Le Congrès
Médecins. Conférence d'essentiel
© 2014 Sfar. Tous droits réservés.

Monitorage de la douleur : du fondamental à la pratique

Luc Barvais[1], Vincent Bonhomme[2]

[1]*Service Anesthésie, Hôpital Erasme, route Lennik, 808, 1070, Université Libre de Bruxelles, Belgique*
[2]*Service Universitaire d'Anesthésie-Réanimation, CHR de la Citadelle et CHU de Liège, Belgique*

Auteur correspondant ; Luc.Barvais@erasme.ulb.ac.be

Points essentiels

- La nociception est la perception inconsciente d'un stimulus douloureux détectée par le corps et exprimée essentiellement par une réponse du système nerveux autonome.
- Des index pour optimiser la balance Noci-AntiNociception (NAN) au cours de l'anesthésie sont en développement pour réduire la variabilité pharmacocinétique et dynamique interindividuelle.
- En l'absence de stimulus nociceptif, les index EEG ne varient pas lors d'une augmentation de la concentration des opiacés. Ils réagissent à un stimulus nociceptif si l'analgésie est insuffisante.
- En l'absence de paralysie musculaire, la composante EMG dans l'analyse de l'EEG frontal peut indiquer une balance NAN inadéquate.
- La mesure de l'amplitude de l'onde de pouls (index SPI) augmente avec l'intensité de la stimulation et diminue si la concentration du rémifentanil est élevée et inversement.
- L'index SPI présente une meilleure sensibilité de mesure de la réponse du SNA que les paramètres hémodynamiques et EEG. Il réduit la consommation du rémifentanil et améliore la stabilité hémodynamique peropératoire. Il est influencé par l'état du remplissage vasculaire du patient.
- Le réflexe de dilatation pupillaire à un stimulus douloureux diminue proportionnellement à l'augmentation de la concentration calculée du rémifentanil de 0 à 5 ng/ml. Le réflexe de dilatation pupillaire a un intérêt pour évaluer l'efficacité d'une ALR chez un patient anesthésié.

- L'ANI, un index basé sur la variabilité du rythme cardiaque, est plus sensible que les paramètres hémodynamiques et le BIS pour mesurer la réponse aux stimuli nociceptifs de la chirurgie en présence d'une analgésie inadéquate.
- L'IRSN (Index de Réponse aux Stimuli Nociceptifs) a montré une meilleure relation que le BIS dans l'analyse de la composante analgésique après stimulation tétanique.
- L'anesthésiste ne dispose pas encore du monitoring idéal qui prédit un déséquilibre de la balance NAN. La combinaison des nouveaux index non invasifs de la balance NAN doit être étudiée, particulièrement chez les patients âgés et fragiles.

PHYSIOLOGIE DE LA PERCEPTION DOULOUREUSE

La douleur est une sensation désagréable éprouvée à la suite d'une stimulation extérieure ou déclenchée par une atteinte interne comme l'inflammation. La douleur a une fonction d'alarme. Elle prévient l'organisme que l'agression qu'il subit menace son intégrité. On distingue différents types de douleurs. La douleur aiguë a une durée limitée dans le temps et son intensité dépend de l'importance de la stimulation. La douleur chronique est, par définition, soit permanente, soit récidivante pendant une période de plus de trois mois. On distingue aussi la douleur physiologique, qui fait suite à une stimulation externe mécanique, chimique, électrique ou thermique, la douleur physiopathologique qui fait suite à une lésion tissulaire et à la libération de médiateurs de la douleur (protons, potassium, acétylcholine, prostaglandines, bradykinines, substance P, …), et enfin la douleur neuropathique qui est la conséquence d'une irritation ou d'une lésion d'un nerf crânien ou périphérique. L'hyperalgésie est définie comme une augmentation de la perception douloureuse pour un stimulus nociceptif alors que l'allodynie correspond à la perception douloureuse induite par un stimulus normalement non nociceptif. Dans un souci de concision, nous nous limiterons ici à rappeler la physiologie de la douleur aiguë, puisque c'est elle qui intervient principalement au cours et dans les suites d'une procédure chirurgicale.

Les fibres nerveuses nociceptives afférentes périphériques sont soit thermomécaniques, soit multimodales (1). Les fibres thermomécaniques sont de petit diamètre, finement myélinisées et appelées Aδ. Les fibres multimodales C sont également de petit diamètre, mais non myélinisées.

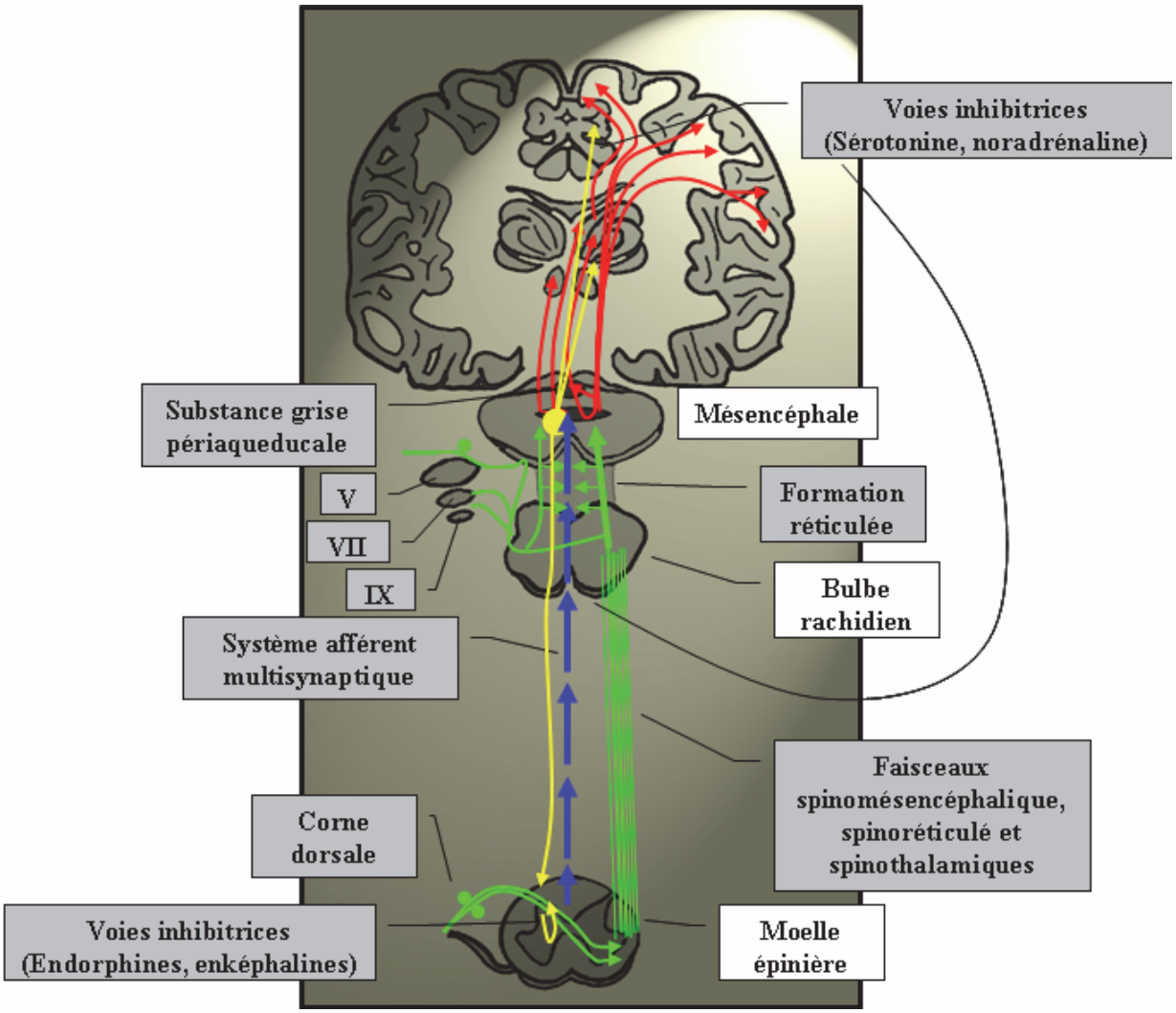
Lors d'une stimulation nociceptive de faible intensité, les fibres Aδ sont activées. Les fibres C sont activées lors d'intensités plus fortes. Les nocicepteurs cutanés Aδ et C codent, par leur fréquence de décharge, l'intensité douloureuse. Ces neurones établissent des synapses dans la corne dorsale de la moelle épinière avec des neurones de projection et avec des interneurones qui, soit transmettent l'information aux neurones de projection, soit régulent la transmission de l'information douloureuse. La neurotransmission au niveau de la corne dorsale de la moelle est glutamatergique et peptidergique. L'information est ensuite convoyée vers le cerveau par les faisceaux spinothalamiques qui se projettent sur le thalamus (cheminement du côté controlatéral à leur site d'origine). Du thalamus partent un certain nombre de projections corticales vers le système limbique responsable du caractère émotionnel de la douleur (cortex cingulaire, insula), et vers les aires sensitives primaires (gyrus postcentral) et secondaires qui permettent la localisation de la douleur et sa perception consciente (2, 3). Les afférences vers la formation réticulée du tronc cérébral facilitent l'activité du système réticulo-thalamique activateur et augmentent par conséquent l'éveil. Les noyaux moteurs du tronc cérébral reçoivent également des afférences en provenance des voies ascendantes de la douleur et peuvent être responsables de mouvements réflexes d'échappement, tout comme les arcs réflexes situés au niveau médullaire. Enfin, les projections des voies ascendantes de la douleur vers l'hypothalamus génèrent les réactions autonomes à la douleur. La perception douloureuse est également modulée par un système inhibiteur descendant. Ce système est constitué de fibres en provenance de la substance grise périaqueducale, de la partie rostro-ventrale du bulbe rachidien (raphe magnus et nucleus reticularis paragigantocellularis) et du locus coeruleus. Ces fibres ont des connexions synaptiques inhibitrices dans la corne postérieure de la moelle, là où les fibres Aδ et C entrent dans le système nerveux central. Les neuromédiateurs impliqués sont principalement la sérotonine et la noradrénaline. Les connexions inhibitrices sont directes ou font intervenir un interneurone enképhalinergique. Le système inhibiteur descendant devient actif dans les situations de stress et augmente le seuil de perception douloureuse. L'effet analgésique central des opiacés trouve principalement son origine dans ce système descendant, par une action au niveau de récepteurs aux opiacés situés dans la substance grise périaqueducale et dans le bulbe rachidien. Les interneurones inhibiteurs médullaires sécrétant de l'endorphine et des enképhalines interviennent également dans la modulation médullaire de la transmission de l'information douloureuse (« théorie de la porte »).

En résumé, entre un stimulus périphérique et la sensation de douleur résultant de l'intégration au niveau du cerveau, de multiples mécanismes de contrôle interviennent. La douleur est la

conséquence d'un déséquilibre de la balance excitation-inhibition, soit par excès de stimulation, soit par défaut des contrôles inhibiteurs. Elle est par définition un phénomène subjectif dont l'intensité, le caractère déplaisant, l'inconfort sont variables d'un individu à l'autre pour un même stimulus. Il n'est donc pas aisé de la quantifier. L'évaluation des différents aspects de la douleur par l'intermédiaire d'une échelle visuelle analogique (VAS) permet d'intégrer le caractère subjectif de ceux-ci. Elle consiste à demander à la personne concernée de quantifier sa douleur sur une échelle visuelle graduée de 0 à 10 ou de 0 à 100, en précisant que 0 correspond à une absence totale de douleur, ou à une absence totale d'inconfort, et que 100 correspond à une douleur insupportable ou au pire inconfort.

Sous anesthésie générale, la situation est radicalement différente. Alors qu'une stimulation douloureuse est présente et entraine des répercussions physiologiques, on ne peut pas réellement parler de douleur, car la composante subjective de celle-ci a disparu puisque l'individu n'est pas conscient. On parlera dès lors de nociception pour faire la distinction avec la douleur classique (2). La nociception est la détection inconsciente d'un stimulus douloureux par l'organisme auquel il répond essentiellement par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA), souvent associée à un épisode d'hypertension artérielle ou de modification de la fréquence cardiaque. Sous anesthésie générale, il existera donc une balance entre l'importance de la réponse de l'organisme à la stimulation nociceptive plus ou moins intense, et la composante antinociceptive de l'anesthésie. C'est cette balance Nociception-Anti-Nociception ou balance NAN qu'il est intéressant de pouvoir évaluer dans la pratique quotidienne de l'anesthésie générale.

Figure 1 .- Les voies de la douleur aiguë (reproduite avec permission d'après V. Bonhomme 'Aspects fonctionnels et cliniques des composantes hypnotique et anti-nociceptive de l'anesthésie générale', Mémoire de Thèse d'Agrégation de l'enseignement Supérieur, Université de Liège, Belgique)

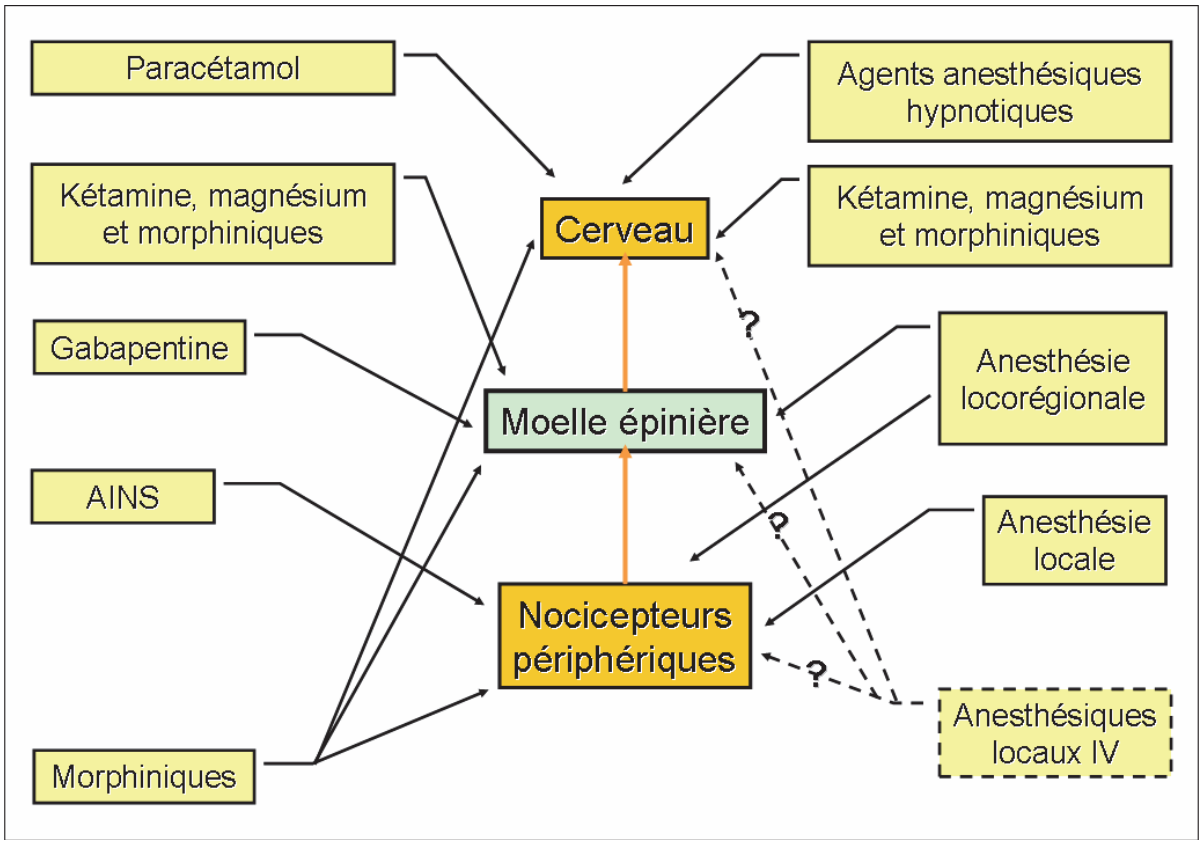


CRITÈRES ET RÈGLES D'AJUSTEMENT DE L'ANALGÉSIE

En pratique clinique, selon l'intensité du stimulus chirurgical, l'anesthésiste adapte la profondeur du niveau d'anesthésie lors de la survenue de modifications hémodynamiques, de larmoiement ou de transpiration. En 1988, Ausems et al. (4) démontraient aussi que les concentrations plasmatiques d'alfentanil nécessaires pour abolir la réponse hémodynamique étaient plus

importantes pour l'intubation trachéale que pour l'incision chirurgicale. De même, les concentrations d'alfentanil nécessaires étaient plus importantes pendant la chirurgie abdominale que lors de la fermeture de la paroi. La balance NAN consiste en l'adaptation continue et optimalisée de l'analgésie peropératoire en fonction de l'intensité des stimuli douloureux de la chirurgie. La composante antinociceptive de l'anesthésie générale est bien souvent multimodale. Pour une efficacité optimale, l'antinociception fait intervenir plusieurs sites et mécanismes impliqués dans la perception douloureuse et ses conséquences. La plupart des agents anesthésiques hypnotiques comme le propofol, les barbituriques ou les benzodiazépines n'ont pas d'effet antinociceptif direct. Ils suppriment la possibilité d'avoir conscience de la douleur. Les agents halogénés sont principalement hypnotiques, mais possèdent des propriétés antinociceptives. Le mécanisme exact de leur effet antinociceptif n'est pas bien connu, mais il pourrait être lié à leurs propriétés antagonistes du récepteur NMDA au glutamate. Les opiacés agissent en périphérie au niveau de la corne dorsale de la moelle et des nocicepteurs eux-mêmes, mais aussi au niveau central en activant les voies inhibitrices descendantes en provenance de la substance grise périaqueducale. Les afférences nociceptives en provenance de la périphérie peuvent également être bloquées par l'anesthésie locorégionale (ALR) combinée à l'anesthésie générale. L'ALR utilise essentiellement des anesthésiques locaux, éventuellement combinés à des opiacés ou à des agonistes α2-adrénergiques. Ces derniers potentialisent l'effet des opiacés en agissant au niveau périphérique, au niveau de la corne postérieure de la moelle et au niveau de noyaux du tronc cérébral impliqués dans la perception douloureuse. Les anesthésiques locaux comme la lidocaïne peuvent aussi être utilisés par voie intraveineuse. Ce sont leurs propriétés d'inhibition des canaux sodiques qui expliquent leurs effets analgésiques. Des substances antagonistes des récepteurs NMDA sont également efficaces, comme la kétamine à faible dose ou le sulfate de magnésium. Le paracétamol agit par une action centrale en inhibant la cyclooxygénase (COX) de type 3 (COX3) et en supprimant la synthèse des prostaglandines cérébrales. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qu'il s'agisse des AINS classiques ou des inhibiteurs sélectifs des COX2 agissent en limitant la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. La gabapentine inhibe des canaux calciques voltage-dépendants en se fixant sur leur sous-unité alpha-2-delta. Elle peut agir au niveau des neurones de la corne postérieure de la moelle épinière. Elle commence à être utilisée dans l'analgésie multimodale.

Figure 2: Schématisation des possibilités d'action de l'analgésie multimodale sur l'axe de la perception douloureuse. (D'après Hennenlotter A, reproduit avec permission d'après V. Bonhomme 'Aspects fonctionnels et cliniques des composantes hypnotique et antinociceptive de l'anesthésie générale', Mémoire de Thèse d'Agrégation de l'enseignement Supérieur, Université de Liège, Belgique)



CONSÉQUENCES CLINIQUES D'UNE ANALGÉSIE INADAPTÉE

Dans la pratique clinique quotidienne de l'anesthésie, l'objectif de l'anesthésiste est de réduire la réponse excessive du SNA, par une administration anticipative de la composante antinociceptive de l'anesthésie générale et ainsi prévenir et réduire toute instabilité hémodynamique peropératoire. Ceci est particulièrement important chez le patient cardiaque devant bénéficier de chirurgie majeure. Son cœur peut montrer des signes d'ischémie ou de décompensation pendant les épisodes d'instabilité hémodynamique. Des complications diverses en découlent, comme des durées de séjour prolongées en unités de soins intensifs, en hospitalisation avec un risque

accru d'institutionnalisation et de mortalité. À côté de l'instabilité hémodynamique, un sous dosage de la composante antinociceptive peut aussi être associé à un risque de réveil ou de mouvements peropératoire. Inversement, un surdosage en drogues analgésiques peut entrainer des épisodes d'hypotension artérielle ou de bradycardie. De plus, de hautes concentrations d'agents opiacés maintenues pendant des périodes prolongées sont associées à des risques d'hyperalgésie postopératoire (5), mais aussi à un risque de réveil tardif et d'apnée postopératoire.

INTERACTION ENTRE LES ANALGÉSIQUES ET LES AUTRES CLASSES D'AGENTS ANESTHÉSIQUES

Lors d'une anesthésie générale non associée à une anesthésie locorégionale, la mesure de l'antinociception est essentiellement estimée par la dose des agents opiacés administrée ou encore mieux par les concentrations calculées par les modèles pharmacocinétiques embarqués dans les pompes de perfusion à objectif de concentration (AIVOC). Le modèle pharmacocinétique conventionnel de Gepts (6) et le modèle de population de Minto (7) sont ceux sélectionnés respectivement pour le sufentanil et le rémifentanil. Ces modèles sont associés à une prédiction acceptable pour les patients adultes non obèses, ASA 1 ou 2. Il existe également des modèles pharmacocinétiques pour le fentanyl et l'alfentanil qui ont une qualité de prédiction acceptable et équivalente à celle du modèle de Marsh pour le Diprifusor (8). Ils n'ont pas encore été introduits dans les systèmes AIVOC commercialisés, mais sont disponibles dans certains logiciels de simulation pharmacocinétique comme « TIVA trainer » (www.eurosiva.org). La titration des opiacés en peropératoire sera donc adaptée selon le profil de l'intensité des différents stimuli de la chirurgie. Le rémifentanil, avec son délai et sa durée d'action très courts, est particulièrement bien adapté pour suivre l'intensité des différents stimuli de la chirurgie majeure. Pour une chirurgie mineure, la concentration de rémifentanil sera généralement maintenue entre 1 et 3 ng/ml, et pour des stimuli nociceptifs majeurs, comme pendant la chirurgie abdominale ou cardiaque, être augmentée et maintenue entre 4 et 8 ng/ml. Les concentrations correspondantes de sufentanil sont de 0,05 à 0,15 ng/ml pour un stimulus d'intensité mineur, et de 0,3 à 1 ng/ml pour des stimuli majeurs. Des concentrations supérieures maintenues pendant des périodes prolongées sont associées à des risques d'hyperalgésie postopératoire (5). Tous les opiacés possèdent des effets synergiques quand ils sont combinés à des anesthésiques volatils, des benzodiazépines ou des hypnotiques, comme le propofol. Bien qu'elles soient qualitativement moins importantes que les interactions pharmacodynamiques, des

interactions pharmacocinétiques ont été décrites entre hypnotiques, particulièrement intraveineux, et morphiniques. L'adjonction d'un morphinique ne permet pas de diminuer beaucoup la quantité d'hypnotique nécessaire pour la perte de connaissance. En revanche, une interaction synergique entre propofol et opiacés existe en ce qui concerne les effets hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque) en dehors de toute stimulation (9). Enfin il existe une synergie profonde entre hypnotique et morphinique pour réduire la réponse à l'intubation trachéale ou à l'incision chirurgicale. Cette réduction des besoins en morphiniques modifie profondément les concentrations efficaces au cours de l'anesthésie. La réduction de la concentration alvéolaire minimale de l'isoflurane est identique pour tous les morphiniques (10). Enfin, les interactions synergiques entre les drogues administrées en prémédication ou en co-induction, comme les α2 agonistes et les benzodiazépines doivent être prises en considération dès qu'une concentration même faible de morphinique est ajoutée.

OUTILS DE MONITORAGE DE LA BALANCE NAN ET LES OUTILS D'AIDE À LA DÉCISION DISPONIBLES

La variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle des besoins en agents d'anesthésie est bien connue. Elle est parfois estimée supérieure à 500%. Elle est d'origine multifactorielle et est notamment la conséquence des facteurs génétiques, de l'âge, de pathologies organiques hépatiques et cardiaques associées ainsi que de certains traitements médicamenteux. Le monitorage de l'électroencéphalographie frontale avec le calcul de différents index a permis d'améliorer la titration individuelle des composants hypnotiques de l'anesthésie générale. Il a permis notamment de réduire la consommation du propofol (11) ainsi que la fréquence des épisodes de mémorisation (12).

Cependant, l'anesthésiste ne dispose pas encore aujourd'hui du monitoring idéal qui détecte et mesure de manière instantanée la balance NAN. Des nouveaux index de la balance NAN non invasifs et non influencés par la concentration des agents hypnotiques sont aujourd'hui commercialisés. Leur but est d'optimiser la balance NAN, selon le type de patient et l'intensité du stimulus nociceptif.

ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

L'analyse de Fourier ou l'analyse en bandelettes du tracé électroencéphalographique (EEG) a permis de construire des index, généralement un nombre variant de 0 à 100, qui ont une relation sigmoïde inversée avec la concentration des agents hypnotiques comme le propofol, et sont corrélés à l'altération de la conscience. Certains agents anesthésiques hypnotiques, comme la kétamine, sont responsables d'effets différents sur l'EEG, réduisant l'activité α (8-13 Hz), mais induisant une activité rythmique θ de haute amplitude (4-10 Hz), une activité polymorphique δ et une activité β dispersée. La kétamine, malgré qu'elle altère la conscience, aura donc un effet paradoxal sur la valeur de la plupart de ces index. Les agonistes α 2 adrénergiques comme la clonidine ou la dexmédétomidine augmentent la puissance des ondes δ et θ (13), et n'ont pas cet effet paradoxal. Les différences observées entre les agents sont à mettre en relation avec leurs différents modes d'action. Aujourd'hui, de nombreux index sont disponibles sur le marché, mais l'Index Bispectral (BIS, Covidien plc, Dublin, Ireland), et l'Entropie Spectrale de l'EEG (M-Entropy, RE et SE, Datex Ohmeda Inc, GE Healthcare, Madison, WI) sont les 2 index les plus fréquemment utilisés en pratique clinique. Aucun de ces 2 index n'a jusqu'à présent montré de supériorité par rapport à l'autre. Bouillon et al. (14) ont également démontré que ces index EEG ne se modifiaient pas en réponse à une augmentation de la concentration du rémifentanil de 0 à 6 ng/ml, en l'absence de stimulus nociceptif.

À côté de ces index développés pour évaluer la composante hypnotique de l'anesthésie, l'EEG peut aussi servir à apprécier la balance NAN. Liley et al. (15) ont évalué une nouvelle technique mathématique de l'analyse de l'activité rythmique de l'EEG frontal pendant une anesthésie en mode AIVOC propofol-rémifentanil. Cette technique appelée « *fixed order Auto Regressive Moving Average modeling ou ARMA* », permet d'extraire un index appelé « Cortical Input » qui est corrélé aux concentrations de rémifentanil. Ces résultats préliminaires suggèrent un intérêt potentiel de la mesure de l'efficacité analgésique et de la balance NAN au niveau de l'EEG frontal, mais cette technique ARMA n'est pas encore incorporée dans un appareil de monitoring clinique, et, surtout, doit encore être évaluée dans des conditions cliniques variées.

L'EEG peut également permettre une analyse de la balance NAN par l'enregistrement de potentiels évoqués somesthésiques, ou par l'analyse de la variabilité de l'électromyographie (EMG) faciale présente dans le signal EEG frontal. Le CVI (*Composite Variability Index*) ou le gradient entre les 2 index d'Entropie Spectrale, RE et SE, respectivement incluant ou non la composante EMG dans le range de fréquence du tracé étudié, pourraient refléter une augmentation de l'activité EMG et aider à mesurer l'adéquation de l'antinociception.

Cependant, l'inconvénient majeur de ces paramètres basés sur l'EMG est l'influence du degré de la paralysie musculaire dans le calcul de ces index.

AMPLITUDE DE L'ONDE DE POULS ET INDEX SPI

En 2002, au cours d'une anesthésie générale combinant sévoflurane 2%, N_2O et alfentanil (220 ng/ml), Luginbühl et al. (16) ont observé que les patients ASA 1-2 qui ne modifiaient pas l'amplitude de leur onde de pouls après un tétanos 50 hertz pendant 10 secondes à 60 milliampères, ne présentaient pas de réponse hémodynamique à l'intubation endotrachéale. Ensuite, Huiku et al. (17) ont développé en 2 phases, un index de nociception, appelé SPI « Surgical Plethysmographic Index ». Cet index est dérivé d'une formule qui contient 2 paramètres, l'amplitude maximale de l'onde de pléthysmographie et l'intervalle entre deux battements cardiaques normalisé par rapport à une valeur de référence (formule 1).

Formule 1
SPI = 100 - (0,7 x Amplitude onde pouls + 0,3 x intervalle entre deux battements cardiaques normalisés)

Dans cette étude, le SPI a montré une bonne relation avec l'intensité de la stimulation chirurgicale et la concentration du rémifentanil (17). L'index SPI augmente si le stress augmente et diminue si l'analgésie est élevée et inversement. Cinq autres études ont démontré la plus grande sensibilité du SPI, comparé aux paramètres classiques hémodynamiques de mesure de la réponse du SNA, à la balance NAN.

Struys et al. (18) ont conclu que l'index SPI présentait la meilleure réponse à une stimulation tétanique (100 Hz, 60 mA) selon le niveau de la concentration du rémifentanil, comparé à des index EEG (entropie) et à la réponse des paramètres hémodynamiques. De plus, l'index SPI est indépendant du niveau de concentration du propofol.

Gruenewald et al. (19) ont aussi démontré, dans un groupe de 24 patients, anesthésiés par du sévoflurane combiné à des concentrations randomisées variables de rémifentanil entre 0,2 et 4 ng/ml, que l'index SPI était la meilleure variable pour détecter une réponse à un stimulus

tétanique. De plus, une augmentation de l'index SPI de 10 unités était le meilleur index de prédiction du mouvement du patient en réponse au stimulus nociceptif tétanique.

Chen et coll. ont comparé, de manière randomisée prospective, le contrôle d'une anesthésie intraveineuse propofol-rémifentanil en mode AIVOC en titrant le rémifentanil soit sur base du SPI pour maintenir une valeur entre 20 et 50, soit en utilisant les paramètres cliniques habituels (20). Dans les 2 groupes, le propofol était adapté pour maintenir une valeur de BIS à 50. La consommation de rrémifentanil était significativement supérieure dans le groupe contrôle par rapport au groupe SPI (12,3 ± 5,2 µg/kg/h versus 9,5 ± 3,8 µg/kg/h). Le groupe de patients SPI a également présenté une meilleure stabilité hémodynamique et moins d'effets secondaires. L'utilisation clinique du SPI réduirait donc la consommation du rémifentanil.

L'ajustement du rémifentanil selon l'index SPI a réduit la consommation peropératoire du rémifentanil et du propofol ainsi que la durée du temps de réveil dans une population de 170 patients ASA 1 et 2 bénéficiant de chirurgie ambulatoire (21). En présence d'une analgésie insuffisante, le SPI a aussi permis de détecter la mise en place d'un masque laryngé ou une stimulation tétanique (60 mA, 50 Hz, 30 s) lors d'une AIVOC propofol (BIS : 30-60) et rémifentanil (0, 2, 4 ng/ml), alors que les signes cliniques classiques hémodynamiques et EEG ne permettaient pas de détecter ces stimuli douloureux (22).

Cependant, Bonhomme et coll. n'ont pas mis en évidence un avantage du SPI sur les paramètres hémodynamiques pour évaluer la balance de la stimulation nociceptive de la têtière à picots chez des patients neurochirurgicaux à 3 niveaux de rémifentanil (23). En revanche, ils ont démontré que la combinaison du SPI, de l'estimation du volume intravasculaire par la variation du pic de l'onde de pression artérielle et la prise en compte des antécédents d'hypertension artérielle, permettaient d'améliorer la prédiction du niveau du rémifentanil. Hans et al. (24) ont montré une influence d'un remplissage vasculaire de 4 ml/kg d'une solution de colloïde sur les valeurs de SPI, en situation stable de la balance NAN. Ils ont montré qu'une telle épreuve de remplissage peut influencer la valeur du SPI, indépendamment de la balance NAN, mais que cette influence dépend de la volémie préexistante, et de la concentration de propofol utilisée.

En conclusion, la mesure de l'index SPI est une mesure non invasive, ne nécessitant pas de matériel à usage unique, qui n'est pas influencée par la concentration de propofol. Elle semble donc complémentaire des index EEG de la composante hypnotique. Il est à noter cependant que l'index SPI doit toujours être interprété selon le contexte et le risque d'artefacts, tels la vasoconstriction, l'hypovolémie, l'hypothermie et les mouvements. Enfin, il n'existe pas encore

d'étude validant son utilisation chez des patients cardiovasculaires pour lesquels une optimisation de la stabilité hémodynamique peropératoire est garante d'une réduction de morbidité.

RÉFLEXE DE DILATATION PUPILLAIRE (RDP)

La dilatation de la pupille en réponse à un stimulus nociceptif est présente chez le sujet éveillé et anesthésié, mais les mécanismes impliqués semblent être différents dans chacune de ces situations. Chez le patient vigile, le réflexe de la dilatation pupillaire (RDP) à la douleur emprunte les voies du système orthosympathique par l'intermédiaire de l'hypothalamus, le centre cilio-spinal et le ganglion cervical, alors que chez le patient anesthésié, le RDP serait modulé par une réduction du tonus parasympathique au niveau du noyau d'Edinger Westphall et du ganglion ciliaire. Ce réflexe RDP présente une latence courte de moins d'une seconde, avec une dilatation pupillaire maximale atteinte après 1,25 secondes (25). À l'arrêt de la stimulation, le retour au diamètre pupillaire initial est également rapide. Il n'y a pas d'atténuation du réflexe avec la répétition du stimulus. Le RDP est transmis uniquement par les fibres A à conduction rapide. Les fibres C n'interviennent pas. Une douleur croissante provoque une dilatation croissante. En 1993, Larson (26) étudiait ce RDP chez des sujets volontaires et démontrait qu'il détectait de manière plus sensible que l'hémodynamique, les stimulations nociceptives pendant une anesthésie générale. Ensuite, le même auteur démontrait une relation entre les concentrations plasmatiques d'alfentanil et le RDP avec une abolition de ce RDP à des concentrations de 200 ng/ml d'alfentanil (27). Les opiacés ne diminuent pas le réflexe de constriction de la pupille à la lumière (27). Les anesthésiques locaux et les drogues antisérotoninergiques ne dépriment pas le RDP, mais le métoclopramide et le dropéridol diminuent le diamètre de la pupille au repos et atténuent le RDP (28). Lors d'une anesthésie AIVOC au propofol, avec une valeur cible de BIS de 40 à 50, une relation entre l'augmentation de la concentration calculée du rémifentanil de 0 à 5 ng/ml avec la diminution du RDP a été observée chez des patients adultes ASA 1 (29). Chez des enfants anesthésiés (sévoflurane 1,5 MAC), l'incision cutanée a été associée à une augmentation de 200% du RDP, mais seulement de 10% de la réponse hémodynamique (30). Un bolus d'alfentanil de 10 µg/kg a restauré le RDP à sa valeur préincision en moins de 2 minutes. Les auteurs ont conclu que le RDP est une mesure plus sensible de la survenue d'un stimulus nociceptif que les variables cliniques habituelles que sont les paramètres hémodynamiques ou EEG (30).

Enfin, le RDP a démontré un intérêt pour évaluer l'efficacité d'une ALR chez un patient anesthésié. Larson (31) a testé le RDP en réponse à une stimulation tétanique chez des sujets volontaires et des patients bénéficiant d'une anesthésie péridurale lombaire combinée à une anesthésie générale. Une augmentation de 50% du diamètre pupillaire au niveau d'un dermatome a été considérée comme une technique prédictive du niveau du bloc atteint. Huybrechts et coll. (32) ont aussi utilisé le RDP pour déterminer l'étendue du bloc sensitif en cas de péridurale thoracique chez le patient anesthésié bénéficiant d'une thoracotomie, et ont également observé une bonne relation.

En conclusion, le RDP est une technique peu invasive corrélée à la concentration peropératoire en opiacé, et qui n'est pas influencée par la concentration de l'agent hypnotique, comme le propofol. Elle est complémentaire des index EEG de la composante hypnotique, et semble très intéressante pour analyser l'efficacité d'une technique d'ALR chez le patient inconscient. Le RDP est évidemment altéré chez les patients âgés, diabétiques et présentant des lésions oculaires. Une mesure continue n'est pas aujourd'hui envisageable par crainte de lésions cornéennes. Un pupillomètre calculant instantanément le RDP et incorporant un neurostimulateur est aujourd'hui commercialisé (Algiscan, IDMED, France, www.idmed.fr).

VARIABILITÉ DU RYTHME CARDIAQUE

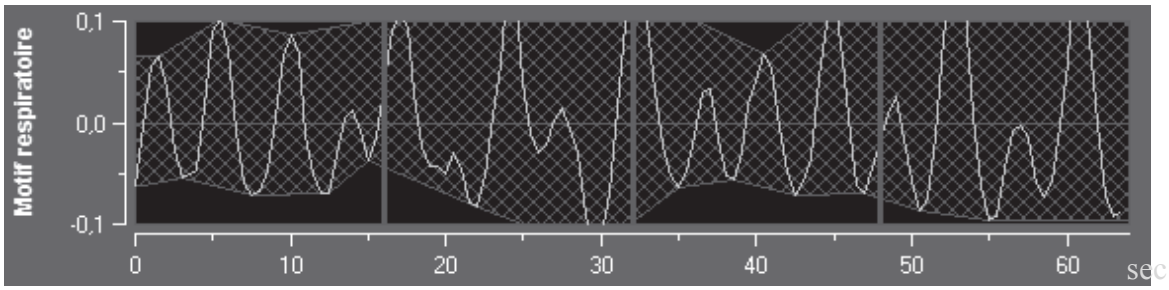
La variabilité du rythme cardiaque est bien connue chez le sujet jeune en rythme sinusal. Cette variabilité correspond à un intervalle non fixe entre chaque complexe QRS. Elle diminue lors de la mort cérébrale, en présence d'un infarctus myocardique, d'une dysautonomie diabétique, ou d'une souffrance fœtale. L'analyse spectrale par transformée de Fourier de la variabilité de l'intervalle entre chaque battement cardiaque est associée avec un pic dans les basses fréquences (de 0,04 à 0,15 Hz) qui correspond essentiellement à la modulation du tonus sympathique, par le baroréflexe. Le pic observé dans les hautes fréquences (de 0,15 à 0,40 Hz) correspond à la modulation du tonus parasympathique, principalement par la respiration. Parmi les nombreux stimuli qui influencent le rythme cardiaque au travers du nœud sinusal, l'arythmie sinusale respiratoire joue un rôle clé. Chaque cycle respiratoire s'accompagne d'une brusque diminution de tonus parasympathique entraînant une accélération transitoire du rythme cardiaque correspondant à une diminution de l'intervalle RR. L'université de Lille a proposé un index de la balance NAN, calculé sur une série d'intervalles R-R filtrée et normalisée. La surface des « motifs respiratoires » liés à chaque cycle respiratoire, ainsi que leur amplitude est alors affichée

et mesurée (Figure 3). Un index est dérivé de la surface de l'intervalle RR variant autour de sa moyenne au cours de la ventilation par rapport à la surface totale (formule 2).

Formule 2

$$ANI = 100 * [(5,1*AUCmin_{nu} + 1,2) / 12,8].$$

Figure 3.- Exemple de calcul de l'index ANI, basé sur le rapport de la surface des « motifs respiratoires » de la variabilité de l'intervalle RR par rapport à sa valeur moyenne, chez un patient anesthésié.



Cet index est appelé ANI pour « Analgesia Nociception Index ». L'ANI évalue essentiellement l'état du système nerveux parasympathique. En l'absence de stimulus douloureux et de stress, seule l'arythmie sinusale respiratoire influence la série RR et la surface du motif respiratoire ainsi que l'index ANI sont élevés. La douleur, le stress, l'anxiété diminuent l'amplitude de la variabilité de l'intervalle RR par rapport à sa moyenne. La variabilité de la série RR devient alors chaotique et l'index ANI diminue. Le changement du rythme respiratoire ne modifie pas la surface.

Deux études de la même équipe lilloise ont montré l'intérêt potentiel de la mesure de cet index pour améliorer la titration des opiacés pendant une anesthésie AIVOC au propofol chez des patients ASA 1-2 bénéficiant de chirurgie digestive (33, 34). Ces 2 études montrent que l'index ANI est plus sensible que les paramètres hémodynamiques pour mesurer la réponse aux stimuli nociceptifs de la chirurgie lors d'une anesthésie intraveineuse au propofol. Gruenewald et al. (22) ont aussi montré que cet index ANI reflète mieux un stimulus nociceptif, comme la mise en place d'un masque laryngé ou une stimulation tétanique en présence d'une analgésie insuffisante, que les variations des paramètres hémodynamiques et du BIS.

Des études supplémentaires réalisées sur un plus large échantillon de patients sont encore nécessaires pour démontrer que l'utilisation de cet index ANI peut prévenir la réactivité hémodynamique. Aujourd'hui, cet index a été incorporé dans un monitoring déjà commercialisé (METRODOLORIS, France, www.metrodoloris.com). Plusieurs facteurs limitent l'interprétation de cet index ANI, tels les arythmies, les apnées, une fréquence respiratoire lente inférieure à 10 c/min, un volume courant variable, une respiration irrégulière chez un patient qui parle, rit ou tousse. De plus, le bistouri électrique est une cause fréquente d'artefacts souvent en début de chirurgie, c'est à dire juste pendant une période de stimuli nociceptifs intenses et par conséquent d'adaptation de la dose ou concentration des opiacés. Enfin, des facteurs tels la greffe cardiaque, l'atropine, une amine vasoactive ou un bêtabloquant rendent la mesure de l'index ANI non interprétable.

INDEX DE CONDUCTANCE CUTANÉE

Les glandes sudoripares sont les seuls organes disposant d'une innervation provenant exclusivement du système nerveux sympathique. Elles offrent donc des conditions intéressantes pour le monitorage de l'activation du système sympathique au cours des stress et de la nociception. L'augmentation des sécrétions des glandes sudoripares modifie les propriétés électriques de la peau en particulier dans les zones riches en glandes sudoripares, comme la paume de la main et la plante des pieds. Celle-ci provoque à son tour une augmentation transitoire de la conductance cutanée qui peut être mesurée et permet d'évaluer notamment l'importance et la fréquence des stimulations nociceptives chez les sujets peu communicants. Le Stress DetectorTM (Medstorm®) est un appareil dédié à la mesure des variations de la conductance cutanée. Il comprend un module de mesure muni de son système d'alimentation électrique et un câble patient avec trois électrodes : une électrode de référence, une électrode pour l'application d'un courant de faible intensité inférieur à 36 µA, et une électrode de mesure. Le module de mesure peut détecter une conductance de 1 à 200 microSiemens (µS) et des variations de conductance supérieures à 0,02 µS,

Les limites d'interprétation sont notamment les agents pharmacologiques actifs sur les récepteurs muscariniques (atropine, néostigmine et glycopyrrolate), et les agents actifs sur le système sympathique au niveau central tels que la clonidine. Chez le patient éveillé, l'anxiété, les nausées ou les vomissements peuvent modifier la conductance cutanée. Les interférences

électromagnétiques, en particulier celles du bistouri électrique perturbent l'interprétation de la conductance cutanée, ce qui limite fortement son utilisation au cours de l'anesthésie. De plus, Ledowski et al. (35) ont démontré que le nombre de fluctuations de la conductance cutanée ne reflétait que partiellement les changements des taux de noradrénaline plasmatique, mais surtout que ces fluctuations ne changeaient pas après administration d'un bolus de fentanyl. Dans la pratique clinique, son indication est surtout limitée aux sujets peu communicants et aux nouveau-nés.

INDEX PHARMACOLOGIQUE DE RÉPONSE AUX STIMULI NOCICEPTIFS

Le SmartPilot® View (www.Draëger.com) utilise la modélisation hiérarchique des effets synergiques des agents hypnotiques et analgésiques, étudiée et validée chez des sujets volontaires ASA 1 et 2, pour proposer un Index de Réponse aux Stimuli Nociceptifs (IRSN) (36). L'IRSN est une valeur numérique entre 0 et 100, indiquant le niveau de l'anesthésie générale. L'IRSN a montré une meilleure relation que le BIS dans l'analyse de la composante analgésique après stimulation tétanique. Cet index IRSN, couplé à la valeur du BIS et des doses administrées au patient des agents d'anesthésie, permet au SmartPilot View de transformer ces données brutes en informations visuelles sur un graphique 2D. Le SmartPilot View constitue une vue de l'état actuel et de l'évolution future de l'anesthésie générale. L'IRSN peut être considéré comme un système de référence générique permettant d'assurer la gestion de l'anesthésie générale. Des études prospectives de validation dans des contextes cliniques variés et chez des patients ASA 3 et 4 sont encore nécessaires.

AIDE À LA DÉCISION ET AUTOMATION DE LA BALANCE NAN SELON LA PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE

Luginbühl et al. (37) ont montré la faisabilité d'un contrôleur en boucle fermée de la concentration plasmatique de l'alfentanil en mode AIVOC en fonction de la pression artérielle moyenne dans un groupe de 13 patients bénéficiant de chirurgie de la colonne. L'entretien de l'anesthésie était assuré par de l'isoflurane pour maintenir des valeurs de BIS dans un range de 50 à 60. La concentration d'alfentanil était ajustée pour cibler une pression artérielle moyenne de 70 mmHg, mais n'était pas autorisée à descendre sous une valeur minimale de 100 ng/ml. Les auteurs ont conclu qu'un algorithme coupant l'alfentanil en mode AIVOC et la pression

artérielle moyenne permettait une analgésie adéquate peropératoire chez des patients ASA 1-2 et était une étape dans la construction d'un contrôleur multiparamètres de la réponse du SNA. Cependant, le comportement d'un tel contrôleur n'a pas été testé dans des situations chirurgicales particulières, comme en présence d'une hypovolémie ou chez des patients présentant une hypertension artérielle ou une insuffisance cardiaque.

CONCLUSION

L'anesthésiste est, entre autres, un médecin du SNA, mais il ne dispose pas encore aujourd'hui du monitoring idéal qui détecte et mesure de manière instantanée la balance NAN. Les paramètres hémodynamiques et les signes cliniques comme la sueur, le larmoiement, restent des paramètres indispensables à observer, mais ils témoignent le plus souvent d'une balance NAN inadéquate. Depuis 10 ans, de nouvelles approches du monitorage de la balance NAN sont devenues disponibles. Les nouveaux index comme le PRD, SPI, et ANI semblent prometteurs, mais ils peuvent être influencés par de nombreux facteurs confondants. De nombreux travaux doivent encore être entrepris pour déterminer les seuils de ces index ainsi que leur sensibilité dans des conditions cliniques variées et dans des pathologies particulières. La combinaison de ces techniques de mesure de la réponse du SNA en réponse à un stimulus nociceptif chirurgical reste à évaluer. Ben-Israel et al. (38) ont démontré la supériorité d'une approche multiparamétrique sur n'importe quel paramètre pris isolément pour évaluer une réponse nociceptive. Dans le futur, il reste à démontrer si une utilisation clinique, combinant EEG, amplitude de l'onde de pouls, variabilité du rythme cardiaque et dilatation pupillaire, pourrait non seulement réduire la consommation peropératoire des opiacés et des agents hypnotiques, mais aussi réduire l'hyperalgésie postopératoire, la chronicisation de la douleur chirurgicale, et la morbidité chez les patients âgés et/ou fragiles.

Déclaration d'intérêts : Le professeur Luc Barvais n'a aucun conflit d'intérêt sur le sujet de la balance NAN, excepté d'avoir reçu en prêt un moniteur ANI

RÉFÉRENCES

1. Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Castrop F, Haslinger B, Stoecker D, Lange KW, Ceballos-Baumann AO. A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. Neuroimage 2005;26:581-91

2. Bitan T, Booth JR, Choy J, Burman DD, Gitelman DR, Mesulam MM. Shifts of effective connectivity within a language network during rhyming and spelling. J Neurosci 2005;25:5397-403.

3. Tan LH, Laird AR, Li K, Fox PT. Neuroanatomical correlates of phonological processing of Chinese characters and alphabetic words: a meta-analysis. Hum Brain Mapp 2005;25:83-91

4. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC Jr, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. Anesthesiology. 1988;68:851-61

5. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology. 2000;93:409-17

6. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, Heykants JJ. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. Anesthesiology. 1995;83:1194-204

7. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. Anesthesiology. 1997;86:10-23

8. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth. 1991;67:41-8.

9. Kazama T, Ikeda K, Morita K. The pharmacodynamic interaction between propofol and fentanyl with respect to the suppression of somatic or hemodynamic responses to skin incision, peritoneum incision, and abdominal wall retraction. Anesthesiology 1998 ; 89 : 894-906.

10. Lang E, Kapila A, Shlugman D, Hoke JF, Sebel PS, Glass PSA. Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. Anesthesiology 1996 ; 85 : 721-8.

11. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. Cochrane Database Syst Rev. 2007 17;(4):CD003843.

12. Lequeux PY, Velghe-Lenelle CE, Cantraine F, Sosnowski M, Barvais L. Absence of implicit and explicit memory during propofol/remifentanil anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. 2005;22:333-6

13. Nelson LE, Lu J, Guo T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. Anesthesiology 2003;98:428-36.

14. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology. 2004;100:1353-72

15. Liley DT, Sinclair NC, Lipping T, Heyse B, Vereecke HE, Struys MM. Propofol and remifentanil differentially modulate frontal electroencephalographic activity. Anesthesiology. 2010;113:292-304

16. Luginbühl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. Br J Anaesth. 2002;89:389-97

17. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;98:447-55.

18. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. Br J Anaesth. 2007;99:359-67.

18. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, Bein B. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. Br J Anaesth. 2009;103:586-93.

20. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. Anesthesiology. 2010;112:1175-83

pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. Br J Anaesth. 2013;110:622-8.

22. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. Br J Anaesth. 2013;110:1024-30.

23. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P. Comparison of the Surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception–anti-nociception balance during general anaesthesia. Br J Anaesth. 2011;106:101-11

24. Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanil anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand. 2012 Jan 31

25. Chapman CR, Oka S, Bradshaw DH, Jacobson RC, Donaldson GW. Phasic pupil dilation response to noxious stimulation in normal volunteers: relationship to brain evoked potentials and pain report. Psychophysiology. 1999;36:44-52

26. Larson MD, Sessler DI, Washington DE, Merrifield BR, Hynson JA, McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia. Anesth Analg. 1993;76:1072-8.

27. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. Anesthesiology. 1997;87:849-55.

28. Larson MD. The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. Anesth Analg. 2003;97:1652-6.

29. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. Br J Anaesth. 2003;91:347-52

30. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schrayer S, Seeman R, Murat I. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. Br J Anaesth. 2006;96:614-9.

31. Larson MD, Sessler DI, Ozaki M, McGuire J, Schroeder M. Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia. Anesthesiology. 1993;79:42-8

32. Huybrechts I, Barvais L, Ducart A, Engelman E, Schmartz D, Koch M. Assessment of thoracic epidural analgesia during general anesthesia using pupillary reflex dilation: a preliminary study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;20:664-7.

33. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B.: Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. Journal of Clinical Monitoring 2012;26:289-94

34. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Autonomic Neuroscience 2009; 147: 91-96

35. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, Kapoor V. Monitoring of intra-operative nociception: skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. Anaesthesia. 2010;65:1001-6.

36. Luginbühl M[1], Schumacher PM, Vuilleumier P, Vereecke H, Heyse B, Bouillon TW, Struys MM. Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. Anesthesiology. 2010;112:872-80.

37. Luginbühl M, Bieniok C, Leibundgut D, Wymann R, Gentilini A, Schnider TW. Closed-loop control of mean arterial blood pressure during surgery with alfentanil: clinical evaluation of a novel model-based predictive controller. Anesthesiology. 2006;105:462-70.

38. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. J Clin Monit Comput. 2013;27:659-68.