsohn E, Finkel KJ, et al. Relationship between bispectral index values and volatile anesthetic concentrations during the maintenance phase of anesthesia in the B-Unaware trial. *Anesthesiology.* 2011 Dec;115:1209-18.
22. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD003843.
23. Fritz BA, Rao P, Mashour GA, Abdallah AB, Burnside BA, Jacobsohn E, et al. Postoperative recovery with bispectral index versus anesthetic concentration-guided protocols. *Anesthesiology.* 2013 May;118:1113-22.
24. Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt GN, Grzesiak A, et al. Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanyl anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth.* 2005 Jan;94:63-9.
25. Escallier KE, Nadelson MR, Zhou D, Avidan MS. Monitoring the brain: processed electroencephalogram and peri-operative outcomes. *Anaesthesia.* 2014 Aug;69:899-910.
26. Kertai MD, White WD, Gan TJ. Cumulative duration of "triple low" state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology.* 2014 Jul;121:18-28.
27. Willingham M, Ben Abdallah A, Gradwohl S, Helsten D, Lin N, Villafranca A, et al. Association between intraoperative electroencephalographic suppression and postoperative mortality. *Br J Anaesth.* 2014 Dec;113:1001-8.
28. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2013 Jun;110 Suppl 1:i98-105.
29. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc.* 2010 Jan;85:18-26.
30. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, et al. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg.* 2014 Apr;118:809-17.
31. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, et al. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2012;7:e37410.

32. 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 Sep;103:633-40.
33. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Feb;54:162-8.
34. Myles PS. Untangling the triple low: causal inference in anesthesia research. *Anesthesiology*. 2014 Jul;121:1-3.
35. Short TG, Leslie K, Campbell D, Chan MT, Corcoran T, O'Loughlin E, et al. A pilot study for a prospective, randomized, double-blind trial of the influence of anesthetic depth on long-term outcome. *Anesth Analg*. 2014 May;118:981-6.
36. Bijker JB, Kalkman CJ. The role of intraoperative blood pressure in the association between low bispectral index values and mortality within two years after surgery. *Anesth Analg*. 2010 Feb 1;110:639; author reply
37. Lee U, Muller M, Noh GJ, Choi B, Mashour GA. Dissociable network properties of anesthetic state transitions. *Anesthesiology*. 2011 Apr;114:872-81.
38. Lee U, Oh G, Kim S, Noh G, Choi B, Mashour GA. Brain networks maintain a scale-free organization across consciousness, anesthesia, and recovery: evidence for adaptive reconfiguration. *Anesthesiology*. 2010 Nov;113:1081-91.
39. Liu N, Le Guen M, Benabbes-Lambert F, Chazot T, Trillat B, Sessler DI, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol and remifentanyl guided by the spectral M-Entropy monitor. *Anesthesiology*. 2012 Feb;116:286-95.