

Le monitoring de la profondeur d'anesthésie chez l'enfant

Isabelle Constant

Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Armand Trousseau, Paris.

isabelle.constant@aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- La finalité du monitoring de la profondeur d'anesthésie est de diminuer la morbidité anesthésique à la fois en termes de surdosage (toxicité potentielle pour les hypnotiques et hyperalgésie induite pour les opioïdes) et de sous dosage (mouvement, laryngospasme, mémorisation explicite et implicite, stress nociceptif).
- Les discussions récentes autour d'éventuels effets délétères des anesthésiques généraux sur le développement neuronal du jeune enfant, suggèrent que l'administration de ces
- agents doit se faire de façon rationnelle et objectivée par un monitoring des effets de chaque produit.
- Les hypnotiques gabaergiques induisent des modifications caractéristiques et doses dépendantes du tracé EEG, à type de ralentissement et de synchronisation des oscillations constitutives.
- Les moniteurs dérivés du signal EEG, fournissent un ou plusieurs chiffres issus d'un calcul automatisé sur l'EEG. Les algorithmes de calculs quantifient le ralentissement et la régularisation du signal, qui sont considérés comme des signes d'endormissement.
- Ces moniteurs ne sont donc pas ou peu sensibles aux produits anesthésiques qui n'induisent pas ou peu de ralentissement EEG (kétamine, protoxyde d'azote, morphiniques ...)
- Ces moniteurs renseignent sur les effets corticaux des produits anesthésiques, mais les effets sous-corticaux (mémorisation implicite et nociception) sont peu évalués.
- Le monitoring peropératoire de la nociception repose essentiellement jusqu'à maintenant sur la quantification de la réponse autonome au stress nociceptif.
- Cette réponse autonome peut être évaluée par la mesure de l'activité sympathique périphérique par l'intermédiaire des variations de conductance cutanée, ou encore par l'intermédiaire des modifications de l'intervalle RR et de l'amplitude l'onde de pouls.

- L'analyse de la variabilité de fréquence cardiaque (FC) permet également une évaluation non invasive de l'activité autonome à destinée cardiaque. La quantification automatisée des oscillations respiratoires de FC, reflet de l'activité vagale cardiaque, pourrait permettre d'évaluer la balance nociception/analgesie sous anesthésie.
- La pupillométrie permet de quantifier le réflexe de dilatation pupillaire à la douleur qui persiste sous anesthésie, et est inhibé de façon dose dépendante par les morphiniques. L'amplitude de ce réflexe semble proportionnelle à l'intensité du stimulus nociceptif.

POURQUOI ÉVALUER LA PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE

La finalité de l'anesthésie est de permettre la réalisation d'un acte le plus souvent agressif, dans un but thérapeutique ou diagnostique. Par extension l'anesthésie doit non seulement autoriser la réalisation technique de l'acte, mais également permettre au sujet qui subit cet acte de vivre cette expérience le mieux possible, c'est-à-dire au mieux, sans aucune trace désagréable consciente et non consciente.

Le caractère intrinsèquement non thérapeutique de l'anesthésie, suggère que celle-ci ne devrait pas induire d'effet délétère propre. La détermination des doses de produits anesthésiques nécessaires pour obtenir les effets souhaités repose initialement sur des éléments théoriques résultants d'études pharmacodynamiques (MAC, ED50), puis sur des signes cliniques liés aux effets (en général délétères) des produits ; ces derniers permettent théoriquement d'adapter les doses en fonction de chaque patient (*feed back* clinique négatif). Cependant la grande variabilité interindividuelle des besoins en produits anesthésiques associée à la faible valeur prédictive des signes cliniques rend en pratique, très difficile une évaluation fiable et discriminante du niveau d'anesthésie.

Les publications récentes qui mettent en évidence des effets délétères de certains agents anesthésiques généraux chez le jeune animal, incitent à s'interroger sur les effets chez le jeune enfant¹. Dans ce cadre, la problématique devient alors d'éviter l'anesthésie trop profonde relativement fréquente chez l'enfant compte tenu de la bonne tolérance cardiovasculaire des agents anesthésiques récemment commercialisés (propofol sévoflurane) ; néanmoins cet allègement de l'anesthésie ne doit pas se faire à l'aveugle compte tenu des risques de mémorisation clairement identifiés chez l'enfant² comme chez l'adulte et de la morbidité liée aux réactions motrices et respiratoires en cas d'analgesie insuffisante. Ces contraintes opposées

et difficiles à satisfaire ont motivé la recherche de paramètres utilisables en routine et permettant d'évaluer de façon correcte la profondeur ou niveau d'anesthésie.

Les principales propriétés requises pour que de tels paramètres soient utilisables, sont d'une part une relation relativement proportionnelle (et non de type on/off) avec la concentration et donc théoriquement l'effet clinique des produits anesthésiques et d'autre part une facilité de recueil et d'utilisation.

La pertinence ou l'utilité d'un tel procédé de monitoring, repose sur sa capacité à diminuer la morbidité liée à l'anesthésie. Dans le contexte du monitoring de la profondeur d'anesthésie, cette morbidité est représentée par les conséquences potentiellement délétères soit d'une insuffisance de la composante hypnotique (risques de mémorisation peropératoire) ou de la composante analgésique (mouvement, laryngospasme, réponses neurovégétatives et mémorisation) soit d'un surdosage en agents anesthésiques, que cela concerne les hypnotiques dont l'innocuité est actuellement remise en cause notamment sur le cerveau en développement et le cerveau vieillissant, ou les morphiniques compte tenu des processus d'hyperalgésie induite.

L'anesthésie : des effets corticaux et des effets sous-corticaux

De façon schématique on peut représenter l'anesthésie comme la conjonction de deux composantes, à la fois en terme d'objectifs anesthésiques et d'effets pharmacologiques :

- Une composante hypnotique, qui permet au sujet de dormir sans avoir conscience, ni mémoriser ce qu'il vit pendant l'intervention, cette composante hypnotique est principalement modulée pharmacologiquement par les produits hypnotiques intraveineux (barbituriques, benzodiazépines, propofol etomidate) ou inhalés (agents halogénés). Ces produits, présentant des effets GABA agonistes, induisent un ralentissement de l'activité neuronale par l'intermédiaire des récepteurs GABA_A, au niveau **cortical** et sous-cortical (notamment le thalamus). La conscience, ou plutôt les consciences, conscience de soi, conscience de l'environnement et mémorisation de l'interaction, est un processus complexe encore sujet de discussion à l'heure actuelle. Parmi les hypothèses expliquant la perte de conscience secondaire à l'anesthésie, on peut citer l'inhibition des réseaux cortico-corticaux (antéro-postérieurs) ou encore l'inhibition de la boucle thalamo-cortical. D'une façon synthétique et probablement simpliste on peut penser que la conscience nécessite une intégrité corticale.

- Une composante analgésique, qui idéalement bloque la transmission des stimuli nociceptifs périphériques aux structures d'intégration cérébrale (essentiellement sous corticales), empêchant les réponses motrices ou neurovégétatives et l'éventuelle trace mnésique ; cette composante analgésique est principalement modulée pharmacologiquement par les morphiniques. Ces derniers, dont les effets sont essentiellement sous-corticaux et médullaires ont peu d'effets sur l'activité neuronale corticale.

Si cette schématisation permet de simplifier notre compréhension, il faut savoir qu'il existe néanmoins des interactions complexes entre ces deux composantes, qui s'expriment tout particulièrement dans l'anesthésie dite équilibrée.

Ainsi, les produits hypnotiques utilisés à fortes doses présentent des effets sous-corticaux et médullaires qui miment ceux des analgésiques ; et par ailleurs les morphiniques présentent également des effets proches de ceux des hypnotiques en terme clinique de sédation. Enfin une composante analgésique absente ou insuffisante peut permettre la transmission d'un stimulus nociceptif aux structures sous-corticales (formation réticulaire, thalamus) et induire une réaction d'éveil cortical en cas de composante hypnotique insuffisante dans ce contexte.

À part, les agents anesthésiques tels que la kétamine, le protoxyde d'azote et le Xenon qui présentent des effets essentiellement antagonistes des récepteurs NMDA, inhibiteurs des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine et interagissant avec les récepteurs opioïdes. Ces produits se caractérisent par des effets sous-corticaux et corticaux différents des hypnotiques classiques (sans ralentissement de l'activité neuronale corticale), se traduisant cliniquement par une conscience conservée ou simplement modifiée associée à une analgésie et une amnésie de degré variable.

La mémorisation : du conscient et du non-conscient

Parmi les processus potentiellement impliqués dans la mémorisation peropératoire, on distingue classiquement :

- la mémorisation explicite, celle dont le sujet a conscience, et qu'il peut rapporter verbalement. Ce type de mémorisation, illustré par l' « awareness syndrom » et nécessitant un traitement **cortical**, est observé dans des conditions où la composante hypnotique est insuffisante (césarienne, instabilité hémodynamique ou utilisation de curares). Ces épisodes de mémorisation explicite, facilement dépistables par un

interrogatoire simple, semblent évitables lorsque l'inhibition corticale pharmacologique est suffisante.

- la mémorisation implicite qui se caractérise par une trace mnésique non consciente à l'origine de modifications comportementales. Elle est impliquée dans les processus d'apprentissage mais est également responsable de certains conditionnements émotionnels (association non consciente d'une émotion et d'une situation) influant sur le comportement. Cette mémorisation implicite dont le traitement complexe est essentiellement sous-cortical semble possible sous anesthésie générale malgré une composante hypnotique jugée satisfaisante. Son évaluation reste difficile en pratique clinique, et fait appel à des tests sophistiqués de reconnaissance auditive.

Il faut signaler par ailleurs, que d'une façon générale, les conditions d'hyperadrénergisme (stress, douleurs, etc), fréquemment rencontrées dans les circonstances anesthésiques, majorent les processus de mémorisation.

LE SIGNAL EEG : UNE FENÊTRE SUR L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE CORTICALE³.

Généralités

Le signal EEG est actuellement l'élément central de l'évaluation de la profondeur d'anesthésie, ou plus précisément du niveau de sommeil hypnotique. Cette place essentielle s'explique d'une part par sa facilité de recueil non invasif et d'autre part par le fait que les principaux agents hypnotiques entraînent de modifications caractéristiques et dose dépendantes de ce signal.

Le signal EEG est la représentation d'une activité électrique (celle du cortex) en fonction du temps. Le tracé résulte de la sommation des activités excitatrices et inhibitrices post synaptiques, alors que la transmission axonale n'intervient que très peu. Les différences de potentiel enregistrées proviennent particulièrement des cellules pyramidales dont les longues dendrites ont une orientation perpendiculaire à la surface corticale. Cette géométrie particulière permet la sommation de millions de différences de potentiels. Ainsi, lorsque le cortex est quiescent, les cellules pyramidales sont synchronisées et l'onde recueillie est large et lente. Inversement, lors de la stimulation corticale, les cellules sont désynchronisées et le signal est constitué d'ondes rapides et de faible amplitude.

L'amplitude de ce signal électrique est d'environ 10 à 100 microV (100 fois plus faible que celle de l'électrocardiogramme).

Analyse du tracé EEG⁴

Ce tracé peut être analysé de façon dite visuelle, c'est à dire descriptive sans utilisation d'outils mathématique. L'EEG est un mélange complexe d'oscillations de différente fréquence (calculée à partir de la durée de l'onde et exprimée en hertz (Hz) : nombre d'oscillations par seconde). Historiquement la première analyse du tracé EEG consistait à décrire les principales oscillations en termes d'amplitude, de forme et de durée. Le premier rythme décrit a été nommé alpha (α): il correspond au tracé de base d'un sujet éveillé yeux fermés et sa fréquence est comprise entre 8 et 13 Hz. Les autres rythmes delta (δ) (0-4Hz), thêta (θ) (4-8Hz) et bêta (β) (13-30Hz) ont été définis ultérieurement.

La possibilité de transformer du signal analogique en version digitale associée au développement des outils informatisés a permis des analyses plus sophistiquées à la fois dans le domaine temporel et fréquentiel⁵.

L'Analyse dans le domaine temporel permet de calculer, l'amplitude moyenne du signal, la fréquence moyenne du signal, le *burst suppression ratio* (BSR), qui représente la proportion de temps où le tracé est plat.

L'Analyse dans le domaine fréquentiel ou analyse spectrale (figure 1) est dérivée de la décomposition de la lumière à travers un prisme. Elle repose sur un procédé mathématique appelée *Transformée Rapide de Fourier (FFT)* qui permet de transformer un signal complexe en une somme de sinusoïdes simples de fréquences et de voltages définis. Le résultat de cette FFT est un spectre avec en abscisse une échelle de fréquences en Hz sur laquelle se répartit la puissance spectrale de chacune des oscillations constitutives (reflet du nombre et de l'amplitude de chaque oscillation). Différents paramètres numériques simples peuvent ainsi être déduits de l'analyse spectrale du signal EEG: *la puissance spectrale totale*, en μV^2 , qui est un indice de variabilité globale du signal ; *la puissance spectrale des 4 bandes de fréquences* selon la définition des neurophysiologistes (δ , θ , α , β) comme précédemment décrit. La puissance spectrale des différentes bandes est le plus souvent exprimée en % de la puissance spectrale totale, ce qui permet de juger de la contribution relative de chaque bande (ou répartition des oscillations) dans la variabilité globale du signal. On peut également déterminer *la F95* qui correspond à la fréquence en dessous de laquelle est comprise 95% de la puissance spectrale totale du tracé EEG, *la fréquence médiane ou F50*, fréquence en dessous de laquelle se trouve 50% de la puissance totale. L'intérêt de ces paramètres numériques est de pouvoir effectuer des comparaisons statistiques entre différents tracés EEG.

Principales caractéristiques de l'EEG normal

Chez le sujet éveillé, la fréquence de base est le rythme beta (>13Hz). Avec la fermeture des yeux, le tracé s'enrichit immédiatement de rythme alpha (8 à 13 Hz) avec une amplitude légèrement plus haute. *Lors du sommeil physiologique*: l'approfondissement progressif du sommeil s'accompagne d'une diminution des fréquences des oscillations associée à une augmentation de l'amplitude globale. Il apparaît également des pointes de sommeil («sleep spindles»). En analyse informatisée, cela se traduit par une diminution de la F95, de la F50 et par une augmentation de la puissance totale, essentiellement liée à une augmentation des puissances delta et theta (ondes lentes). Au stade du sommeil paradoxal (phase de rêve), des signes de réveil apparaissent avec une diminution de l'amplitude, une activation de l'EEG et des artefacts liés aux mouvements oculaires rapides. Différents facteurs sont responsables d'un ralentissement de l'EEG. À titre d'exemple, on peut citer l'hypocapnie, l'hyponatrémie, l'hypocalcémie, l'hypothyroïdie, l'hypothermie, l'hypoxie et l'hypoglycémie. La circulation extracorporelle modifie également ce signal.

Les particularités pédiatriques du tracé EEG (figure 2) reflètent les processus de maturation cérébrale et notamment celui de la myélinisation neuronale⁶.

À l'éveil, un certain nombre de paramètres EEG évoluent ainsi de façon sensible de la naissance à l'adolescence. De façon synthétique le nouveau-né présente un tracé riche en oscillations lentes, la fréquence dominante du tracé augmente progressivement avec l'âge alors que l'amplitude des oscillations diminue. Cette maturation particulièrement marquée dans la première année de vie, conduit à un tracé de type adulte à l'adolescence. Le classique rythme α (8-13 /s) inhibé par les stimulations visuelles et prédominant dans les aires postérieures voit sa fréquence augmentée avec l'âge : 6/s à 12 mois, 8/s à 3 ans, et 10/sec à 10 ans. Par ailleurs, son amplitude diminue lorsque sa fréquence s'accélère. Les oscillations lentes de type θ (4-7/s), sont plus fréquemment observées chez l'enfant que chez l'adulte notamment dans les aires postérieures.

Lors du sommeil physiologique, là encore les différences de profils EEG traduisent une organisation différente du sommeil chez l'enfant par rapport à l'adulte. Chez le jeune enfant, l'endormissement se caractérise par l'apparition d'oscillations θ régulières et amples (activité θ hypnagogique de la 3^e année de vie) ; au-delà de 6 ans, cette hyperactivité θ disparaît et l'endormissement se caractérise par une prédominance d'oscillations lentes (δ et θ) avec une surcharge rapide de type α dont l'importance augmente avec l'âge. Lors du passage en sommeil

profond, le rythme θ observé chez le jeune enfant est remplacé par des oscillations plus lentes, plus amples et plus irrégulières (δ 0.75-2 :s); chez l'enfant plus grand apparaissent progressivement les éléments rapides tels que les spindles (autour de 14/s) classiquement retrouvés chez l'adulte. Ces éléments rapides disparaissent en sommeil très profond. La désynchronisation ainsi que les rythmes rapides caractéristiques du sommeil paradoxal apparaissent également progressivement avec l'âge pour atteindre à l'adolescence, des proportions comparables à celles observées chez l'adulte.

Effets des agents anesthésiques sur l'EEG:

Les effets EEG des agents anesthésiques GABAergiques sont proches de ceux observés lors du sommeil physiologique, exceptés ceux observés en anesthésie profonde (burst-suppression ou tracé isoélectrique) (**figure 3**).

Aux doses infra anesthésiques c'est à dire au stade précoce de la sédation, les hypnotiques intraveineux et inhalés induisent une activation des fréquences rapides (essentiellement β).

Aux doses anesthésiques, on observe une augmentation de l'amplitude du signal et une diminution des fréquences d'oscillation. Les oscillations rapides (α et β) diminuent au profit des oscillations lentes (θ et δ). Ceci se traduit par une augmentation de la puissance spectrale totale qui dépend essentiellement de l'amplitude des oscillations, associée à un décalage vers la gauche (fréquences lentes) sur le spectre de la F50 et de la F95.

Aux doses supra anesthésiques, ou plutôt en anesthésie très profonde, la plupart des produits hypnotiques induisent une inhibition subtotale de l'activité électrique EEG. Celle-ci se traduit par un tracé quasi-isoélectrique au sein duquel apparaissent de courtes salves d'activité lente (Burst Suppression) puis si l'anesthésie s'approfondit encore ces salves disparaissent ne laissant qu'un tracé isoélectrique (EEG plat). On peut souligner que seuls les hypnotiques provoquent les trois types de modification (activation des fréquences rapides, ralentissement, burst suppression).

Les myorelaxants n'entraînent pas de modifications propres de l'EEG, même si leur administration peut se traduire par la disparition d'oscillations artéfactant la décomposition spectrale de l'EEG par des composants situés au-delà de 20 Hz.

Les morphiniques à hautes doses peuvent entraîner un ralentissement avec des ondes de grandes amplitudes sans burst suppression. Ces modifications ne sont observées que pour des concentrations très élevées alors qu'aux concentrations habituellement utilisées dans l'anesthésie balancée, ces produits n'entraînent pas de modification notable du tracé EEG. Ceci

implique que tous les procédés de monitoring basés sur l'analyse et la quantification du signal cortical de l'EEG sont insensibles aux morphiniques. La conséquence directe de ce défaut de sensibilité est le caractère faiblement prédictif de la réponse à la douleur des procédés de monitoring basés sur l'analyse de l'EEG, dans le cadre de l'anesthésie balancée (hypnotiques et morphiniques).

EEG et anesthésie chez l'enfant

Les études décrivant les tracés EEG de l'enfant anesthésié sont rares, et concernent quasi exclusivement l'étude des phénomènes épileptoïdes paroxystiques. Malgré cette pauvreté bibliographique, on peut avancer que chez l'enfant de plus de 1 an, il semble que l'action des agents anesthésiques sur l'EEG soit comparable quel que soit l'âge, même si ce dernier facteur modifie sensiblement la concentration d'anesthésique nécessaire à l'obtention d'un effet donné. Dans ce sens, l'évolution des tracés EEG lors de l'administration de propofol chez l'enfant de 3 à 10 ans illustre les différents profils précédemment décrits chez l'adulte. Dans ce contexte, les principaux paramètres spectraux (F50, F95 et δ ratio) sont corrélés aux concentrations plasmatiques de propofol administré en perfusion continue. Par ailleurs, chez l'enfant anesthésié au sévoflurane ou à l'halothane, on retrouve également les différents profils décrits chez l'adulte⁷. Enfin il est intéressant de noter que comparé à l'adulte, l'enfant (âgé de 4 à 12 ans) présente en période contrôle (avant anesthésie) une puissance spectrale EEG plus élevée (liée à une amplitude des oscillations plus importante), avec néanmoins une répartition des oscillations comparable. Ces constatations persistent sous anesthésie.

Les études récentes de l'équipe de Brown, suggèrent que les effets EEG du sévoflurane chez l'enfant de moins de 1 an diffèrent de ceux observés chez les enfants plus âgés. Ainsi les oscillations alpha observées chez les enfants et les adultes anesthésiés au sévoflurane semblent absentes chez les nourrissons⁸.

En résumé, au-delà de 1 an, le signal EEG varie de façon dose dépendante avec les doses de produit hypnotique administrées ; néanmoins l'utilisation des paramètres calculés à partir de l'EEG dit « brut », reste décevante en pratique clinique. Cette faiblesse est liée d'une part à certaines modulations des effets EEG en fonction des agents (halogénés versus hypnotiques intraveineux par exemple) et d'autre part à la difficulté d'utilisation des appareils de monitoring basés sur l'analyse du signal brut de l'EEG.

Ces difficultés ont conduit à la mise au point de moniteurs basés sur l'EEG, mais dont les performances ont été améliorées par l'utilisation d'algorithmes de calculs intégrant plusieurs

paramètres le plus souvent issus de l'analyse spectrale du signal brut. Parmi ceux-ci, l'index bispectral (BIS, Covidien) et l'entropie spectrale (Entropy, GE) sont les principaux expérimentés chez l'enfant

Les moniteurs de profondeur d'anesthésie : des outils dérivés de l'EEG...

Le BIS™ est le moniteur de profondeur d'anesthésie le plus utilisé actuellement chez l'enfant comme chez l'adulte. Il fournit un chiffre unique de 0 (anesthésie très profonde) à 100 (éveil).

Le BIS est un moniteur basé sur un algorithme de calcul conçu à partir des paramètres de l'EEG frontal⁴. Cet algorithme de calcul, secret dans ses détails, a été validé statistiquement par des corrélations entre des échelles cliniques de sédation et des concentrations (plasmatiques ou alvéolaires) d'agents hypnotiques intraveineux ou halogénés issues d'une base de données incluant actuellement environs 10 000 patients adultes.

À l'origine du calcul de l'index bispectral, l'analyse spectrale (qui permet le calcul du bêta ratio), l'analyse bispectrale qui grossièrement estime le degré de synchronisation des oscillations entre elles, et l'analyse temporelle avec la mesure des périodes de tracé plat ou presque plat. Par ailleurs la version XP (et les suivantes) du BIS, recueille le signal EMG, et le soustrait en partie du signal EEG sur lequel sont réalisés les calculs.

La mesure de l'entropie spectrale est basée sur un algorithme rendu public qui estime la prédictibilité et la régularité du signal⁹. Le moniteur de l'entropie fournit deux mesures numériques qui diffèrent par l'intervalle de fréquence dans lequel elles sont calculées :

- La State Entropy ou SE dont la valeur varie de 0 (EEG plat) à 91 (éveil) est calculée sur un intervalle de fréquences de 0.5 à 32 Hz et reflète les oscillations classiques de l'EEG.
- La Response Entropy ou RE calculée sur un intervalle de fréquences de 0.5 à 47 Hz, c'est à dire au-delà de la fréquence de l'EEG de manière, théoriquement, à inclure la bande de fréquences correspondant à l'EMG et aux contractions musculaires infracliniques.

L'interprétation des valeurs fournies par le BIS, l'entropie ou les autres moniteurs dérivés de l'EEG, implique donc la connaissance d'une part du mode de calcul des valeurs numériques et d'autre part des effets EEG de chaque produit utilisé. Ainsi à titre d'exemple: le BIS et les autres moniteurs basés sur l'EEG ne renseignent pas (ou peu) sur la composante analgésique de l'anesthésie car les morphiniques aux doses usuelles ont peu d'effets EEG ; le BIS et les autres moniteurs basés sur l'EEG sont peu sensibles à la kétamine ou au N2O car ces produits ne ralentissent pas l'EEG ; le BIS, et les autres indices issus de l'EEG sont plus élevés sous

halothane qu'avec les autres halogénés à doses équipotents (en MAC) car le tracé EEG est plus riche en oscillations rapides sous halothane ; le BIS et les autres indices baissent avec la diminution du métabolisme cérébral (hypothermie, hypoperfusion...) car l'EEG se ralentit, etc..

L'INDICE BISPECTRAL ...UTILE ...UN PEU, BEAUCOUP, PAS DU TOUT.

Le BIS en pratique

Le Bis est de loin le moniteur le plus étudié chez l'enfant.

Les données issues de la littérature pédiatrique suggèrent que le BIS est comme chez l'adulte corrélé à la composante hypnotique de l'anesthésie. Dans ce sens, les valeurs de BIS relevées chez les enfants anesthésiés au sévoflurane sont inversement proportionnelles aux fractions expirées de sévoflurane de 0 à 3%, de niveaux moyens comparables à ceux observés chez l'adulte et mieux corrélés que les variations tensionnelles ou de fréquence cardiaque^{10,11}. Comme chez l'adulte, l'asservissement de l'anesthésie au BIS (entre 40 et 60), conduit à une consommation moindre de produit et à un réveil plus rapide, mais ces résultats ne sont significatifs que chez l'enfant de plus de trois ans¹². Par ailleurs, l'utilisation du BIS est proposée pour anticiper les réveils peropératoires dans la chirurgie rachidienne ainsi que pour affiner l'évaluation de la profondeur d'anesthésie en chirurgie cardiaque lors du réchauffement post CEC^{13,14}. Concernant l'utilisation du masque laryngé, le monitoring de la profondeur d'anesthésie par le BIS ne diminue pas l'incidence des complications lors de sa mise en place¹⁵, par contre l'ablation du masque laryngé guidée par le BIS (autour de 60) est associée à une réduction des complications respiratoires par rapport à un BIS plus élevé¹⁶. Enfin le BIS pourrait permettre de monitorer la sédation chez des enfants curarisés en ventilation mécanique dans le contexte de la réanimation¹⁷.

Dans le domaine de l'anesthésie intraveineuse, le BIS présente un intérêt particulier chez l'enfant. En effet chez ce dernier, les particularités physiologiques conduisent à une augmentation du volume de distribution du propofol associée à une augmentation des clairances de ce produit. Ces modifications dont l'importance évolue avec l'âge, influent fortement sur le profil pharmacocinétique du propofol. Même si les modèles pharmacocinétiques du propofol sont assez nombreux dans la littérature, leur fiabilité en termes de prédictibilité des concentrations de propofol apparaît assez faible¹⁸.

Relation BIS-Fe de sévoflurane

Lorsque l'on s'intéresse plus particulièrement à la relation Fe de sévoflurane –BIS explorée

dans un intervalle large de Fe (de 0 à 5%), on peut observer une relation de type régression binomiale avec une remontée paradoxale des valeurs de BIS à 4 et 5 % de Fe (**figure 4**). Ce phénomène est lié à la présence de signes épileptoïdes au sein du tracé EEG, qui sont interprétées par le BIS comme des oscillations rapides synonymes d'allègement de l'anesthésie. L'utilité du BIS, concernant la détection des signes épileptoïdes majeurs si elle reste à démontrer en terme de seuil et de valeur prédictive, est néanmoins d'ores et déjà évidente non seulement en permettant la visualisant *on line* du tracé EEG mais également en terme d'alarme devant une valeur paradoxalement élevée de BIS à Fe de sévoflurane élevée. Par ailleurs, il existe, lors de la phase d'induction au sévoflurane, une relation là encore paradoxale entre les critères cliniques d'évaluation de la profondeur d'anesthésie et les paramètres EEG ou le BIS¹⁹; ainsi, en fin d'induction au stade des pupilles centrées les oscillations EEG sont plus rapides et le BIS est plus élevé qu'en milieu d'induction où le ralentissement de l'EEG est maximum et la valeur BIS est minimale.

Ces profils de BIS décrits sous sévoflurane, et différant notablement des profils observés sous propofol en conditions stationnaires ou lors de l'induction, traduisent les différences importantes d'effets EEG entre les deux hypnotiques les plus souvent utilisés chez l'enfant.

Relation BIS- concentrations de propofol

Chez l'enfant comme chez l'adulte, anesthésié au propofol en mode AIVOC, le BIS est étroitement corrélé aux concentrations, qu'elles soient estimées par les modèles pharmacocinétiques ou mesurée dans le sang²⁰. Cette corrélation est donc intéressante dans le contexte de l'anesthésie intraveineuse totale au propofol chez l'enfant, compte tenu de la faible prédictibilité des principaux modèles PK chez l'enfant : ainsi le BIS offre un feed back pharmacodynamique particulièrement utile, que le propofol soit administré en débit massique ou en mode AIVOC²¹.

Le BIS 50

Chez l'enfant de plus d'un an, anesthésié au sévoflurane, la Fe de sévoflurane à BIS50 (Fe_{BIS50}) diminue quand l'âge augmente^{10,22}. Cette relation inverse de la Fe_{BIS50} avec l'âge est dissociée de la relation entre l'âge et la MAC du sévoflurane, qui théoriquement ne varie pas de 6 mois à 12 ans²³. Cette dissociation est liée à la nature même du paramètre de la MAC, basé sur une réponse motrice reflet des effets inhibiteurs sous-corticaux (surtout médullaire) alors que le BIS ne renseigne que sur les effets corticaux (hypnotique) du produit. Dans le même sens, pour une 1 MAC de sévoflurane la valeur du BIS est d'autant plus élevée que l'enfant est jeune²⁴, ceci

suggère que la MAC n'est pas un bon reflet de la puissance hypnotique d'un agent halogéné. Une dépendance liée aux spécificités de l'EEG de l'enfant (non intégrée dans le BIS) est peu probable, car ces spécificités conduiraient à un effet inverse (EEG d'autant plus lent, et BIS d'autant plus bas, que l'enfant est jeune).

Cet effet de l'âge sur la pharmacodynamie corticale, précédemment décrit pour le sévoflurane est également retrouvées sous propofol : pour atteindre un effet EEG donné, par exemple celui correspondant à un BIS égal à 50 (BIS50), la concentration de propofol nécessaire est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte²⁵ chez qui d'ailleurs elle décroît avec l'âge.

Le BIS chez le nourrisson...

Chez le nourrisson la concentration expirée de sévoflurane correspondant à un BIS de 50 est plus élevée que chez l'enfant de plus de deux ans (1,55 % vs 1,25 %) et l'évolution du BIS au réveil plutôt de type "on –off" que de type progressif comme chez l'adulte et l'enfant plus grand²⁶. L'anesthésie caudale est associée à une diminution du BIS chez l'enfant de plus de 2 ans maintenu à une concentration de 1,5% de sévoflurane, alors que cet effet n'est pas observé chez le nourrisson²⁷. Autre particularité du nourrisson, les différences de BIS observées entre le sévoflurane et l'halothane à concentrations équivalentes chez l'enfant de plus de 2 ans, ne sont pas notées chez l'enfant plus jeune²⁸. Au total, à l'heure actuelle l'utilisation du BIS chez l'enfant de plus de 2 ans, semble présenter les mêmes intérêts que chez l'adulte en terme de contrôle de la profondeur d'anesthésie. Néanmoins chez l'enfant de moins de 2 ans, il est nécessaire de poursuivre les études cliniques afin de préciser les relations de dépendance entre l'âge et la valeur du BIS pour une concentration donnée d'hypnotique.

Ces études chez le jeune enfant sont d'autant plus importantes que cette population pourrait être particulièrement vulnérable aux éventuels effets toxiques des anesthésiques généraux, extrapolés des études animales. La réflexion sur nos pratiques peut être nourrie par une étude observationnelle récente qui retrouve des épisodes de burst suppression chez plus de 50% des enfants de moins de deux ans anesthésiés en pratique quotidienne, avec chez les nouveau-nés des épisodes tout particulièrement fréquents et prolongés²⁹. On peut rappeler qu'en dessous de 30, le chiffre du BIS est inversement proportionnel au taux de burst suppression (*suppression ratio*) ; un chiffre de BIS<30, correspond à un taux minimum de tracé plat de 30%.

On peut donc s'interroger sur la pertinence des valeurs de BIS < 30 et/ou des taux de Burst Suppression > 0 qui pourraient être considérés comme un surdosage potentiellement générateur d'un risque de toxicité chez l'enfant de moins de 2 ans, bien qu'aucune donnée clinique n'ait à ce jour clairement établi ces effets délétères.

Cortical, sous-cortical et effet de l'âge...

La relation entre les effets corticaux et sous corticaux du sévoflurane pourrait varier avec l'âge : comparé à l'enfant de plus d'un an, le nourrisson de moins de 6 mois présente un BIS 50 plus faible alors que la MAC est plus élevée²²; dans le même sens, chez les enfants prépubères, l'inhibition du réflexe de dilatation pupillaire à la douleur (effet sous-cortical) est obtenue avec une Fe de sévoflurane de 5% associée à une inhibition corticale massive (BIS<10) alors que chez les enfants post pubères, l'inhibition du même reflexe pupillaire apparait plutôt pour des Fe de sevo autour de 3,5 % associées à des valeurs de BIS >30³⁰. Ces résultats suggèrent sur le plan pharmacodynamique une moindre sensibilité du sous cortex par rapport au cortex chez les jeunes enfants anesthésiés comparés aux adultes. Cette hypothèse, si elle se vérifiait pourrait témoigner d'une vulnérabilité particulière des jeunes enfants en terme de stress nociceptif et de mémorisation implicite. Elle suggérerait également la nécessité d'associer plus volontiers des analgésiques chez les petites pour un même niveau de BIS.

Valeur prédictive des paramètres issus de l'EEG pour la réponse à un stimulus nociceptif

La capacité du BIS à prédire la réponse (en général motrice) à un stimulus douloureux sous hypnotique seul dépend du profil de la relation entre cet hypnotique et le BIS. Ainsi, si la concentration explorée se situe dans une portion horizontale de la relation (i.e. pour des valeurs de BIS basses et variant peu même si la concentration augmente), la valeur prédictive sera forcément faible, alors que dans une portion dont la pente est plus forte la puissance prédictive sera meilleure. Ceci explique pourquoi la valeur prédictive du BIS est meilleure d'une part sous propofol que sous sévoflurane et d'autre part à faible concentration de sévoflurane qu'à concentration élevée. Par ailleurs, le caractère moteur de la réponse observée, fait intervenir des effets sous-corticaux et en particulier médullaires de chacun des hypnotiques, et la relation entre les effets corticaux de type hypnotiques et ces effets sous-corticaux et médullaires varient selon les produits (effets médullaires plus marqués pour le sévoflurane que pour le propofol)³¹ Sous anesthésie balancée, le BIS, chez l'enfant comme chez l'adulte, ne permet pas de prédire la réponse à un stimulus nociceptif, car cette réponse dépend en grande partie de la concentration de morphinique associée à l'hypnotique et que les morphiniques ont peu d'effets sur l'EEG. Par ailleurs, si la réactivité du BIS lors un stimulus nociceptif témoigne d'une composante analgésique et probablement aussi hypnotique insuffisantes, l'absence de variation du BIS ne permet pas de conclure à une analgésie suffisante. En effet, chez des enfants anesthésiés recevant du sévoflurane (Fe 2,5% en O₂-N₂O, 50-50), en conditions stationnaires,

une incision cutanée entraîne chez tous les sujets une dilatation pupillaire réflexe, réflexe sous-cortical déclenché par un stimulus nociceptif suggérant une analgésie insuffisante alors qu'on n'observe pas de variation significative du BIS³².

Ces effets dissociés ont été démontrés de façon élégante par l'étude de Velly basée sur des enregistrements parallèles corticaux et sous corticaux (thalamiques) réalisés chez des sujets anesthésiés au propofol ou au sévoflurane : les auteurs montrent d'une part que l'inhibition corticale précède l'inhibition sous corticale et d'autre part que seuls les paramètres issus de l'EEG (cortical) permettent de prédire la perte de conscience, et à l'inverse que seuls les paramètres issus de l'enregistrement sous-cortical permettent de prédire la réponse à la laryngoscopie³³.

LE MONITORAGE DE LA NOCICEPTION EN BREF³⁴ ...

La stimulation nociceptive est initiée par des récepteurs périphériques, et suit un circuit ascendant qui comprend plusieurs étages : la moelle épinière, le tronc cérébral, le diencephale, et enfin le cortex. A chacune de ces étapes, le message nociceptif engendre des réactions physiologiques. In vivo, chez l'homme, il est très difficile d'observer directement cet influx nociceptif. Les techniques de monitoring s'appuient plutôt sur l'évaluation des réponses physiologiques provoquées par le stimulus, à chacune des étapes de son parcours. Il faut cependant bien comprendre que l'existence d'une réaction ne signifie pas obligatoirement la présence concomitante d'une perception cognitive qui dépend de l'intégrité corticale.

Parmi les systèmes de monitoring de la nociception actuellement commercialisés, les plus étudiés sont les suivants :

Surgical Plethysmographic index (SPI), anciennement Surgical Stress Index (SSI)

En 2007, le département de R&D de Datex-Ohmeda a proposé d'utiliser la variabilité d'amplitude de l'onde de pouls pour monitorer l'analgésie sous anesthésie générale. Le SSI «Surgical Stress Index» intègre deux paramètres : PPGA (amplitude de l'onde de pouls) et HBI (Heart Beat Interval : variabilité de l'intervalle RR c'est-à-dire de la fréquence cardiaque). L'étude initiale de Huiku³⁵ montrait une élévation du SSI à la laryngoscopie, puis à l'incision cutanée. Des concentrations croissantes de rémifentanil (1, 3 et 5 ng/ml) diminuaient le SSI à tous les temps de l'anesthésie et de la chirurgie. Par la suite, chez des patients ASA I recevant un stimulus douloureux standardisé, sous propofol-rémifentanil à différents plateaux de concentrations, le SSI était le paramètre le mieux corrélé à la concentration de rémifentanil, par rapport à l'entropie, la fréquence cardiaque, et l'amplitude de l'onde de pouls (PPGA). En

revanche, le SSI n'était pas corrélé à la concentration de propofol. Plus récemment, des résultats identiques ont été retrouvés par l'équipe de Gruenewald lors d'une anesthésie au sévoflurane. Le SSI était bien corrélé à la concentration de rémifentanyl, avant et pendant une stimulation douloureuse standardisée³⁶. Chez l'enfant de plus de 4 ans, lors de stimulations douloureuses standardisées sous sévoflurane, avec objectif d'entropie à 50, le SSI s'élevait de façon significative³⁷. Chez l'enfant anesthésié au sévoflurane pour amygdalectomie, l'utilisation du SPI pour guider l'analgésie (fentanyl) permettait de réduire la consommation peropératoire du morphinique ; néanmoins la pertinence de cette réduction peut être discutée, car elle était associée en SSPI, à une majoration de la douleur et à des épisodes d'agitation³⁸.

Aucune étude n'a à ce jour étudié le SSI chez le nouveau-né ou le nourrisson.

Les limites techniques à l'utilisation de ce dispositif sont essentiellement les conditions d'activation adrénergique non liée à la douleur, telles que l'hypovolémie, l'hypothermie, et l'utilisation de médicaments interférant avec le système nerveux cardio-vasculaire.

Conductance cutanée

Les glandes sudorales situées sur la paume des mains et la plante des pieds sont exclusivement innervées par le système nerveux sympathique. A chaque activation sympathique, les glandes se remplissent de sueur, qui s'évapore ensuite rapidement à la surface de la peau, dont la conductance augmente. Le délai entre la stimulation sympathique et l'augmentation de la conductance est de l'ordre d'une seconde.

Chaque décharge sympathique entraîne ainsi un pic de conductance, dont l'amplitude est liée à l'intensité du stimulus. Les paramètres calculés sont les suivants³⁹:

- ASCF (Amplitude of Skin Conductance Fluctuations) : l'amplitude des pics qui est corrélée à l'intensité de la stimulation.
- SCL (Skin Conductance Level): le niveau moyen de la conductance qui reflète le tonus sympathique hors de toute stimulation.
- NFSC (Number of Fluctuations of Skin Conductance) : paramètre qui découle des deux précédents qui permettent de quantifier le niveau d'activation sympathique sous anesthésie, lors de l'intubation, l'augmentation de NFSC est bien corrélée à un score clinique de stress. Le NFSC s'élève également lors d'une stimulation tétanique, et est atténué par la perfusion de rémifentanyl⁴⁰. La conductance cutanée a été pressentie comme un outil permettant de mieux dépister une douleur chez le petit enfant (les valeurs de base sont toutefois dépendantes de l'âge). Chez le prématuré (> 29 semaines), NFSC, AFSC augmentaient lors d'un prélèvement capillaire au talon, pour revenir par la suite à leur valeur de base⁴¹ ; ces paramètres restaient

stables lors des stimulations non douloureuses (change, biberon)⁴². Par contre chez l'enfant anesthésié au desflurane, la conductance cutanée semble peu discriminante⁴³. Utilisée pour évaluer la douleur postopératoire en SSPI, chez le sujet éveillé, la Conductance cutanée, présente, au même titre que le SPI une capacité assez décevante de discrimination de seuils douloureux⁴⁴. Les performances médiocres de ces deux procédés de monitoring utilisés chez le sujet éveillé, s'expliquent par leur sensibilité aux conditions de stress non douloureux (anxiété, hypothermie, hypovolémie ...)

Variabilité de Fréquence cardiaque

Le monitoring continu de la fréquence cardiaque (FC), pratiqué dans des conditions stables, révèle de légères fluctuations régulières. L'analyse de la variabilité de FC repose sur la quantification de ces oscillations, elles-mêmes reflets du contrôle autonome sympathique et parasympathique exercé sur le nœud sinusal. Cette quantification utilise classiquement l'analyse spectrale, procédé mathématique basé sur la transformée rapide de Fourier (FFT), qui permet de décomposer un signal sinusoïdal complexe en une somme de sinusoïdes simples de période définie. D'autres procédés mathématiques tels que par exemple l'analyse par ondelettes, peuvent être utilisés pour quantifier certaines oscillations prédéfinies.

Lorsque la fréquence cardiaque est enregistrée en continu en condition dite stationnaire, on peut schématiquement distinguer deux types d'oscillations :

- 1) les oscillations de période ~10 secondes, dites de basses fréquences (**LF**), autour de 0.1 Hz. Elles sont d'origine mixte, à la fois sympathique et parasympathique.
- 2) les fluctuations de hautes fréquences ou respiratoires (**HF**), ~0,2 Hz chez l'adulte, correspondant à la fréquence respiratoire du sujet. Elles traduisent l'arythmie respiratoire sinusale (modulation du tonus vagal à chaque cycle respiratoire, en rapport avec l'étirement de stretch-récepteurs intra pulmonaires) et sont considérées comme un témoin fiable de l'influence parasympathique sur le nœud sinusal.

La balance sympatho-vagale est classiquement évaluée par l'intermédiaire du calcul du rapport LF/HF. En physiologie, les variations d'activité des systèmes sympathique (S) et parasympathique (PS) sont dans la très grande majorité des cas opposées : l'activation S est associée à une inhibition PS et à l'inverse l'activation PS est associée à une inhibition S. Le concept de la balance sympatho-vagale permet de représenter l'influence relative du contrôle S et PS sur le nœud sinusal. Il s'agit du rapport des oscillations LF, qui bien que d'origine mixte

augmentent en conditions d'activation S, sur les oscillations respiratoires purement d'origine PS. Cette approche a été validée par des tests cliniques et pharmacologiques.

Par analogie avec la réponse autonome au stress décrite chez le sujet éveillé⁴⁵, la mise en évidence chez le sujet anesthésié d'une modification de la balance sympatho-vagale (ratio LF/HF) au profit de l'influence sympathique, est considérée comme le témoin d'une réponse autonome à la stimulation nociceptive, donc d'une composante analgésique insuffisante^{46, 47, 48}. Cette méthodologie bien qu'élégante et non invasive, n'est pas utilisée en pratique courante car non automatisée et nécessitant des conditions relativement stationnaires.

Analgesia nociception Index (ANI)

L'Analgesia-Nociception Index (ANITM, Metrodoloris, France) est un indice basé sur les fluctuations respiratoires de la fréquence cardiaque⁴⁸. Ces variations reflètent essentiellement le tonus parasympathique. L'ANI est un dispositif non-invasif, qui permet l'acquisition et l'analyse en continu du signal ECG issu du cardioscope utilisé pour le monitoring standard. La variabilité de fréquence cardiaque est analysée par une méthode mathématique complexe (ondelettes), et le moniteur affiche un indice de 0 à 100, avec une nouvelle valeur affichée à chaque seconde⁴⁹. Une stimulation nociceptive induit une baisse du tonus parasympathique, et en conséquence, une diminution du chiffre d'ANI. La baisse d'ANI se produit dans la minute suivant la stimulation, et dure environ 45 secondes. Cette technique récente et facile à utiliser a été validée chez l'adulte anesthésié au propofol et rémifentanil⁵⁰. Chez des adultes anesthésiés au propofol et sufentanil, l'ANI diminue lors de la stimulation douloureuse, alors que la FC ne varie pas de façon significative ; dans ces conditions, la valeur seuil de l'ANI semble se situer autour de 60 (valeur en deçà de laquelle il semble nécessaire d'administrer un analgésique)⁵¹. Ce procédé de monitoring est encore en cours d'investigation afin de préciser sa pertinence clinique, notamment chez le sujet éveillé ou encore lors de l'anesthésie au sévoflurane.

Chez l'enfant anesthésié au desflurane associé au rémifentanil, l'ANI diminue significativement après une stimulation tétonique standardisée alors que les paramètres hémodynamique ne sont pas modifiés⁴³. Utilisé en postopératoire ou chez l'enfant sédaté, l'ANI pourrait permettre de discriminer les seuils douloureux^{52,53}.

Pupillométrie

La pupille est un orifice de taille variable limitée par l'iris, qui est une entité anatomique motrice composée de deux muscles antagonistes constricteur/dilatateur. L'innervation des

muscles constricteurs est plutôt parasympathique alors que les muscles dilatateurs dépendent d'une innervation sympathique.

Les variations de taille pupillaire obéissent à des réflexes végétatifs échappant à tout contrôle volontaire, parmi ceux-ci, il est possible de distinguer schématiquement :

- les réflexes que l'on pourrait qualifier de visuels, c'est-à-dire ceux qui passent par une activation rétinienne tels que les réflexes photomoteurs direct et consensuel, le réflexe d'accommodation-convergence et la dilatation pupillaire à l'obscurcissement.
- les réflexes en mydriase en réponse à une excitation sensitive, sensorielle ou psychique
- et le réflexe de dilatation pupillaire à la douleur (RDD) également nommé réflexe cilio-spinal, ou dilatation pupillaire phasique.

Ce réflexe de dilatation à la douleur (RDD) est particulièrement intéressant car il persiste sous anesthésie générale hypnotique.

Chez le sujet sain et éveillé, l'amplitude du RDD est corrélée avec l'intensité de la stimulation nociceptive appliquée et ressentie (autoévaluation)⁵⁴, ainsi qu'avec l'activité électrique corticale induite par la stimulation⁵⁵.

Sur le plan physiopathologique chez le sujet éveillé soumis à une stimulation électrique douloureuse, le RDD est aboli par l'administration d'un collyre aux propriétés antagonistes adrénergiques (alpha 1 -), suggérant un mécanisme médié par le système nerveux sympathique. Si le RDD persiste sous anesthésie générale, son mécanisme physio pathogénique diffère comparé à l'éveil. En effet il semble que le RDD sous anesthésie générale soit indépendant du système sympathique, l'implication du système parasympathique reste encore incertaine.

De façon schématique, sous anesthésie générale hypnotique réalisée par du propofol, du sévoflurane, du desflurane ou de l'isoflurane, administrés à des doses usuelles, on observe en condition de base sans stimulation nociceptive, un myosis stable ne variant quasiment pas dans un range de concentrations compatible avec l'intervalle thérapeutique habituel d'utilisation clinique. Dans ces conditions une stimulation nociceptive notable par exemple une stimulation tétanique ou encore une incision cutanée, induit une dilatation pupillaire reflexe très rapide, précédant la réponse hémodynamique si celle-ci existe³² (**figure 5**). Cette réponse pupillaire se traduit en l'absence de morphinique, et pour une stimulation de type chirurgicale ou pseudo-chirurgicale (tétanos électrique) par des variations de diamètre pupillaire, de l'ordre de 200%.

Chez le sujet sain et éveillé, l'administration d'un morphinique se traduit par une constriction pupillaire. Ces variations du diamètre pupillaire peuvent être utilisées pour évaluer la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des différents morphiniques et dérivés^{56,57}.

Chez le sujet anesthésié, l'administration d'un morphinique (alfentanil, rémifentanil, fentanyl, morphine...) diminue de façon dose dépendante le RDD ^{32,58-61}. Lorsque la stimulation nociceptive persiste comme pendant une intervention chirurgicale, la dilatation pupillaire réapparaît à la fin de la durée d'action du morphinique utilisé. En chirurgie cardiaque, lors d'une perfusion continue de rémifentanil à débit constant, le diamètre pupillaire augmente sensiblement et permet de visualiser des phénomènes rapides de tolérance aiguë au rémifentanil ⁶².

Chez le sujet sous anesthésie générale et bénéficiant d'une anesthésie périmédullaire, l'évaluation de la réponse pupillaire, lors de stimulations nociceptives étagées, permet de déterminer le niveau supérieur du bloc sensitif ^{63,64}.

Chez l'enfant prépubère, la détermination de la concentration alvéolaire minimale de sévoflurane associée à l'inhibition du RDD, retrouve des valeurs élevées proches de la MAC BAR. On peut noter que le RDD persiste alors que l'activité électrique corticale (EEG et BIS) est totalement inhibée. Par contre chez l'enfant pubère ou jeune adulte, la concentration alvéolaire minimale de sévoflurane associée à l'inhibition du RDD, est plus faible de l'ordre de 1.5 MAC, et associée à une activité corticale qui n'est que partiellement inhibée ⁶⁵.

Enfin sous anesthésie aux halogénés comme chez le sujet vigile, la dilatation pupillaire augmente de façon linéaire avec l'intensité du stimulus ⁶⁶.

Ainsi même si les interrelations morphiniques, douleur, et diamètre pupillaire ne sont pas encore clairement élucidées, la pupille pourrait apparaître comme une fenêtre pharmacodynamique cérébrale sous corticale permettant une certaine évaluation de l'effet analgésique des agents anesthésiques.

CONCLUSION

La finalité du monitoring de la profondeur d'anesthésie, est d'optimiser l'administration des agents anesthésiques de façon à cibler le plus précisément possible les effets anesthésiques recherchés.

L'anesthésie induit schématiquement des effets inhibiteurs corticaux et sous corticaux dont l'importance relative varie en fonction des produits et de leurs concentrations respectives. La conscience et la mémorisation explicite requièrent un traitement cortical rapidement inhibé par de faibles doses d'hypnotiques. En revanche, la mémorisation implicite et la réponse au stress nociceptif sont essentiellement dépendantes de processus sous-corticaux complexes encore en cours d'investigation.

La plupart des agents hypnotiques induisent des modifications caractéristiques et dose-dépendantes de l'EEG. L'indice bispectral et l'entropie, sont des dispositifs de monitoring produisant un ou plusieurs indices, issus d'un calcul automatisé à partir de l'EEG. Ces moniteurs renseignent sur les effets corticaux des agents anesthésiques, par contre les effets sous-corticaux, ne peuvent être évalués que de façon hypothétique, en parallèle des effets corticaux. En conséquence, si les moniteurs basés sur l'EEG peuvent prédire la perte de conscience et possiblement diminuer l'incidence de la mémorisation explicite peropératoire, ils ne permettent pas ou peu de prédire ni la réponse motrice à un stimulus nociceptif. Le monitoring de la profondeur d'anesthésie, dans ses deux composantes hypnotique et analgésique requiert donc a priori, deux approches différentes, une approche corticale que nous permet l'EEG, et une approche sous-corticale qui jusqu'à maintenant repose sur la mesure des réponses physiologiques au stress nociceptif.

Ces réponses, essentiellement d'origine autonome, peuvent être évaluées en quantifiant l'activation sympathique périphérique (conductance cutanée) ou à destinée vasculaire (SPI) ou encore en quantifiant l'activité parasympathique cardiaque (ANI). Par ailleurs, la mesure des variations du diamètre pupillaire semble également une approche intéressante de la réactivité sous corticale au stress nociceptif.

Enfin compte tenu des particularités physiologiques et pharmacodynamiques du jeune enfant, il apparaît important d'évaluer systématiquement ces différents moniteurs, chez les jeunes enfants, y compris le nourrisson.

Références

1. Sanders RD, Hassell J, Davidson AJ, Robertson NJ, Ma D: Impact of anaesthetics and surgery on neurodevelopment: an update. *Br J Anaesth*; 110 Suppl 1: i53-72
2. Sury MR: Accidental awareness during anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*; 26: 468-74
3. Constant I, Sabourdin N: The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Paediatr Anaesth*; 22: 539-52
4. Billard V, Constant I: [Automatic analysis of electroencephalogram: what is its value in the year 2000 for monitoring anesthesia depth?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20: 763-85
5. Rampil I: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
6. Niedermeyer E: *Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns*. Baltimore., Wilkins W, 1999
7. Constant I, Dubois MC, Piat V, Moutard ML, McCue M, Murat I: Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. *Anesthesiology* 1999; 91: 1604-15
8. Akeju O, Pavone KJ, Thum JA, Firth PG, Westover MB, Puglia M, Shank ES, Brown EN, Purdon PL: Age-dependency of sevoflurane-induced electroencephalogram dynamics in children. *Br J Anaesth* 2015; 115 Suppl 1: i66-i76
9. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Merilainen P: Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 154-61
10. Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE: Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000; 90: 872-7
11. McCann ME, Bacsik J, Davidson A, Auble S, Sullivan L, Laussen P: The correlation of bispectral index with endtidal sevoflurane concentration and haemodynamic parameters in preschoolers. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 519-25
12. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS: The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877-81
13. Laussen PC, Murphy JA, Zurakowski D, Sullivan LJ, McGowan FX, Jr., Demaso DR: Bispectral index monitoring in children undergoing mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 567-73
14. McCann ME, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan L, Auble SG, Laussen PC: The bispectral index and explicit recall during the intraoperative wake-up test for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 1474-8, table of contents
15. Lim SI, Chambers NA, Somerville NS: Can Bispectral Index aid laryngeal mask placement in children? *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 1244-50
16. Sinha A, Sood J: Safe removal of LMA in children - at what BIS? *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 1144-7
17. Berkenbosch JW, Fichter CR, Tobias JD: The correlation of the bispectral index monitor with clinical sedation scores during mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit. *Anesth Analg* 2002; 94: 506-11; table of contents

18. Rigouzzo A, Servin F, Constant I: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of propofol in children. *Anesthesiology* 2010; 113: 343-52
19. Constant I, Leport Y, Richard P, Moutard ML, Murat I: Agitation and changes of Bispectral Index and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam. *Br J Anaesth* 2004; 92: 504-11
20. Rigouzzo A, Girault L, Louvet N, Servin F, De-Smet T, Piat V, Seeman R, Murat I, Constant I: The relationship between bispectral index and propofol during target-controlled infusion anesthesia: a comparative study between children and young adults. *Anesth Analg* 2008; 106: 1109-16, table of contents
21. Louvet N, Rigouzzo A, Sabourdin N, Constant I: Bispectral index under propofol anesthesia in children: a comparative randomised study between TIVA and TCI. *Paediatr Anaesth* 2016; Accepted 06 06 2016
22. Davidson AJ, Huang GH, Rebmann CS, Ellery C: Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth* 2005; 95: 674-9
23. Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S: The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994; 80: 814-24
24. Wodey E, Tirel O, Bansard JY, Terrier A, Chanavaz C, Harris R, Ecoffey C, Senhadji L: Impact of age on both BIS values and EEG bispectrum during anaesthesia with sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 2005; 94: 810-20
25. Rigouzzo A, Girault L, Louvet N, Servin F, De Smet T, Piat V, Seeman R, Murat I, Constant I: Relationship between bispectral index and propofol during target controlled infusion anesthesia : a comparative study between children and young adults. *Anesth Analg* 2008; in Press
26. Davidson AJ, McCann ME, Devavaram P, Auble SA, Sullivan LJ, Gillis JM, Laussen PC: The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 326-30, 2nd contents page
27. Davidson AJ, Ironfield CM, Skinner AV, Frawley GP: The effects of caudal local anesthesia blockade on the Bispectral Index during general anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 828-33
28. Edwards JJ, Soto RG, Bedford RF: Bispectral Index values are higher during halothane vs. sevoflurane anesthesia in children, but not in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1084-7
29. Lefoll C, Fares M, Piat V, Murat I, Constant I: Bispectral index and burst suppression in daily clinical anesthesia in young children. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23 S37
30. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I: Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth* 2012; 108: 648-54
31. Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L: Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *Br J Anaesth* 2007; 98: 746-55
32. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schrayner 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
33. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM, Peragut JC, Gouin FM: Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 107: 202-12

34. Constant I, Sabourdin N: Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth* 2015; 25: 73-82
35. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymalainen M, Merilainen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertio-Oja H, Yli-Hankala A: Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98: 447-55
36. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Hocker 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
37. Kallio H, Lindberg LI, Majander AS, Uutela KH, Niskanen ML, Paloheimo MP: Measurement of surgical stress in anaesthetized children. *Br J Anaesth* 2008; 101: 383-9
38. Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS: Comparison of Surgical Pleth Index-guided Analgesia with Conventional Analgesia Practices in Children: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2015; 122: 1280-7
39. Storm H: Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 796-804
40. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J: Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 8-15
41. Storm H: Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F143-7
42. Harrison D, Boyce S, Loughnan P, Dargaville P, Storm H, Johnston L: Skin conductance as a measure of pain and stress in hospitalised infants. *Early Hum Dev* 2006; 82: 603-8
43. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I: Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 149-55
44. Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J: Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia* 2009; 64: 727-31
45. Porges SW: Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev* 1995; 19: 225-33
46. Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner PH: Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 1700-5
47. Conte V, Guzzetti S, Porta A, Tobaldini E, Baratta P, Bello L, Stocchetti N: Spectral analysis of heart rate variability during asleep-awake craniotomy for tumor resection. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 242-7
48. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B: Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147: 91-6
49. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B: PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2010: 1194-7
50. Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B: Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 289-94
51. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B: Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain* 2014; 30: 1084-8

52. Avez-Couturier J, De Jonckheere J, Jeanne M, Vallee L, Cuisset JM, Logier R: Assessment of Procedural Pain in Children Using Analgesia Nociception Index: A Pilot Study. *Clin J Pain* 2016
53. Gall O, Champigneulle B, Schweitzer B, Deram T, Maupain O, Montmayeur Verchere J, Orliaguet G: Postoperative pain assessment in children: a pilot study of the usefulness of the analgesia nociception index. *Br J Anaesth* 2015; 115: 890-5
54. Ellermeier W, Westphal W: Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. *Pain* 1995; 61: 435-9
55. 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
56. Fliegert F, Kurth B, Gohler K: The effects of tramadol on static and dynamic pupillometry in healthy subjects--the relationship between pharmacodynamics, pharmacokinetics and CYP2D6 metaboliser status. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 257-66
57. Knaggs RD, Crighton IM, Cobby TF, Fletcher AJ, Hobbs GJ: The pupillary effects of intravenous morphine, codeine, and tramadol in volunteers. *Anesth Analg* 2004; 99: 108-12
58. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN: Effect site concentrations of remifentanyl and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth* 2003; 91: 347-52
59. Larson MD, Berry PD: Supraspinal pupillary effects of intravenous and epidural fentanyl during isoflurane anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 60-6
60. 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
61. Daniel M, Larson MD, Eger EI, 2nd, Noorani M, Weiskopf RB: Fentanyl, clonidine, and repeated increases in desflurane concentration, but not nitrous oxide or esmolol, block the transient mydriasis caused by rapid increases in desflurane concentration. *Anesth Analg* 1995; 81: 372-8
62. Coquin J, Tafer N, Mazerolles M, Pouquet O, Pfeiff R, Richebe P, Janvier G: [Pupillary dilatation monitoring to evaluate acute remifentanyl tolerance in cardiac surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28: 930-5
63. Emery J, Ho D, MacKeen L, Heon E, Bissonnette B: Pupillary reflex dilation and skin temperature to assess sensory level during combined general and caudal anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 768-73
64. 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
65. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I: Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *Br J Anaesth*
66. Louvet N, Sabourdin N, Giral T, Constant I Evolution of the pupillary dilatation reflex, of the analgesia-nociception index and of heart rate variations during tetanic stimulations of increasing intensity, in children and adults. *Anesthesiology* 2011; A829

Figure 1.- Analyse spectrale de l'EEG

Représentation de l'analyse spectrale de l'EEG, réalisée sur un tracé de sujet éveillé.

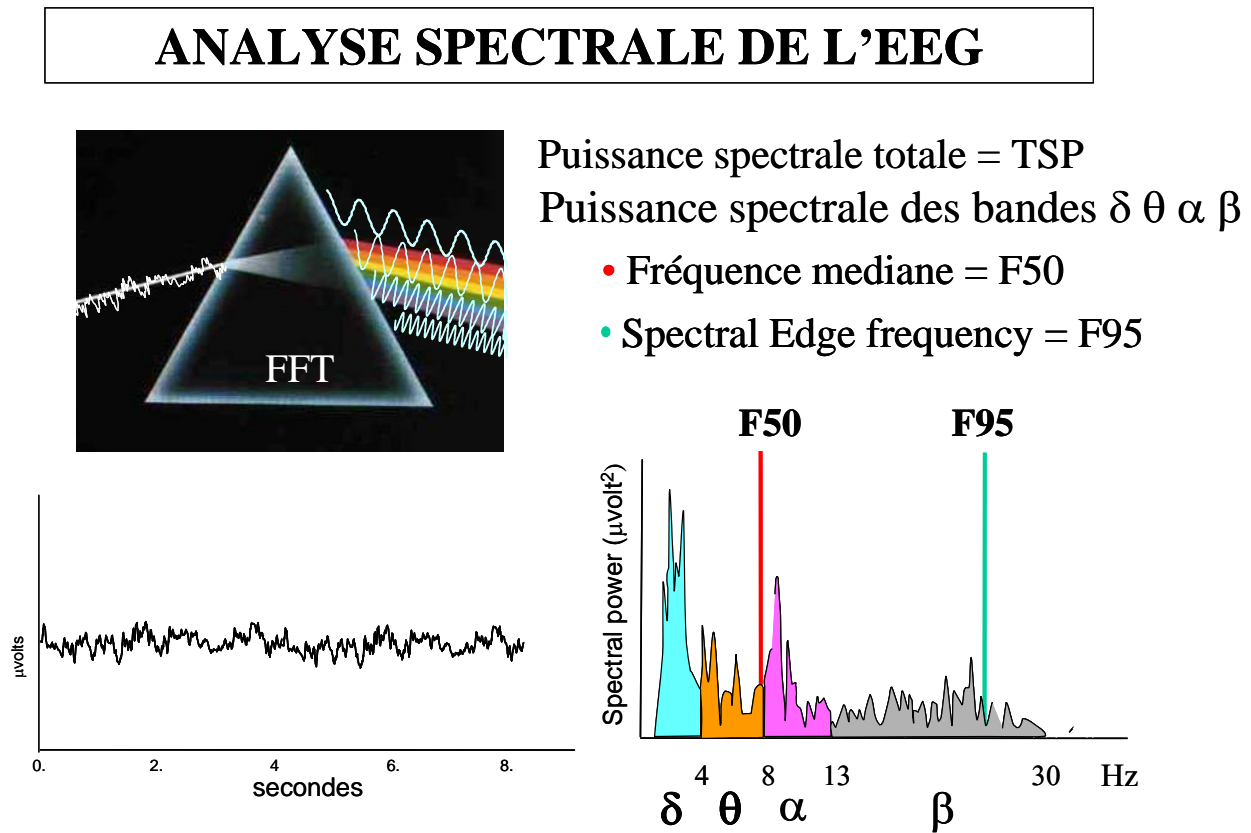


Figure 2.- Évolution des tracés EEG avec l'âge.

Chez le nouveau-né, le tracé est essentiellement constitué d'oscillations amples et lentes. Puis l'amplitude diminue avec l'âge et la fréquence dominante des oscillations constitutives augmente jusqu'à l'adolescence où on retrouve un tracé de type adulte.

Evolution de l'EEG avec l'âge

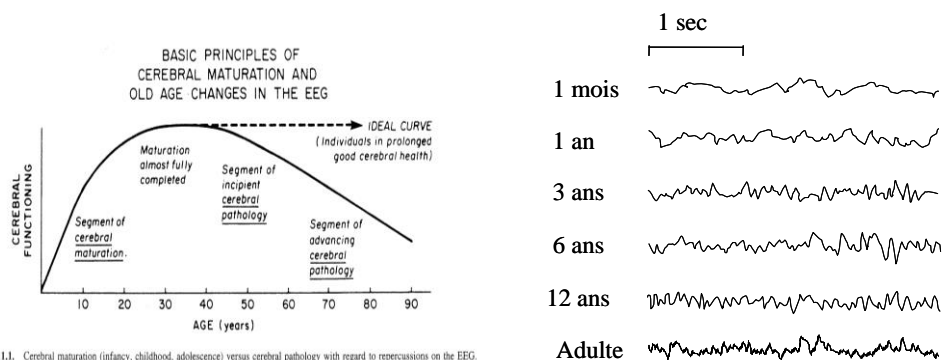


Figure 11.1. Cerebral maturation (infancy, childhood, adolescence) versus cerebral pathology with regard to repercussions on the EEG.

L'amplitude des oscillations diminue avec l'âge
La fréquence des oscillations augmente avec l'âge

Figure 3.- Effets de l'anesthésie sur l'EEG

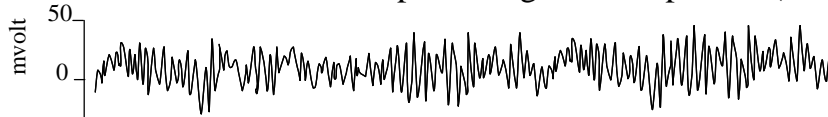
Modifications caractéristiques de l'EEG induites par la plupart des agents hypnotiques utilisés en anesthésie.

Effets de l'anesthésie sur l'EEG

- EEG éveillé : oscillations rapides de faible amplitude (alpha et bêta)



- Sédation : oscillations rapides de grande amplitude (bêta)



- Anesthésie générale : ralentissement des oscillations (thêta puis delta) et augmentation de leur amplitude, jusqu'aux périodes de «burst suppression»

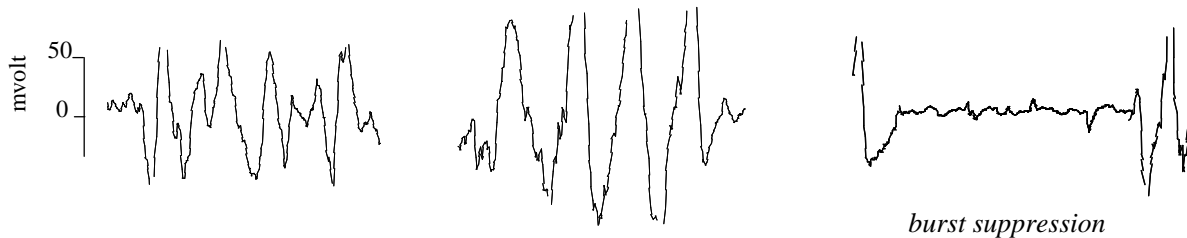


Figure 4.- Relation BIS-Fe sévoflurane en conditions stationnaires (équilibre à l'entretien). En noir sont représentés les adultes, en gris les enfants. Le BIS est inversement corrélé aux Fe de sévoflurane de 0 à 3%, puis augmente paradoxalement avec l'élévation des Fe de sévoflurane. Les tracés EEG représentés en inclusion montre l'apparition de signes épileptoïdes aux Fe 4 et 5% de sévoflurane.

