



LE MONITORAGE DE L'ANALGESIE PEROPERATOIRE

Dr G.DACCACHE (CAEN)

Le monitoring de l'analgésie peropératoire

Georges Daccache, MD, PhD, CHU de Caen

La modulation de l'analgésie peropératoire est aujourd'hui majoritairement basée sur des signes cliniques qui évoquent une activation du tonus sympathique (Σ) (augmentation de la fréquence cardiaque, FC et/ou de la pression artérielle, PA, sudation), ou l'activation d'arcs réflexes (toux ou mouvement). Ces signes ont une très faible sensibilité et spécificité pour détecter un stimulus nociceptif. De même, les modèles pharmacocinétiques qui prédisent la concentration des analgésiques dans le sang ou dans un tissu-cible, s'ils sont d'une certaine aide, ne permettent pas de prédire le niveau d'analgésie pour un individu donné du fait d'une grande variabilité interindividuelle [1]. Cette imprécision, conduit au quotidien à un usage inadapté des analgésiques, principalement opiacés, à l'origine soit d'un sous-dosage (opiacés injectés après la réactivité) soit d'un surdosage (anticipation avant un geste présumé nociceptif) : tous deux responsables de nombreux effets secondaires délétères pour le patient.

Pour ces raisons, la recherche de nouveaux indices pour apprécier de manière plus fiable la balance entre l'analgésie et la nociception s'est intensifiée ces dix dernières années, avec deux axes de travail : détecter la nociception peropératoire au niveau cortical (via l'analyse de l'EEG) ou bien au niveau sous-cortical (par l'analyse de la balance sympathique-parasympathique).

Les nombreux indices dérivés de l'EEG n'ont pas trouvé à ce jour d'application clinique validée en pratique. En revanche, plusieurs indices dérivés de la réponse du système nerveux autonome ont été développés et commercialisés. Nous détaillerons ici les 4 systèmes aujourd'hui commercialisés en France : l'Analgesia Nociception Index ou ANI™ (MDMS, Loos, France), la pupillométrie (IdMed, Algiscan™, ID Med, Marseille, France), le Surgical Pleth Index ou SPI™ (GE Healthcare, Helsinki, Norvège) et le Nociception Level ou NoL™ (Medasense Biometrics Ltd, Ramat Yishai, Israël). Nous exposerons également les données acquises à ce jour, sur leur utilité en peropératoire. Les principales caractéristiques de ces différents moniteurs seront résumées dans le tableau 1.

1- L'Analgesia Nociception Index (ANI) est un paramètre dérivé de l'analyse spectrale (fréquentielle) de la variabilité de la FC. En effet, l'intervalle entre deux ondes R varie de façon cyclique en fonction de la respiration. Il diminue à l'inspiration et augmente à l'expiration. Cette variabilité est sous la dépendance d'une boucle qui implique des récepteurs pariétaux pulmonaires, les centres respiratoires bulbaires et le nerf vague qui, en retour, module son tonus vers le nœud sinusal battement par battement. Ces variations en fonction du temps dessinent une courbe d'allure sinusoïdale. L'analyse spectrale de cette courbe, c'est sa décomposition en plusieurs courbes élémentaires ayant chacune une fréquence, une amplitude et un décalage à l'origine donnés, et dont la somme point par point reconstitue la courbe originale. Cet ensemble de courbes élémentaires ou spectre de fréquence comporte des courbes de basses fréquences (0,04 à 0,015 Hz) et de courbes de hautes fréquences (0,15 à 0,4 Hz). Les études de physiologie ont montré que les courbes de basses fréquences dépendaient de l'activité Σ et para Σ tandis que celles à hautes fréquences ne dépendaient que de l'activité para Σ . Ainsi, l'analyse des intervalles RR permet d'accéder au système Σ -para Σ . Le moniteur d'ANI recueille l'ECG à partir de 2 électrodes thoraciques dédiées (ou directement de la sortie scope dans sa version néonatale appelée NIPE™) et réalise l'analyse spectrale, puis affiche uniquement la composante des hautes fréquences sous forme d'un indice sans unités (l'ANI), qui varie de 0 à 100 et qui reflète le tonus para Σ . Plus l'ANI est élevé plus le tonus para Σ est important. En l'absence de stimulation nociceptive, le tonus para Σ prédomine et l'ANI est donc élevé. Lorsqu'une stimulation nociceptive survient le tonus para Σ est inhibé puis le tonus Σ est activé lorsque celle-ci est suffisamment intense. Le moniteur affiche 2 valeurs d'ANI : l'ANI instantané ou ANI_i (valeur calculée sur 120 secondes et rafraîchie toutes les secondes) et l'ANI moyen ou ANI_m (moyenne des valeurs sur les 4 dernières minutes). Sous anesthésie générale par propofol ajusté au BIS, l'analyse de l'ANI_i a montré que les réactions hémodynamiques des patients opérés sous différents opioïdes, étaient systématiquement précédées dans les 5 à 10 minutes de valeurs d'ANI_i <50. En l'absence de toute réactivité pendant 30 minutes les valeurs d'ANI_i sont toujours > 50 témoignant donc d'une bonne adéquation entre analgésie et nociception. Des valeurs d'ANI < 50 témoignent d'une stimulation nociceptive modérée (ANI entre 30 et 50) ou intense (ANI < 30). En revanche, un ANI > 70 traduit un « excès » d'analgésie et permet ainsi une diminution de l'opioïde et une épargne morphinique [2]. Chez l'enfant comme chez l'adulte anesthésié, l'ANI_i s'est montré plus sensible que FC et PA pour détecter les

stimuli nociceptifs et permettrait de prédire la réactivité hémodynamique. Lors d'une chirurgie avec garrot, l'ANI permet de différencier une élévation de pression artérielle par défaut d'analgésie de celle d'origine ischémique due au garrot. L'ANI permet également l'ajustement peropératoire du rémifentanyl associé au propofol ou au desflurane et d'en diminuer les doses [3]. Cependant, une étude randomisée en chirurgie digestive qui comparait l'ANI à l'hémodynamique pour ajuster le morphinique peropératoire, n'a pas montré d'épargne du morphinique peropératoire ni moins de douleur postopératoire. Toutefois, cette étude comporte certains biais et le morphinique peropératoire choisi était la morphine. En revanche, une étude similaire, utilisant le fentanyl a montré une différence dans l'administration peropératoire de fentanyl et une diminution de la douleur postopératoire dans le groupe ANI. Chez l'adulte et l'enfant sous anesthésie générale, l'ANI permet de tester l'efficacité d'une anesthésie locorégionale. L'ANI a cependant des limites, inhérentes à son principe de fonctionnement. Il est ininterprétable en dehors d'une respiration régulière (par exemple lors de l'induction, d'une apnée ou intubation, de l'émergence de l'anesthésie, d'une manœuvre de recrutement) et d'un rythme sinusal (par exemple en cas d'arythmie, d'électro-entraînement ou de circulation extracorporelle). De même, en cas de dysautonomie sévère (avec hypotension orthostatique définie par une diminution de la PA > 20 mm Hg entre la position couchée et 3min de position debout), la variabilité de la fréquence cardiaque est altérée par la dégénérescence neurologique et son interprétation en termes de nociception délicate. L'injection de certains médicaments comme l'atropine, l'éphédrine, la phényléphrine, la prostigmine, modifient la valeur de l'ANI pendant leur durée d'action. En revanche, un bolus de kétamine, de lidocaïne, d'esmolol, de néfopam et la noradrénaline en continu ne modifient pas la valeur de l'ANI.

2- La pupillométrie : La pupille possède une double innervation : Σ par les fibres postganglionnaires issues de la corne latérale de la moelle thoracique haute qui contracte le muscle radiaire de l'iris entraînant un mydriase et $\text{para}\Sigma$ par le noyau mesencéphalique d'Edinger-Westphal qui contracte le sphincter de l'iris entraînant un myosis. Lors d'une stimulation douloureuse la pupille se dilate de manière proportionnelle à l'intensité du stimulus nociceptif. Sous anesthésie générale, il a été démontré que cette dilatation était due à une inhibition du tonus $\text{para}\Sigma$ et non pas à une stimulation du Σ [4]. Ce réflexe de dilatation pupillaire ou RDP peut être mesuré par un pupillomètre. L'AlgiscanTM est un pupillomètre commercialisé en France, composé

d'une caméra infrarouge, qui détecte et filme en continu les contours de l'iris dont elle affiche les variations au cours du temps. Ces variations représentent le RDP et sont exprimées en pourcentage du diamètre de base (avant le stimulus nociceptif). Lorsque ces variations sont comprises entre 5 et 30 % du diamètre de base l'adéquation entre analgésie et nociception est considérée comme correcte mais au-delà de 30% l'analgésie est jugée insuffisante. En revanche un RDP <5% témoigne d'un « excès » d'analgésie et autorise une diminution de l'opioïde et une épargne morphinique. Le RDP permet donc de juger à tout moment de l'adéquation entre l'analgésie et la nociception. L'AlgiscanTM est également muni d'un câble électrique permettant de délivrer à l'aide de 2 électrodes d'ECG des stimuli nociceptifs calibrés à travers la peau ; manuellement (mode Tétanos) ou de manière automatisée (mode PPI pour Pupillary Pain Index). Le RDP peut être mesuré après une stimulation tétanique simple délivrée manuellement (intensité de 5 à 60 mA, largeur d'impulsion 200µs, durée 5 secondes) pour juger du niveau d'analgésie avant une stimulation nociceptive. De manière plus simple, le RDP peut être mesuré après des stimulations automatisées. C'est le mode PPI, qui consiste à mesurer le RDP sur 3 secondes après de brèves stimulations tétaniques d'une seconde et d'intensités croissantes de 10 à 60 mA. Selon la réponse de la pupille le PPI est calculé entre 1/10 et 9/10, correspondant respectivement à une faible sensibilité (RDP < 5% pour 60mA) et une très forte sensibilité (RDP > 13% pour 10 mA). L'intérêt de ce mode est de tester le niveau d'analgésie avant une stimulation nociceptive comme l'intubation, ou l'incision et de l'adapter avant la survenue du geste. Le RDP est bien plus sensible que la FC et la PA pour détecter un stimulus nociceptif. La pupillométrie permet le guidage de l'analgésie peropératoire avec une épargne morphinique et une diminution des douleurs postopératoires immédiates et à 3 mois [5]. Chez l'adulte comme chez l'enfant, elle permet aussi de tester l'efficacité d'une ALR faite sous anesthésie générale. Les principales limites de la pupillométrie sont liées à son mode de fonctionnement par définition intermittent (c'est donc un monitoring discontinu) et à la nécessité d'accéder à la pupille ce qui la rend inutilisable en chirurgie de la tête et du cou et en décubitus ventral. De plus, un éclairage de l'œil controlatéral, certaines pathologies oculaires (chirurgie de l'iris) et certaines médications (atropine, clonidine, primpéran, drotéridol) altèrent les variations de la pupille et les rendent ininterprétables.

3- Le Surgical Stress Index ou SPI : Est calculé à partir de l'onde de pléthysmographie fournie par le capteur d'oxymétrie situé sur un doigt de la main (uniquement sur les moniteurs de la marque GE). Lors d'une stimulation nociceptive, l'activation du Σ provoque une vasoconstriction responsable d'une diminution de l'amplitude de l'onde de pouls (PPGA ou *pulse plethysmography amplitude*) et une tachycardie mesurée par le raccourcissement de l'intervalle entre 2 ondes de pouls (HRI ou *heart rate interval*). Le SPI calculé selon la formule $100 - (2/3 \text{ PPGA} + 1/3 \text{ HRI})$ peut prendre toute valeur entre 0 et 100. Il est plus sensible que la FC et la PA pour détecter un stimulus nociceptif [6]. Des valeurs de SPI situées entre 20 et 50 sont le reflet d'une bonne adéquation entre analgésie et nociception. Au-dessus de 50 l'analgésie est insuffisante et en dessous de 20 il est possible de diminuer l'analgésie et d'épargner les opioïdes. Plusieurs études, regroupées dans une méta-analyse récente ont montré la capacité du SPI à guider l'analgésie avec une diminution des opioïdes peropératoires et un raccourcissement du délai d'extubation par rapport aux signes hémodynamiques classiques, sans toutefois de bénéfice sur la douleur postopératoire [7]. Plusieurs situations cliniques limitent l'utilisation du SPI. Les modifications de la perfusion périphériques (hypovolémie, hypothermie, vasoconstricteurs, syndrome de Raynaud, nicardipine, brassard de pression artérielle, pression invasive radiale) de la fréquence cardiaque (arythmie, électro-entraînement, circulation extracorporelle, bêtabloquants, atropine).

4- Le Nociception Level ou NoL : Le NoL est un indice sans unité calculé à partir d'un ensemble de paramètres recueillis par un capteur spécifique placé sur l'extrémité d'un doigt. Ce capteur recueille l'onde de pléthysmographie, la température cutanée, la conductance cutanée entre deux phalanges et calcule ainsi leurs variations et les affiche sur un moniteur spécifique (PMD-200) en un indice entre 0 et 100. L'algorithme de calcul n'est pas dévoilé par le fabricant et le poids de chaque paramètre n'est pas connu. Une valeur de NoL entre 10 et 25 témoigne d'une bonne adéquation entre analgésie et nociception, au-delà de 25 l'analgésie est insuffisante et entre 0 et 10, l'analgésie est « excessive » ce qui permet de la diminuer et d'épargner les morphiniques. Les premières études ont validé que le NoL était plus sensible que la FC ou la PA pour détecter un stimulus nociceptif [8]. Des études randomisées ont montré que le guidage de l'analgésie peropératoire par le NoL permettait une épargne

de rémifentanyl ou de sufentanyl et une meilleure stabilité hémodynamique sans toutefois de bénéfice sur la douleur postopératoire immédiate [9]. Le NoL permet également de tester l'efficacité d'une analgésie péridurale sous anesthésie générale. Malgré le caractère multiparamétrique du NoL, il n'est pas utilisable en rythme non sinusal (arythmie, extrasystolie, CEC), est influencé par les situations qui diminuent la perfusion périphérique (hypovolémie, vasoconstricteurs, hypothermie <35°C, syndrome de Raynaud, brassard à tension, pression artérielle invasive) et les altérations locales de la peau (brûlures, eczéma, déformation des doigts).

En conclusion : Les différents monitorages de la réponse sous-corticale à la nociception, aujourd'hui disponibles, ont tous montré une meilleure sensibilité à détecter les stimuli nociceptifs par rapport aux signes cliniques habituels. De ce fait, ils peuvent avantageusement les remplacer pour juger de la nociception peropératoire. De plus, des algorithmes décisionnels sont possibles avec ces 4 technologies pour mieux administrer les analgésiques peropératoires avec souvent une épargne morphinique et parfois une diminution des douleurs postopératoires. Toutefois, aucun de ces monitorages ne peut couvrir à lui seul l'ensemble des situations cliniques et chacun possède ses propres avantages et limites qu'il convient de bien connaître afin d'en faire le meilleur usage. Le choix d'un système devra tenir compte non seulement de ses caractéristiques propres mais aussi du type de patients et de chirurgie pratiquée et des surcoûts induits. Par ailleurs, de plus larges études sur les potentiels bénéfices cliniques qui découleraient d'une meilleure gestion de l'analgésie peropératoires grâce à ces dispositifs sont nécessaires pour confirmer leur utilité clinique et justifier les surcoûts éventuels liés à leur utilisation. Des systèmes automatisés de délivrance des analgésiques (boucles fermées) basés sur certains de ces indices sont en cours d'élaboration et permettront à l'avenir une adaptation plus fine et personnalisée de l'analgésie.

Tableau 1 : Principales caractéristiques et limites des différents systèmes de monitoring de la nociception peropératoire. ANI (*Analgesia Nociception Index*), SPI (*Surgical Pleth Index*), NoL (*Nociception Level*), ACFA (Arythmie complète par fibrillation auriculaire), CEC (Circulation extracorporelle), FC (fréquence cardiaque), PA (Pression artérielle), ALR (Anesthésie locorégionale).

	ANI	SPI	Pupillométrie	NoL
Enfant / Nouveau-né	OUI	NON	OUI	NON
ACFA / Arythmie / Pace Maker / CEC	NON	NON	OUI	NON
Chirurgie Ophtalmo / Tête et Cou	OUI	OUI	NON	OUI
Chirurgie du Mbre Sup / Pathologie Digitale	OUI	NON	OUI	NON
Induction / Intubation	NON	OUI	OUI	OUI
Atropine	NON	NON	NON	NON
Ephédrine / Néosynéphrine / Prostigmine	NON	NON	?	NON
Nécessite de consommable	OUI	NON	NON	OUI
Plus sensible que FC et PA	OUI	OUI	OUI	OUI
Permet l'ajustement de l'analgésie peropératoire	OUI	OUI	OUI	OUI
Diminue les opioïdes peropératoires	OUI/NON	OUI/NON	OUI	OUI
Diminue la douleur postopératoire	OUI/NON	NON	OUI	NON
Diminue la douleur à 3 mois	NON	NON	OUI	NON
Permet de tester une ALR	OUI	NON	OUI	OUI

Bibliographie :

1. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M. Do we feel pain during anesthesia ? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):445–67.
2. Daccache G, Jeanne M, Fletcher D. The analgesia nociception index: Tailoring opioid administration. *Anesth Analg.* 2017;125(1):15–7.
3. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anesth Crit Care Pain Med.* 2017;36(4):229–32.
4. Larson MD, Behrends M. Portable Infrared Pupillometry : A Review. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1242–53.
5. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye M, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid use. *Anesthesiology.* 2017;127(August 2017):284–92.
6. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel BC, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia. *Anesthesiology.* 2017;127(August):272–83.
7. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res.* 2018;46(1):4386–98.
8. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index A Non Invasive Nociception Monitor. *Anesthesiology.* 2016;125:193–2013.
9. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Dahan A. Nociception-Guided versus Standard Care during Remifentanil – Propofol Anesthesia A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2019;130(5):745–55.