52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Que doit savoir l'anesthésiste-réanimateur sur l'EEG

L Velly*, L Pellegrini, N Bruder

Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille

*Correspondant : lionel.velly@ap-hm.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les agents anesthésiques ont une action biphasique sur l'EEG avec une augmentation initiale des rythmes béta, suivie de l'apparition d'ondes lentes à l'exception du protoxyde d'azote et de la kétamine
- Aucun des moniteurs de la profondeur de l'anesthésie n'offre une relation linéaire entre la concentration d'un agent hypnotique et la valeur de l'indice dérivé de l'EEG.
- Les moniteurs de la profondeur de l'anesthésie permettent de mieux titrer la concentration d'hypnotique mais ne prédisent pas l'absence de mouvement en réaction à un stimulus douloureux
- Il existe de nombreux artefacts liés au monitorage de l'EEG, le principal étant l'activité électromyographique, dont le diagnostic est souvent facile sur l'analyse du tracé EEG ou les indices donnés par le monitorage
- Un monitorage systématique de la profondeur de l'anesthésie n'est certainement pas indispensable mais peut apporter une aide à la conduite de l'anesthésie dans des situations difficiles (sujets âgés, traumatisés, état de choc, antécédent de mémorisation, césarienne en urgence, dysautonomie …)
- En réanimation, les principales indications de l'enregistrement l'EEG multi-canaux (au minimum 8 électrodes) en continu sont la surveillance des états de mal épileptiques, la détection en neuroréanimation d'activités épileptiformes ou d'une ischémie cérébrale.
- L'utilisation des moniteurs de profondeur d'anesthésie en réanimation ne permet pas à l'heure actuelle de répondre à leur principale vocation : prédire un niveau de sédation (cela étant d'autant plus vrai que la sédation est légère).
- Ces moniteurs pourraient néanmoins être intéressants dans certaines circonstances spécifiques comme le dépistage d'une sédation trop profonde (silences électriques) et la surveillance d'une sédation thérapeutique (coma barbiturique ou de l'utilisation de curares).

INTRODUCTION

Parmi les derniers signaux physiologiques utilisés en anesthésie-réanimation, l'électroencéphalogramme (EEG) tient une place importante. Les moniteurs utilisant ce signal ont envahi les blocs opératoires pour l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie. Parallèlement, l'importance de l'analyse de l'EEG en réanimation a été démontrée dans les situations d'agression cérébrale. Sans vouloir prétendre à la compétence d'un neurophysiologiste, il est donc important pour tout anesthésiste-réanimateur de connaitre les rudiments de l'analyse de l'EEG, ainsi que ses limites, pour pouvoir utiliser au mieux ce monitorage d'apparition récente. Cette démarche s'inscrit dans l'amélioration de la compréhension du fonctionnement du cerveau qui a déjà perdu son statut de « boite noire » pour devenir un organe que l'on explore et que l'on traite.

GENESE DE L'EEG

L'EEG correspond à l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale. Il détecte des potentiels d'une amplitude (20 et 200 microvolts) mille fois inférieure à l'ECG. Les potentiels enregistrés avec l'EEG correspondent à la somation des potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs des dendrites neuronaux, particulièrement ceux des régions les plus superficielles du cortex cérébral. Isolément, les champs électriques présents autour d'un seul neurone seraient difficilement détectables au niveau du scalp. Mais la configuration anatomique du cortex avec la présence des neurones pyramidaux organisés en colonnes génère un signal relativement ample. Lorsque les cellules pyramidales voisines possèdent des potentiels de membrane similaires et synchronisés, leurs champs électriques se combinent pour créer, dans le liquide extracellulaire, un flux de courant bien plus large, détectable au niveau du scalp. Chaque électrode d'EEG recueille l'activité de l'arbre dendritique d'approximativement 50 000 à 500 000 neurones pyramidaux. L'aspect de l'EEG normal (Figure 1) est faible amplitude et dominé, chez un sujet éveillé au repos, les yeux fermés, par une activité de fréquence de 8-12 Hz.

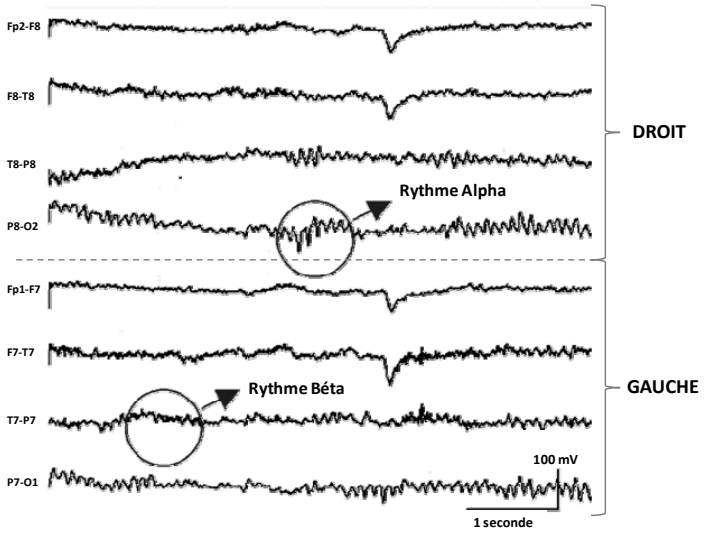

Figure 1 - EEG Normal. L'EEG normal est obtenu dans un état de relaxation avec les yeux fermés. On observe des rythmes alpha dans la région occipitale (P8-O2) et des rythmes bêta au niveau des régions frontale et centrale.

C’est le rythme alpha, prédominant au niveau des électrodes occipitales et disparaissant lorsque le sujet ouvre les yeux. Lorsque le sujet est engagé dans une tache cognitive, le rythme alpha disparaît et fait place à une activité peu ample, peu synchronisée et plus rapide : le rythme bêta. Un élément important de l’EEG est sa réactivité à différents facteurs intrinsèques et extrinsèques comme l’état de vigilance (éveil, sommeil), l’ouverture des yeux, les stimulations nociceptives et le bruit. En particulier, l’endormissement s’accompagne de la disparition du rythme alpha, de l’apparition d’un rythme plus lent – le rythme thêta – accompagné de bouffées d’activité d’une fréquence d’environ 14 Hz ou spindles (également présents au cours d’une anesthésie par propofol). Lors du sommeil lent profond, on observe un rythme très lent : le rythme delta.

Les anomalies de l’EEG peuvent être décomposées en trois catégories :

- la détérioration du rythme de fond normal (activités trop lentes ou trop rapides en fonction de l’état de vigilance ;
- l’apparition d’ondes anormales parmi lesquelles il est important de relever les activités irritatives (pointes, pointes ondes) caractéristiques de l’épilepsie et les « burst suppression » (bouffées paroxystiques d’activité entrecoupées de silence électrique) signes de souffrance cérébrale ou de sédation profonde par propofol ou barbituriques,
- la disparition de toute activité.

MODIFICATIONS DE L’EEG INDUITES PAR LES AGENTS HYPNOTIQUES.

Les modifications de l'activité électrique du cortex cérébral, en réponse à l'administration de drogues anesthésiques, sont décrites depuis 1937 par Gibbs et Gibbs. Les agents anesthésiques agissent de manière globale sur le cerveau en diminuant son métabolisme. Cet hypométabolisme provoque des modifications électrophysiologiques qui permettent de relier la variation de paramètres EEG à l’effet des agents sur l’activité neuronale. Ceci permet d’envisager le monitorage de la composante hypnotique de l’anesthésie. En outre, les indices dérivés de l’analyse de l’EEG (BIS et entropie spectrale) sont corrélés au débit sanguin cérébral (DSC) qui diminue lors de l’anesthésie du fait du maintien d’un couplage débit/métabolisme [1]. Ceci témoigne d’une relation entre un indice d’activité fonctionnelle (EEG) et la dépression métabolique liée à l’anesthésie. Les agents hypnotiques GABAergiques produisent initialement une phase d'excitation caractérisée par une désynchronisation (probablement par la perte de la fonction inhibitrice synaptique) avec l’apparition de rythme bêta rapide. L'amplitude augmente lorsque l'EEG se synchronise, avec une prédominance de rythme Alpha. L'augmentation de dose ralentit l'EEG (avec l’apparition d’ondes delta) jusqu'à l'apparition de « burst suppression » et finalement d’un tracé isoélectrique. Tous ces effets peuvent être observés avec le propofol, les barbituriques et certains halogénés. A contrario, les benzodiazépines, base de la sédation en réanimation, se contentent de générer la plupart du temps des fréquences rapides (ondes bêta). Le ralentissement n’est observé qu’à de très fortes posologies et de façon inconstante avec une très grande variabilité interindividuelle [2]. Les morphinomimétiques, n’ont, aux posologies

utilisées en routine, que peu d'effets sur l'EEG [3] alors qu'ils potentialisent grandement l'effet sédatif. Enfin, contrairement aux autres agents hypnotiques le protoxyde d'azote (N_2O) et la kétamine n'entraîne pas de ralentissement de l'électrogénèse, on observe même une augmentation des ondes rapides bêta [4].

APPLICATION DE L'EEG AU DOMAINE DE L'ANESTHESIE

Depuis la fin des années 1990, on assiste à un regain d'intérêt dans l'utilisation de l'électroencéphalogramme (EEG) spontané comme outil de monitorage de la « profondeur d'anesthésie ». Ce phénomène est largement lié au développement de moniteurs d'analyse quantitative de l'EEG (qEEG) utilisant des modèles mathématiques de plus en plus complexes capables de résumer en un « chiffre » (normalisé entre 0 et 100) l'action complexe des agents anesthésiques sur leur cible principale : le cortex. Cependant, même si dans la plupart des situations cliniques, la titration de l'anesthésie dans le but d'atteindre le « chiffre » recommandé semble raisonnable, il existe une multitude de situations au cours desquelles ces moniteurs peuvent être pris en défaut [5, 6]. Afin d'éviter toute interprétation erronée leur prise en compte doit toujours être rapproché du contexte clinique et passe par un apprentissage de l'analyse visuelle du tracé EEG brut [7]. Une meilleure connaissance des algorithmes utilisés semble également souhaitable afin de mieux appréhender leurs limites.

Méthodes d'analyse quantitative de l'EEG

Plusieurs techniques d'analyse de l'EEG spontané ont été développées et appliquées au cours du temps afin de quantifier l'effet des agents hypnotiques sur l'électrogénèse. Deux grands domaines d'étude peuvent être distingués : le domaine temporel avec la technique du « zero-crossing » [8], l'analyse apériodique [9] et la détection des « burst suppression» [10] ; et le domaine fréquentiel avec l'utilisation de la transformée rapide de Fourier (FFT) [11] et ses variables dérivées [12], l'analyse bispectrale [13], enfin plus récemment l'analyse de l'entropie [14, 15, 16].

D'autres méthodes se sont intéressées à l'EEG évoqué en particulier aux potentiels évoqués auditifs (PEA) qui se sont révélés être les plus facilement utilisables pour la surveillance de l'anesthésie [11]. Deux index ont été développés, l'AEP-index [17] qui est resté à l'état de prototype et l'AAI (A-line™ autoregressive index ; Danmeter) [18]. Depuis, plus aucun dispositif utilisant les PEA comme moniteur de profondeur d'anesthésie n'est commercialisé.

Les deux techniques actuellement les plus employées sont l'index bispectral (BIS™, Covidien) suivi de l'entropie spectrale (M-entropy™, GE Healthcare) même si une multitude d'autres moniteurs ont vu le jour (Narcotrend™, Monitor Technik ; SEDLine™, Hospira …) ou sont en cours de développement (EEGo™, NeuroSENSE™).

Analyse de l'EEG dans le domaine temporel

Historiquement, il s'agit de la première méthode d'analyse appliquée à l'EEG en peropératoire elle détermine la fréquence moyenne de l'EEG, appelée « zero-crossing », par le décompte du nombre de fois où le voltage de l'EEG croise la ligne isoélectrique par

seconde [19]. Ce nombre décroit avec l'approfondissement de l'anesthésie. Cette méthode a de nombreuses limites, la plus importante étant que la fréquence obtenue est souvent sous-estimée par le fait que toutes les ondes ne croisent pas forcément la ligne isoélectrique. Afin de pallier à cette limite, le concept de «zero crossing» a été redéfini pour produire ce que l'on appelle l'analyse apériodique [9]. Cette méthode sépare l'EEG en deux bandes de fréquences (0,5-7,9 ; 8-29,9 Hz) et applique deux algorithmes distincts en fonction de la bande de fréquence étudiée. L'algorithme pour les ondes lentes est appliqué après un filtre passe-bas (10Hz) et utilise la méthode de «zero-crossing». L'algorithme des ondes rapides recherche les deux minimas et le maximum pour chaque onde. Cette méthode d'analyse apériodique a été incorporée dans plusieurs moniteurs au cours des années 1980 (Cerebral Function Monitor®, Datex ABM®, Lifescan®). Elles ont depuis été progressivement supplantées par les analyses dans le domaine fréquentiel. Actuellement, il n'existe plus de dispositifs commerciaux équipés de cette méthode.

Une donnée obtenue à partir du domaine temporel est en revanche toujours utilisée et cela par presque l'ensemble des moniteurs EEG actuels (BIS, M-Entropy, Sedline ; Nacotrend …), il s'agit de la quantification des « burst suppression ». Au cours d'une anesthésie profonde, l'EEG peut développer un tracé original, caractérisé par l'alternance de périodes de voltage élevé sous forme de bouffées (burst) et de périodes de bas voltage voire de tracé isoélectrique (suppression). Le rapport de suppression (RS) ou burst suppression ratio (BSR) est un paramètre du domaine temporel de l'EEG développé afin de quantifier de façon automatique ce phénomène [10]. L'algorithme de calcul du RS détecte la présence d'une suppression dans un échantillon, défini le plus souvent par la présence d'un signal ayant une amplitude inférieure à ± 5 µV pendant un laps de temps d'au moins 500 msec. Ce temps mesuré de suppression permet d'obtenir le rapport de suppression (%) sur la durée totale de l'échantillon étudié (≈ 4 secondes). Enfin, compte tenu du caractère variable dans le temps des « burst suppression », le RS est moyenné sur au moins 15 époques (63 secondes pour le BIS). C'est le seul paramètre permettant de quantifier l'effet dépresseur sur l'activité corticale de forte posologie d'agents hypnotiques, l'ensemble des autres paramètres issus de l'analyse de l'EEG étant pris en défaut lors de ce phénomène.

Analyse de l'EEG dans le domaine fréquentiel

Une autre alternative à l'analyse dans le domaine temporel consiste à examiner le signal en fonction de sa fréquence c'est-à-dire à transformer le signal complexe de l'EEG en voltage (ou "puissance" = voltage^2) en fonction de la fréquence. L'analyse dans le domaine spectral a été utilisée en anesthésie après la mise en évidence de l'évolution parallèle de la profondeur d'anesthésie et du ralentissement de l'EEG. L'analyse bispectrale, d'apparition plus récente, constitue une seconde étape et doit être précédée par une analyse spectrale. Son emploi en anesthésie repose sur le parallélisme entre la synchronisation des ondes qui composent l'EEG et l'approfondissement de l'anesthésie.

Analyse spectrale

Joseph Fourier a démontré en 1807 que tout signal périodique, x(t), de forme quelconque est la superposition d'oscillations simples dites « sinusoïdales » (l'onde résultante étant la superposition des ondes sinusoïdales) d'amplitudes et de fréquences variées. Plus le signal a

une forme complexe, plus il contient de sinusoïdes. Selon le théorème de Fourier, l'EEG, x(t) peut être décomposé en une somme de sinusoïdes simples permettant de calculer le spectre du signal et d'accéder ainsi à sa représentation fréquentielle. L'EEG, qui est un signal continu, doit être individualisé en période de temps donnée pour être analysé. Cette période est appelée fenêtre d'échantillonnage ou "époque". Il existe une corrélation entre la durée de l'époque et la résolution spatiale. Si la durée retenue des époques est trop courte, l'époque retenue peut ne pas être représentative de toute l'activité, si la durée est trop longue, le délai de traitement et de restitution des nouvelles données est allongé. En anesthésie, les moniteurs actuels utilisent le plus souvent des époques fixes comprises entre 4 et 8 secondes. Seule l'entropie spectrale utilise des époques variables comprises entre 2 et 60 secondes. Une analyse de Fourier réalisée sur une époque génère un spectre de fréquences sous la forme d'un histogramme de l'amplitude ou de la phase en fonction de la fréquence (Figure 2).

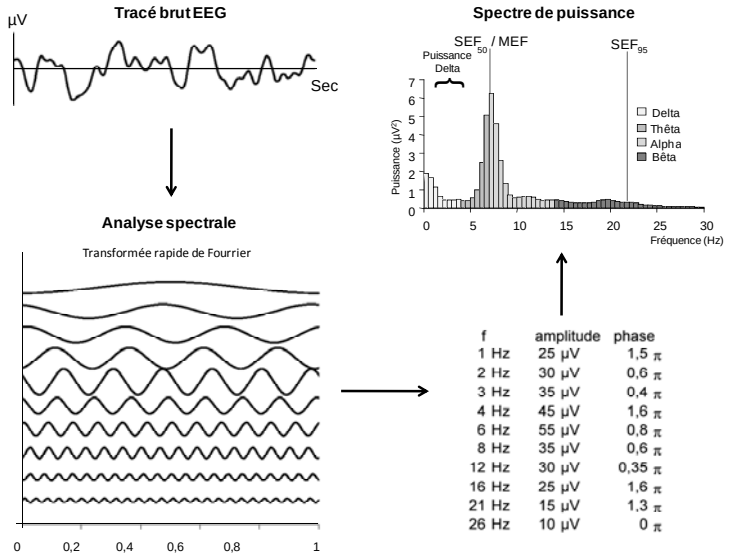

Figure 2 - Décomposition d'un signal EEG d'une seconde en sinusoïde grâce à la transformée rapide de Fourier. La fréquence, l'amplitude et la phase de chaque onde sont présentées sous forme de tableau. Décomposition d'un signal en son spectre de fréquences et calcul de ses paramètres dérivés (Alpha%, Bêta%, Thêta%, Delta%, MEF, SEF95)

L'observation du signal dans ce nouveau domaine permet parfois de mettre en évidence des informations qui n'étaient pas facilement décelables dans le domaine temporel. Ce concept s'illustre bien par le passage d'une lumière blanche à travers un prisme, créant alors un arc en ciel (ou spectre). La conversion d'une onde du domaine temporel, x(t), vers le domaine fréquentiel, X(*f*), est connue sous le nom de transformée de Fourier. Cette transformation, correspondant à un prisme mathématique, dans des conditions idéales, n'altère pas l'information contenue dans le signal. La transformée inverse permet de reconstruire le signal original (la transformation est symétrique). Le résultat graphique est affiché sous la forme d'un histogramme d'une amplitude (µV) ou d'une puissance (μV^2) versus une fréquence (Hz). A partir de ce spectre et afin d'obtenir une analyse quantitative et simplifiée de l'EEG plusieurs paramètres statistiques sont calculés (Figure 2) [11, 12].

Les plus utilisés ont été le front de fréquence spectrale (FFS) ou spectral edge frequency (SEF) ou SEF_{95} : fréquence en dessous de laquelle se trouvent concentrés 95 % de la puissance électrique totale du tracé EEG (valeur normale ≈ 25Hz); et la fréquence médiane (FM) ou mediane edge frequency (MEF) ou SEF_{50} : fréquence en dessous de laquelle se trouvent concentrés 50 % de la puissance électrique totale du tracé EEG (valeur normale ≈ 12Hz) [20]. Ces paramètres ont été abandonnés du fait de leur évolution biphasique. Au cours d'une anesthésie, on observe une augmentation initiale de la MEF et de la SEF lors de l'apparition d'ondes rapides puis une diminution lors de la survenue d'ondes lentes. Ainsi, ces deux paramètres pouvaient présenter des valeurs similaires entre des sujets anesthésiés et éveillés empêchant toute détermination d'une valeur seuil [20, 21].

Le spectre peut également être découpé en 4 bandes de fréquences comprises entre 0,5 et 35 Hz : bêta (13-35 Hz), alpha (8-13Hz), thêta (4-8 Hz) et delta (<4 Hz) (figure 3). Cette séparation en bandes de fréquences permet le calcul d'autres paramètres dont le delta ratio (rapport de puissance entre fréquences rapides et fréquences lentes $P_{0,\ 5\text{-}3\ Hz}/P_{0,\ 5\text{-}30\ Hz}$) et le bêta ratio (logarithme de la puissance de deux bandes de fréquences déterminées de façon empirique dans la plage des ondes Bêta : Log $((P_{30\text{-}47\ Hz})/(P_{11\text{-}20Hz}))$ utilisé par le BIS [10].

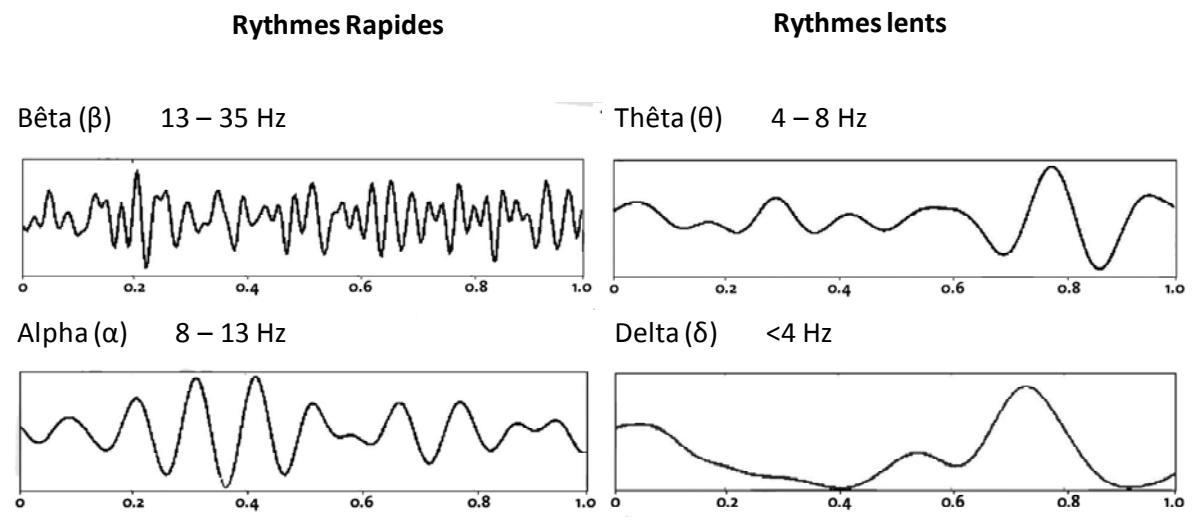

Figure 3 – Les différents rythmes d'ondes composant l'EEG

Analyse bispectrale

L'analyse bispectrale de l'EEG est d'introduction plus récente dans le domaine médical même si elle était depuis longtemps utilisée par les géophysiciens pour étudier les mouvements des vagues ou l'activité sismique. L'analyse bispectrale de l'EEG est un procédé mathématique d'analyse du signal qui, appliqué après une transformée de Fourier, a pour but de quantifier le degré de relation de phase ou de synchronisation existant entre les composants du spectre de puissance. Comme beaucoup de systèmes biologiques, le cerveau se comporte de manière non linéaire c'est-à-dire que son activité est composée d'éléments dont certains sont reliés entre eux de façon plus ou moins importante. L'analyse bispectrale est capable de mesurer ces interactions potentielles. Pour cela, elle détermine le degré de relation de phase entre chaque paire de fréquences du spectre sous la forme d'une variable appelée « synchfastslow » ou

bicohérence. Cependant, l'utilisation isolée de cette variable s'est avérée insuffisante pour discriminer à la fois une sédation légère et une anesthésie profonde. La valeur de l'index bispectral affichée par le moniteur BIS développé par Aspect Medical est calculée par une formule mathématique complexe et propriétaire qui prend en compte, avec des coefficients plus ou moins importants, plusieurs paramètres de l'analyse spectrale (bêta ratio), du bispectre (syncfastslow) et des paramètres du domaine temporel (RS) [10]. Une partie de l'algorithme a depuis été découvert, ainsi pour des valeurs de BIS < 30, il existe une relation strictement linéaire entre le BIS et le RS pouvant être retranscrite comme suit : BIS=50-RS/2 si RS>35% [22]. Il semble que le paramètre prépondérant lorsque le BIS est compris entre 60-80 soit le « bêta-ratio » et entre 30-60 le « synchfastslow » [23]. L'apport du « synchfastslow » ne semble cependant pas être majeur, attendu que pour une valeur de BIS comprise entre 30 et 80, la SEF95 fait aussi bien [24].

Entropie spectrale

L'entropie est un concept physique qui mesure l'irrégularité ou l'état de désordre d'une séquence. Le premier dispositif commercial mesurant l'entropie a été mis sur le marché en novembre 2002 et son algorithme est partiellement publié contrairement au BIS [14]. En anesthésie, l'entropie est élevée au stade d'éveil et diminue avec l'approfondissement de l'anesthésie [15, 16]. L'entropie spectrale (SEN) [25], est issue de l'entropie de Shannon [26], appliquée à la densité de la puissance spectrale du signal EEG. L'entropie de Shannon est une mesure standard de l'état d'ordre d'une séquence. Elle fut initialement utilisée pour l'analyse des séquences ADN. Elle quantifie la densité de probabilité de la distribution des valeurs. Son application à l'anesthésie repose sur le postulat suivant : la densité de probabilité des valeurs d'amplitude d'un tracé brut EEG d'éveil est relativement constante entre les époques [10]. L'augmentation des concentrations d'hypnotiques entraîne une augmentation de l'amplitude du signal EEG. La probabilité de densité de fonction s'élargit et s'aplatit, rendant la distribution plus uniforme (Figure 4). Cependant, l'entropie de Shannon n'est pas normalisée sur la puissance totale de l'EEG. Sa valeur absolue peut ainsi considérablement varier entre les individus, limitant grandement son intérêt en anesthésie. Une même valeur peut en effet correspondre à un patient éveillé comme à un patient inconscient.

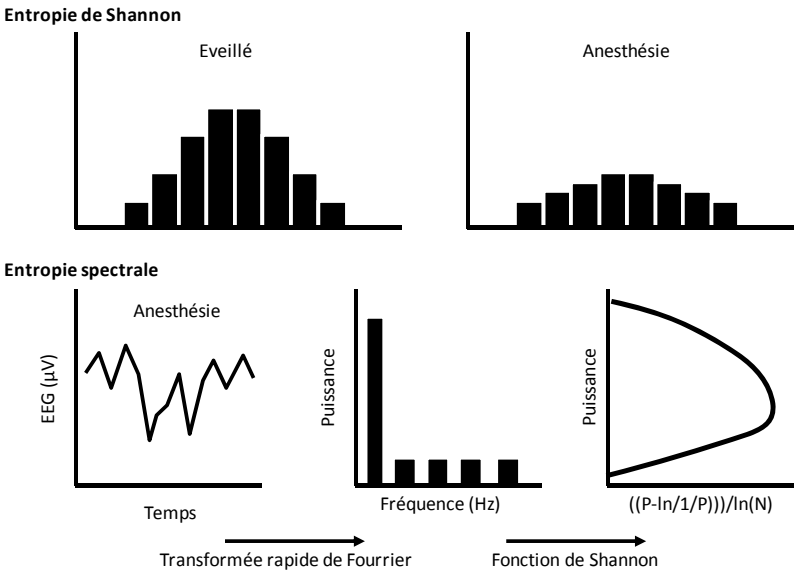

Figure 4 - Représentation schématique de l'entropie de Shannon, et spectrale appliquée à l'EEG.

L'entropie spectrale pour éviter cet écueil et permettre une certaine normalisation n'utilise pas une analyse du tracé brut EEG mais celle des bandes de fréquences qui composent l'EEG. Ainsi après une transformée rapide de Fourier permettant un calcul de la puissance spectrale totale (normalisation), la fonction de Shannon est appliquée afin d'assigner à chaque fréquence présente une valeur spécifique (Figure 4). La somme de l'ensemble de ces valeurs donne un nombre appelé l'entropie spectrale. Le dispositif commercial, utilisant ce principe appelé M-Entropy est commercialisé par GE Healthcare. La particularité de ce moniteur, est de fournir deux index en fonction de la bande de fréquence étudiée. L'entropie basale ou state entropy (SE) et l'entropie réactionnelle ou response entropy (RE) calculées respectivement sur les plages de fréquences comprises entre 0,8-32 Hz et 0,8-47 Hz. En pratique la RE n'apporte aucune information supplémentaire. De plus, comme le BIS, l'entropie spectrale dispose d'une détection automatique des RS et évolue de façon linéaire avec leurs augmentations (SE=29-RS/3,25) [27]. D'autres mesures de l'entropie spectrale ont été appliquées à l'EEG mais restent au stade de la recherche.

Analyse statistique de paramètres issus du domaine fréquentiel et temporel de l'EEG

Le SEDline™ (Hospira) ancien PSA4000 fournit, à partir d'un enregistrement de l'EEG frontal bilatéral, un index : le « patient state index » (PSI) dont l'algorithme propriétaire utilise également une pondération statistique de plusieurs paramètres quantitatifs [28]. Cet index est issu de paramètres de l'analyse spectrale (puissance des bandes de fréquences) et d'une analyse topographique des variations de l'EEG (symétrie, antérieur/postérieur) [29]. Peu de données sont encore disponibles, il ressort des rares études publiées que l'adjonction de ces paramètres n'apporte pas de gain significatif par rapport au BIS [30].

Le Narcotrend™ (Monitor Technik) commercialisé depuis 2001 utilise une analyse statistique de paramètres issus du domaine temporel (mesure de l'amplitude, détection des suppressions, analyse autorégressive du tracé EEG brut) et du domaine fréquentiel (analyse spectrale) permettant de classer, par rapport à une base de données, l'époque EEG (20 secondes) enregistrée en six catégories (A à F), avec 15 sous-classes (0 à 2) [31]. A

correspondant à l'éveil, B à la sédation, D et E à un niveau d'anesthésie chirurgicale et F à la survenue de « burst suppression ». Afin de simplifier la lecture, le Narcotrend affiche parallèlement un index (0-100) issu de cette classification avec une courbe de tendance. Sa distribution reste actuellement confidentielle et une de ces principales limites est l'absence fréquente de classification du signal.

Relations entre les concentrations des agents anesthésiques et les valeurs du BIS

Plusieurs travaux récents rapportent que l'évolution du BIS n'est pas linéaire sur toute la plage de concentration [32-33] et est mieux décrite par deux sigmoïdes avec une phase de plateau (Figure 5) [34].

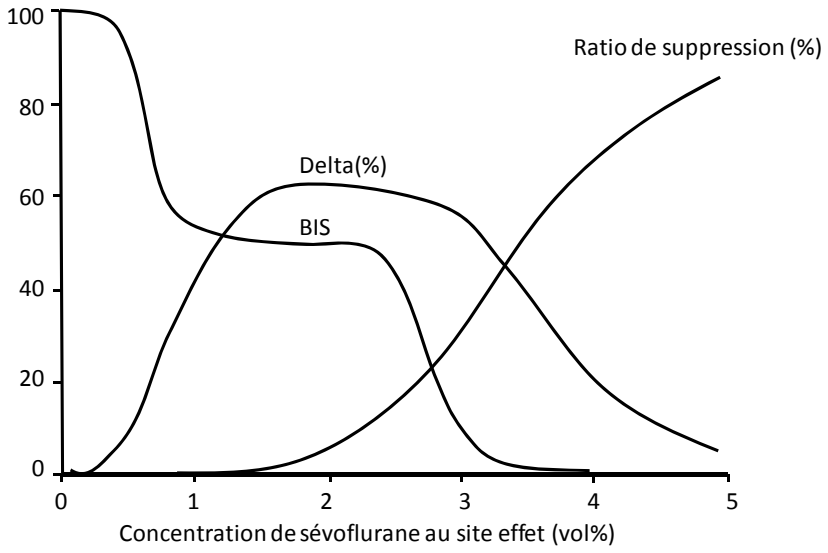

Figure 5 - Concept du « plateau d'incertitude » du BIS d'après Kreuer et al. [34]. Évolution non linéaire du BIS pour des concentrations croissantes de sévoflurane mieux décrite par deux sigmoïdes.

Ce concept de plateau d'incertitude du BIS peut être cliniquement pertinent. Ainsi, il est rapporté pour des modifications importantes de concentrations des variations relativement faibles du BIS avec les anesthésiques volatils.

L'autre principale limite du BIS, en l'absence de curares, est l'existence possible d'une surestimation par l'algorithme de la valeur de BIS du fait d'une contamination du signal EEG par de l'EMG facial [35]. Ce phénomène expose à un risque d'approfondissement inapproprié de la profondeur d'anesthésie. L'une des explications vient du fait que la bande de fréquence de l'EMG (30-300 Hz) chevauche celle de l'EEG du BIS (0-50 Hz) en particulier lors du calcul du « bêta-ratio ». Il existe une multitude d'autres artefacts ou pièges (tableau 1) qui sont loin d'être rédhibitoires, à condition d'être connues et d'interpréter le BIS en fonction du niveau d'activité EMG (< 20dB), de l'index de qualité (IQS ; > 80%), du RS (≤ 0%) et du tracé EEG brut.

Tous les agents hypnotiques n'entrainent pas un ralentissement de l'EEG. Le N_2O n'a ainsi pas d'effet net sur le BIS, même administré à une fraction de 66 % [36], alors qu'il a un effet clinique sédatif plus ou moins marqué selon les études. Ceci a été attribué au fait que le N_2O fait augmenter à la fois les puissances alpha et bêta, mais ne fait pas varier le rapport entre les deux qui participe au calcul du BIS® [10]. La kétamine à dose anesthésique induit une augmentation des fréquences rapides laquelle est associée à une augmentation de la $SEF_{95,}$ du BIS® [36].

Tableau 1 - Pièges et artéfact du BIS d'après Dahaba [6]

Artéfacts ou pièges pour l'algorithme du BIS	Modifications du BIS	Explications
Changement paradoxal du BIS avec les agents anesthésiques		
Arrêt d'administration du N_2O	↑ paradoxale du BIS	Rythmes δ et θ ↑
Kétamine	↓ paradoxale du BIS	Rythmes β↑, δ ↓
Isoflurane	↓ paradoxale du BIS	Rythmes α et β↑
Interférences électriques avec le BIS		
Stimulateur cardiaque	BIS ↑	interférence électrique
Réchauffeur à air pulsé	BIS ↑	vibration de l'air
Rasoir endoscopique	BIS ↑	oscillation du rasoir
Bistouri électrique	Artefacts	Saturation du signal
Interactions de l'activité EMG		
Curares non dépolarisant	BIS ↓	atténuation des artéfacts EMG
Succinylcholine	BIS ↓↓	artefact
Altérations de l'éléctrogénèse		
Démence	BIS bas	Rythme β ↓
EEG microvolté idiopathique	BIS bas	Tracé de faible amplitude
Traumatisme crânien	BIS bas	Souffrance cérébrale
Autres circonstances		
Hypoglycémie	BIS ↓	Rythmes δ et θ ↑, α ↓
Hypovolémie	BIS ↓	↓ de la perfusion cérébrale
Ischémie cérébrale	BIS ↓	↓ de la perfusion cérébrale
Hypothermie	BIS ↓	Baisse du métabolisme cérébral

Lorsque la M-entropy est comparée au BIS, même si les deux index apprécient de façon comparable la perte de conscience et une activation de l'EEG en réponse à une stimulation nociceptive, la prédiction des concentrations au niveau du site effet en agents anesthésiques semble être inférieure au BIS [37]. La SE M-Entropy, tout comme le BIS, augmente en présence de kétamine [38], ne détecte pas l'adjonction de N_2O [39] et diminue lors de l'utilisation de curares [40]. Enfin, contrairement au BIS, aucune grande étude randomisée n'a validé la cible comprise entre 40 et 60, proposée par le fabricant pour une anesthésie « adéquate ».

Malgré toutes ces limites, le monitorage par le BIS permet de réaliser une meilleure titration des agents intraveineux et un meilleur ajustement du degré d'hypnose. Cette optimisation entraine dans la littérature une réduction de la consommation d'agents hypnotiques variant de 19 à 40% en fonction de l'agent, du type de chirurgie et du morphinique associé [41]. Mais ce bénéfice n'aboutit pas à une réduction du temps d'hospitalisation et n'annule pas le surcout lié au monitorage. Il est nécessaire de ciblé les indications aux patients nécessitant une titration fine de l'anesthésie en raison d'une marge thérapeutique étroite (patients à risque de mémorisation, sujets âgés, grossesse, altération de la fonction rénales ou hépatiques…), d'une chirurgie de longue durée ou hémorragique et lors des situations favorisant une dissociation entre le niveau anesthésique et l'hémodynamique (phéochromocytome, dysautonomie, coeliochirurgie...).

Limite des informations issues de l'EEG

Depuis l'introduction en anesthésie de l'électroencéphalographie comme méthode de monitorage de la profondeur d'anesthésie, plusieurs études ont mis en évidence une bonne corrélation entre les scores de sédation et les paramètres quantitatifs dérivés de l'EEG. Cependant aucune corrélation n'a pu être retrouvée entre la réponse clinique à un stimulus nociceptif et les paramètres EEG issus de l'analyse spectrale [42-44] ou bispectrale [33,45]. Le fait que les structures télencéphaliques soient impliquées dans la perte de conscience alors que la moelle épinière et les structures sous-corticales contrôlent les composantes motrices [46], permet d'expliquer les bonnes performances des appareils de monitorage de la profondeur d'anesthésie utilisant l'analyse de l'EEG en termes d'appréciation du degré d'hypnose, (cible étudiée adéquate), mais aussi leurs faibles performances dans la prédiction d'une réactivité motrice à un stimulus nociceptif (cible étudiée inadéquate car sous dépendance sous-corticale et médullaire). Conceptuellement, il ne paraît donc pas possible de prédire le mouvement par le monitorage de l'EEG spontané, lors de l'application d'un stimulus douloureux. En revanche les variations de BIS dans les suites d'une stimulation nociceptive semblent refléter le degré d'analgésie et les interactions médicamenteuses [47]. Ainsi, la présence d'un morphinique atténue significativement l'augmentation des valeurs du BIS après un stimulus nociceptif pour une concentration identique d'hypnotique [48]. Une grande variabilité peropératoire du BIS peut être interprétée comme une insuffisance d'analgésie plutôt qu'un défaut d'hypnose. Mais des réactions paradoxales aux stimuli nociceptifs sont décrites lors d'un défaut d'analgésie. On observe alors un ralentissement de l'électrogénèse qui prédomine dans les régions frontales [49] responsables d'un effondrement paradoxal du BIS [50].

Les effets des agents anesthésiques ne sont pas liés uniquement à une dépression de l'activité neuronale mais se limitent parfois à uniquement à une dépression de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales [51, 52]. Il a été montré que le sévoflurane à faible concentration (0,25 %) bloquait la mémorisation émotionnelle en perturbant les connections fonctionnelles entre l'amygdale et l'hippocampe et cela sans effet métabolique dépresseur direct sur aucune des deux structures [53]. La mesure de cet effet n'est pas actuellement possible en clinique. L'évaluation de la mémorisation basée sur des données électrophysiologiques ne peut être qu'indirecte et donc imparfaite. Les données dans la

littérature concernant la prévention du risque de mémorisation par l'utilisation du BIS sont d'ailleurs contradictoires [54, 55]. On peut d'ailleurs se poser la question de l'objectif à atteindre : est-ce d'obtenir une absence d'éveil tout au long de l'anesthésie ou une absence de mémorisation des évènements per-anesthésiques ? Schneider et coll. ont étudié 20 patients après l'intubation en utilisation le monitorage par le BIS et la technique de l'avant-bras isolé. Au moment de l'étude, 8 patients sur 20 étaient capables de serrer, à la demande, la main de l'investigateur sans qu'aucun patient n'aient mémorisé cet événement après le réveil [56]. Afin de peut-être clore définitivement le débat, une grande étude multicentrique (6000 patients) est en cours de recrutement (Clinicaltrials.gov : NCT00281489). Actuellement, au mieux, il faut faire bénéficier du monitorage par le BIS 138 patients à risque de mémorisation pour éviter un cas de mémorisation explicite [54] ; au pire, le BIS ne fait pas mieux que la fraction expirée d'halogénés (quand elle est disponible) [55].

APPLICATION DE L'EEG AU DOMAINE DE LA REANIMATION

La surveillance du fonctionnement cérébral reposait jusqu'à ces dernières années seulement sur l'examen clinique. Cependant, la réalisation d'un examen neurologique précis est souvent difficile chez un patient sous sédation. L'EEG est alors intéressant et depuis une dizaine d'années, le développement de l'EEG numérisé a permis de pallier les problèmes techniques et de rendre plus accessible le monitorage de l'activité électrique cérébrale au lit du patient. Actuellement, l'enregistrement continu de l'EEG (EEGc) avec des appareils multicanaux dédiés, bien qu'encore sous-utilisé, prend une place de plus en plus importante dans le monitorage multimodal des patients en neuroréanimation. Il possède de nombreuses indications [57] qu'il est important de connaitre : il permet de détecter des activités épileptiques sans traduction clinique, de déceler des signes de souffrance cérébrale en rapport notamment avec un trouble métabolique, une ischémie ou une anoxie et a également une valeur pronostique (Tableau 2). Parallèlement, on observe que les outils EEG issus de l'anesthésie, comme le BIS ou l'entropie spectrale, initialement développés pour des patients sains sous anesthésie générale, tendent à se déplacer vers les secteurs de réanimation.

Tableau 2 - Indications du recours à un monitorage continu de l'EEG (EEGc) d'après Friedman et al. [107].

1. Détection et caractérisation des crises non-convulsives chez des patient présentant une altération de la conscience avec :	
	Antécédents d'épilepsie
	Fluctuation du niveau de conscience
	Lésion cérébrale
	Crises tonico-cloniques récentes
	Stéréotypies (mouvements paroxystiques, nystagmus, tremblements, secousses, Hippus pupillaire)
2. Evaluation de la sédation	
	Sédation Thérapeutique pour le contrôle d'une HIC ou d'un EME réfractaire
	Evaluation du niveau de sédation au cours d'une sédation profonde ou lors de l'emploi de curares
3. Détection d'une souffrance ischémique	
	Vasospasme au cours des hémorragies méningées
	Ischémie cérébrale chez les autres patients à aux risque d'accident vasculaire ischémique
4. Intérêt pronostique	
	Après un arrêt cardiaque
	Après traumatisme crânien

HIC : hypertension intracrânienne ; EME : état de mal épileptique ; AVC : accident vasculaire cérébral

Monitorage continu de l'EEG en réanimation

L'enregistrement de l'EEGc peut se faire : soit à l'aide de modules compatibles avec le monitorage habituel permettant l'enregistrement de 2 à 4 canaux avec un affichage sous la forme d'un spectre de puissance compressé (CSA) après une transformé rapide de Fourrier; soit au mieux avec des appareils multicanaux dédiés permettant le stockage des tracés brut et d'un enregistrement vidéo avec possibilité de consultation à distance, utilisant des algorithmes de détection semi-automatique (index de symétrie, quantification des silences électriques..) pouvant générer des alarmes et un affichage sous la forme de densité spectrale couleur (DSA). Cette représentation permet de déceler rapidement les modifications de fréquence du rythme de base (ralentissement focal, apparition de suppression, perte des fréquences rapides, augmentation ou diminution de la variabilité de l'EEG) et la survenue d'activité paroxystiques. Le nombre et le positionnement des électrodes dépendent de la finalité du monitorage. Les phénomènes électriques anormaux peuvent être présents soit seulement sur quelques dérivations, reflétant une dysfonction focale du système nerveux central, soit sur l'ensemble du scalp en cas de dysfonction généralisée ou d'imprégnation médicamenteuse. Un compromis doit être trouvé entre la simplicité de mise en route et la sensibilité du système. Le but du monitorage en réanimation n'est pas de localiser un foyer avec précision, et la mise en place d'un système 10–20 [58] complet est fastidieuse. Le plus souvent, un montage de sept à huit électrodes de scalp suffit en réanimation. Le monitorage de seulement 2 canaux (5 électrodes) ne permet de détecter que 12 à 38 % des « crises électriques » identifiés avec un système 10–20 conventionnel [59]. En revanche, l'utilisation d'un montage avec 7 électrodes repartit suivant des repères anatomiques simples : les yeux (Fp1, Fp2), les oreilles (T3, T4), le vertex (Cz) et de part et d'autre de l'inion (O1-02) permet une détection de 93% des « crises électriques » en réanimation [60]. Le monitorage proposé par les moniteurs de profondeur d'anesthésie limite l'étude de l'EEG à la région frontale et cela de façon unilatérale ce qui est très nettement insuffisant pour la détection d'un événement focal. Seule une modification globale ou limitée au lobe frontal étudié pourra être détectée.

Détection des activités épileptiformes

L'EEG est intéressant à toutes les phases de la prise en charge de l'état de mal épileptique (EME) : il est utile au diagnostic, à la prise en charge thérapeutique et à la surveillance. Une étude concernant 164 patients avec un EME tonico-clonique retrouve des crises électriques chez 48% des patients après l'arrêt de toute convulsion clinique et un EME larvé caractérisé par la persistance de décharges critiques sans manifestation motrice chez 14% des patients [61]. La persistance d'un EME sans manifestation clinique est associée à une mortalité double par rapport à celle de l'EME tonicoclonique [62] et nécessite d'ajuster le traitement. La possible évolution d'un EME clinique vers un EME larvé justifie, à elle seule, le monitorage EEGc systématique dans la prise en charge de l'EME généralisé [63].

L'activité épileptiforme peut être divisée en activité intercritique et per critique. L'activité EEG inter-critique consiste à des pointes isolées ou à des complexes comprenant des pointes avec des ondes lentes. Une pointe est une onde triphasique d'une durée comprise entre 20 et 80 ms et d'une amplitude d'au moins le double de l'activité de fond. La combinaison de pointes et d'ondes lentes est appelée « pointes-ondes » (Figure 6).

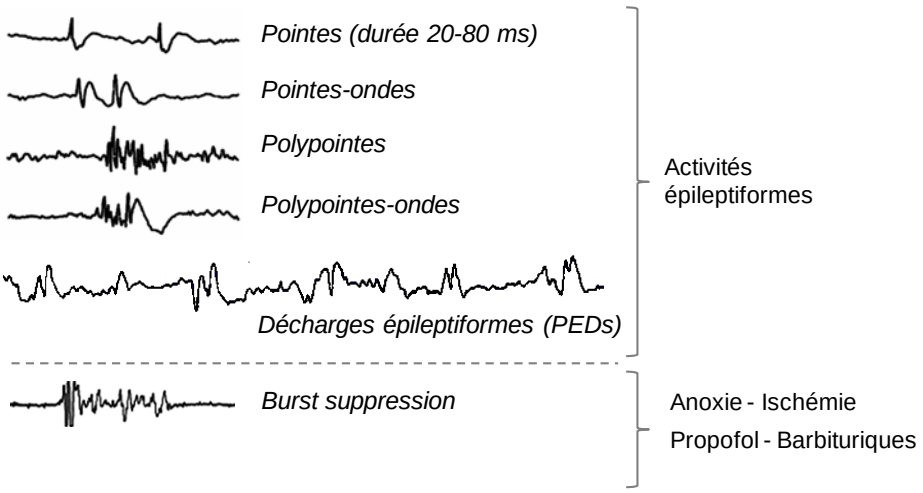

Figure 6 - Aspect des différentes activités épileptiformes observées en intercritique et des « burst suppression ».

Les anomalies per-critique correspondent à des bouffées rythmiques de « pointes-ondes » mais aussi à des bouffées rythmiques d'ondes bêta, alpha, thêta qui augmentent d'amplitude et diminuent en fréquence durant l'évolution de la crise. La constatation de telles anomalies permet le diagnostic de « crise électrique ». Ainsi, toutes les pointes ne sont pas des crises et toutes les crises électriques ne contiennent pas des pointes. Les crises électriques durent généralement de 5 secondes à 2 minutes et cessent assez brutalement. Si une crise dure plus longtemps, le terme d'EME peut être employé. Si les crises électriques ne sont pas accompagnées de manifestations cliniques, en particulier de manifestations motrices elles sont dénommées « crises non convulsives » (CNC) et en cas de phénomène prolongé d' « état de mal épileptique non convulsif » (EMCNC). La définition exacte de ces CNC reste débattue, car les manifestations cliniques peuvent être subtiles et facilement masquées. Certaines activités épileptiformes constituées de décharge périodique (PEDs : periodic epileptiform discharges ; latéralisées (PLEDs : lateralized PEDs, BiPLEDs : Bilateral PLEDs) ou généralisées (GPEDs : generalized PEDs) et les activités rythmiques ou périodiques induit après stimulation (SIRPIDS : stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges) font l'objet d'un vif débat sur leur caractère per, inter ou post-critique. La nécessité ou non de les traiter est discutée [64, 65], d'autant plus que certaines PLEDs peuvent s'accompagner de signes moteurs ou d'une altération de la vigilance. Leur survenue semble être un facteur de mauvais pronostic [66, 67, 68]. Elles sont associées dans 58-100% des cas à la survenue d'EMNC [69].

Les études qui se sont intéressées à l'enregistrement continu de l'EEG en neuroréanimation rapportent une fréquence très élevée de ces CNC variant de 19-34% (tableau 3) [57,70, 71, 72]. Sur une série de 540 patients ciblés bénéficiant d'un monitorage EEGc, Claassen et al. [71] détectent 19% de CNC et 10% d'EMNC. Le principal facteur de

risque était la persistance d'une altération de la conscience ; suivi d'un âge < 18 ans et d'antécédent d'épilepsie. Dans cette population cible de neuroréanimation, on retrouve des CNC chez 21-34% des patients après un AVC hémorragique, 22-33% après un traumatisme crânien, 18% après une hémorragie méningée (HSA), et 4-6% après un AVC ischémique [71-76].

Tableau 3 - Fréquence de survenue des crises électriques chez des patients de réanimation.

Etudes	Population d'étude	Type EEG	Type d'étude	*N*	Pourcentage de crises (%)	Pourcentage de CNC (%)
Jordan [87]	Patients de Neuroréanimation	EEGc	Rétrospective	124	35	74
DeLorenzo et al. [61]	Patients ayant présenté des crises clinques et une altération de la conscience	EEGc	Prospective	164	48	100
Vespa et al. [137]	Traumatismes crâniens modérés	EEGc	Rétrospective	94	22	52
Towne et al. [74]	Patients de réanimation comateux	EEG Routine	Rétrospective	236	8	100
Vespa et al. [75]	Patients de neuroréanimation souffrant d'AVC ischémiques ou hémorragiques	EEGc	Prospective	109	19	79
Claassen et al. [97]	Patients avec une altération de la conscience ou suspect de crises infracliniques	EEGc	Rétrospective	570	19	92
Classen et al. [68]	AVC hémoragiques avec une altération de la conscience	EEGc	Rétrospective	102	31	58
Oddo et al. [80]	Patient médicaux sans lésion cérébral avec une altération de la conscience	EEGc	Rétrospective	201	10	67

Dans le cadre particulier des AVC hémorragiques la survenue d'un EMNC est un facteur de mauvais pronostic et est corrélée à la survenue d'une majoration du saignement [68] et d'une déviation de la ligne médiane [75]. Ces études rapportent également une fréquence élevée (21 %) et inattendue d'EMNC chez les patients victimes d'un AVC hémorragique sous-cortical [75]. La survenue de CNC constitue en elle-même un facteur de mauvais pronostic en termes de devenir neurologique [76-78]. Dans les suites d'un traumatisme crânien les crises comitiales entraînent des poussées épisodiques ou prolongées d'HTIC accompagnées d'une véritable crise énergétique objectivée en microdialyse [79]. La mortalité des EMNC reste élevée. Elle dépend de l'étiologie mais également de la durée d'évolution et du retard diagnostique [73]. L'EMNC est d'autant plus difficile à traiter que sa durée d'évolution a été longue et que le diagnostic a été porté tardivement. La mortalité augmente de 36% lorsque l'EMNC est diagnostiqué dans les 30 minutes à 75% s'il est diagnostiqué après la 24° heure [73]. Récemment, chez des patients de réanimation indemnes de toute atteinte cérébrale, il a

également été rapporté, lors d'enregistrement de l'EEGc, une fréquence non négligeable (10%) de crises électriques dont la majorité était des CNC (67%) [80]. Dans cette étude, la survenue de crises électriques constituait, en analyse multivariée, un facteur indépendant de surmortalité.

Ces dernières années, de nombreux paramètres quantitatifs ont été développés afin de détecter ces activités électriques épileptiformes, comme : l'analyse spectrale compressée (CSA), l'index de symétrie cérébrale, l'intégration d'amplitude, la détection automatique de pointes ou de modification de rythme. Ces outils permettent de détecter 70-93% des crises, avec cependant 1-5 fausses détections par heure [81]. Cependant, il faut souligner le fait que ces outils ont été développés dans le cadre de l'épilepsie temporale et ne sont pas validés pour une utilisation en réanimation avec tous les artéfacts que peut comporter un tracé EEG chez ces patients.

La durée du monitorage est également un paramètre important à prendre en compte. Le monitorage de l'EEGc permet par rapport à l'EEG conventionnel (30 minutes) d'identifier 4 fois plus d'évènements comitiaux dans les 72 premières heures [71].

Le monitorage EEG est également fondamental lors du traitement de l'EME réfractaire, qui passe souvent par l'induction d'un coma thérapeutique par des barbituriques ou du propofol intraveineux à fortes doses. Le but est d'obtenir la disparition des crises en induisant une dépression de l'activité corticale pendant 12 à 24 heures, tout en évitant la iatrogénie, notamment cardiovasculaire, liée à l'utilisation prolongée d'agents anesthésiques à fortes doses. Les doses à utiliser pour atteindre ce but sont éminemment variables d'un patient à l'autre. Seul l'EEGc permet d'utiliser la plus faible posologie de ces pour obtenir l'effet désiré. Aucune corrélation n'est retrouvée entre le taux plasmatique et l'intensité de suppression EEG [82]. Même s'il n'existe aucun consensus dans la littérature concernant le nombre de burst à obtenir par minute [83], une cible de 3-5 busrt par minute est classiquement utilisée de façon arbitraire [84-85].

Un intérêt supplémentaire de l'EEGc est également de faciliter le diagnostic différentiel de l'EME qui est le pseudo-état de mal épileptique d'origine psychogène. Syndrome relativement fréquent puisqu'il représente 28% des patients adressés pour épilepsie pharmacoresistante dans les centres spécialisés [86]. La disponibilité permanente d'un tracé EEG permet de considérablement faciliter la démarche diagnostique en permettant de rapidement constater l'absence de décharge électrique en per-critique et de dépression de l'électrogénèse en postcritique. Le traitement de ces pseudo-crises entraine une augmentation importante de la morbidité avec en particulier des arrêts respiratoires. En revanche, La distinction entre un état de mal myoclonique lors d'une encéphalopathie post-anoxique et un EME n'est pas à la porté de l'EEGc et reste une affaire de spécialiste.

Aucune étude n'a encore permis de démontrer une amélioration du devenir des EME par l'utilisation de l'EEGc en réanimation. Cependant, Jordan et al. [87] rapportent que l'utilisation large de l'EEGc dans les neuroréanimations américaines entrainait chez 86% des patients enregistrés une modification thérapeutique en apportant une aide décisive (54%) ou contributive (32%) dans leur prise en charge.

Détection d'une souffrance cérébrale ischémique

L'ischémie cérébrale est une complication fréquente en neuroréanimation [88, 89]. On estime que 36% des patients avec une HSA sur rupture d'anévrisme développent une ischémie secondaire [89]. L'ischémie est également une complication fréquente après un traumatisme crânien sévère [90]. Une détection précoce de l'ischémie cérébrale, à un stade potentiellement réversible, pourrait améliorer le devenir de ces patients. L'existence d'une forte corrélation entre la baisse du DSC et la survenue de modifications de l'électrogénèse (Tableau 4) [91, 92] fait du EEGc un outil de monitorage intéressant chez ces patients à haut risque ischémique.

Tableau 4 - Altération de l'EEG en relation avec les variations du débit sanguin cérébral (DSC).

DSC (ml/100g/min)	Altérations EEG	Fréquences (Hz)
25-35	Perte des fréquences rapides bêta	<13
18-25	Ralentissement de l'électrogénèse	5-7
12-18	Apparition d'ondes lentes delta	1-4
<8-10	Aplatissement de l'EEG	<1
	- Burst suppression	
	- Tracé plat	

Lorsque le DSC baisse au-dessous de 25-35 ml/100g/min, on observe dans les secondes qui suivent des modifications de l'électrogénèse (disparition progressive des ondes rapides) qui peuvent déjà être détectées par une analyse quantitative de l'EEG [93-94]. A un stade plus avancé survient un ralentissement important de l'électrogénèse lié à l'apparition d'ondes delta (Figure 7), puis lorsque le DSC est inférieur à 8-10 ml/100g/min, les lésions neuronales deviennent irréversibles, et apparaissent des « burst suppression » ou un tracé isoélectrique. Il doit être mentionné qu'une ischémie constituée depuis plusieurs heures n'est pas diagnostiquée par l'EEG et que les modifications de l'EEG induites par l'ischémie concernent uniquement les atteintes corticales. En effet, une ischémie sous-corticale n'entraine pas ou peu (activité thêta focale) de modifications de l'EEG [95].

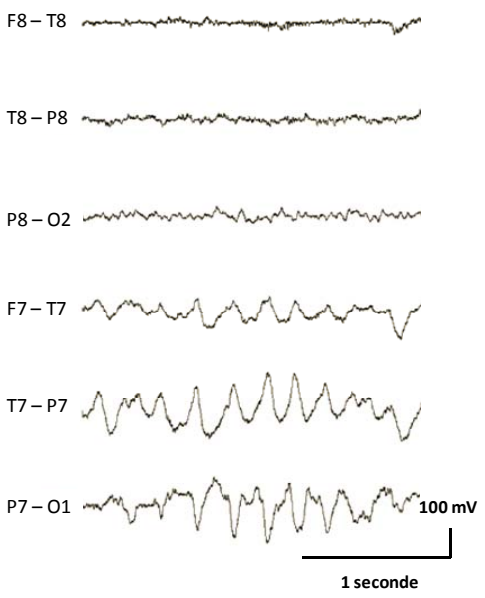

Figure 7 - Altérations EEG d'origine ischémique au niveau de l'hémisphère gauche. On observe, sur l'enregistrement issu de l'hémisphère gauche, une augmentation des activités lentes (delta) et une perte des activités rapides (bêta). Au niveau de l'hémisphère droit, les activités rapides (bêta) persistent.

Les améliorations récentes dans le traitement du signal, en particulier l'analyse quantitative en temps réel de l'EEG dans le domaine fréquentiel (qEEG) ont contribué à un regain d'intérêt pour l'enregistrement continu de l'EEG en neuroréanimation. Ces techniques de qEEG permettent grâce à des indices quantitatifs de rapidement détecter un épisode ischémique.

Dans le cadre des HSA, plusieurs études ont démontré la faisabilité de l'utilisation du qEEG comme outil de détection précoce d'une ischémie cérébrale secondaire [76-77,97-98]. L'équipe de Labar et al. [96] a été la première à retrouver qu'une réduction de la puissance totale du spectre (1-30 Hz) dans l'un des deux canaux étudiés était corrélée à la survenue d'une ischémie secondaire et qu'elle précédait les signes cliniques chez 36% des patients. Chez 32 patients consécutifs souffrant HSA modérée, Vespa et al. [77] rapportent qu'une réduction de la variabilité des ondes alpha (puissance entre 6-14 Hz / puissance totale entre 1-20 Hz) permettait de détecter un vasospame (59% des patients) avec une sensibilité de 100% mais une faible spécificité (50%). Pour la majorité des patients (10 patients sur 14) les modifications du qEEG précédaient le diagnostic de vasospame de plus de 2 jours. De même, dans une autre étude, chez 34 HSA graves (Hunt et Hess, grades 4-5), 100% des vasospames étaient détectés par l'qEEG [76]. Dans cette étude, une baisse du ratio alpha/delta (puissance entre 8-13 Hz / puissance entre 1-4 Hz) de plus de 10% par rapport à sa valeur de base était le paramètre le plus sensible (100%) et le plus spécifique (76%) [97]. Cependant, il faut préciser que de nombreuses interférences entravent ces algorithmes de détection, outre la présence d'artefact qui impose une lecture systématique du tracé brut EEG, l'emploi d'agents hypnotiques reproduit les mêmes aspects EEG qu'une baisse du DSC. Afin de partiellement s'affranchir des effets de la sédation, le ratio alpha/delta était mesuré après une stimulation (nursing, bronchoaspiration…).

L'utilisation du qEEG a également un intérêt dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux ischémiques qui sont à risque d'aggravation secondaire par extension de l'ischémie, de survenue de nouveaux infarctus ou d'une ré-occlusion après thrombolyse. Dans une étude pilote, l'index de symétrie cérébrale, un algorithme basé sur la différence de puissance spectrale moyenne (1-25 Hz) entre les deux hémisphères était hautement corrélé, lorsque l'ischémie intéresse le territoire cérébral antérieur, avec le devenir neurologique évalué par le score NIHSSS [98]. Cependant, aucune étude dans le cadre des HSA ou des AVC ischémiques n'a évalué l'intérêt pronostique d'une détection précoce de la survenue d'une ischémie cérébrale secondaire par qEEG.

Intérêt pronostique

Grâce à l'EEGc, la réalisation d'une surveillance prolongée donne accès à une évaluation de la réponse dynamique de l'EEG, du cycle veille-sommeil et à une meilleure détection des décharges épileptiformes, tous considérés comme étant des facteurs déterminants dans le pronostic d'un patient comateux [99]. La présence de rythmes EEG invariables après une anoxie, non modulée par les stimulations sensorielles, comme un alpha-coma (rythme de base entre 8 et 13 Hz, d'une amplitude inférieure à 50 µV, de répartition diffuse sur tout l'encéphale, et dépourvu de réactivité) est associée avec une probabilité de 88% de persistance d'un état végétatif ou de décès [100]. Dans une étude concernant 116 HSA, l'absence d'une architecture de l'EEGc de type veille-sommeil ainsi que la présence de PLEDs étaient des

facteurs indépendant de mauvais pronostic [67]. Tous les patients présentant une absence de réactivité EEG, des GPLEDs, des BiPLEDs ou un EMNC ont eu une évolution neurologique défavorable. Après une anoxie cérébrale la présence de « burst suppression » est toujours associée à une évolution neurologique défavorable [101]. Plusieurs classifications stratifiant l'ensemble de ces tracés pathologiques (Tableau 5) sont disponibles [102-104]. Il doit être cependant mentionné que ces études ont pour la plupart été réalisée avant l'avènement de l'hypothermie thérapeutique.

Tableau 5 - Classification pronostique des aspects EEG selon Synek [102,104]

Classification de Synek [102]			
I. Alpha régulier, réactivité thêta			
II. Thêta prédominant			
	a. Voltage normal, tracé réactif		
	b. Faible voltage, tracé non réactif		
III. Delta ou Fuseaux			
	a. Delta prédominant, répandu, rythmique, réactif		
	b. Spindle coma		
	c. Delta prédominant, faible voltage, irrégulier, non réactif		
	d. Delta prédominant, moyen voltage, habituellement non réactif		
IV. Busrt suppression, alpha coma / theta coma / Delta de faible voltage			
	a. Burst suppression		
		i. activités épileptiformes	
		ii. Pas d'activités épileptiformes	
	b. Coma avec rythme alpha		
		i. Réactivité partielle	
		ii. Pas de réactivité	
	c. Coma avec rythme thêta		
	d. Delta < 20µV		
V. Suppression	Silences électriques (<2µV)		
Catégories pronostiques des différents aspects EEG, adapté de Synek [104]			
	Optimal	Benin	Incertain	Malin	Fatal
Synek	I	IIa, IIIa, IIIb	IIb, IIIc, IIId, IVbi	IVai, IVaii, IVbii, IVc	IVd, V

Aspects techniques

Le monitorage de l'EEGc en réanimation s'expose à de nombreuses difficultés techniques [105]. L'une des principales est le maintien des électrodes sur la peau [105-106]. Les électrodes sont fréquemment décollées lors des transports, des soins ou lors d'épisodes d'agitation. Ceci impose une vérification régulière (biquotidienne) de l'impédance des électrodes qui doit être inférieure à 5000 Ω. On peut faire appel à des électrodes soit sous la forme de cupules d'argents fixées avec du collodion (composé de nitrocellulose dissoute dans un mélange d'éther et d'alcool) soit chez les patients comateux à des électrodes-aiguille sous-

cutanées en platine-iridium qui ont l'avantage d'être plus sécurisées et d'obtenir une meilleur impédance sans pour autant augmenter le risque infectieux.

Une fois le patient connecté, la survenue d'artefact est l'autre problème de l'EEGc en réanimation. Ces artefacts peuvent véritablement mimer des tracés pathologiques pouvant conduire à la réalisation d'imageries ou à des traitements inutiles. Les artéfacts électromagnétiques en réanimation sont très nombreux (ventilateur, couverture chauffante, hémofiltration, mouvement de l'eau condensée dans la sonde d'intubation…) et bien plus présents qu'au bloc opératoire. Ces interférences peuvent souvent être détectées par le clinicien à condition de posséder des notions de base d'EEG et de toujours vérifier le signal EEG brut. Mais l'aide de la vidéo est particulièrement intéressante dans la détection de ces artefacts (lit percutant-vibrant, nursing..) ou dans l'interprétation des mouvements anormaux [107]. L'EEGc ne remplace pas l'EEG classique. Son utilisation fait appel à une plus grande collaboration avec les électrophysiologistes, tant pour la mise en place et l'apprentissage de la technique que pour la confirmation indispensable de tracés anormaux.

Moniteurs de profondeur d'anesthésie en réanimation

Les moniteurs d'anesthésie, grâce à leur grande facilité d'obtention d'un tracé EEG, se sont rapidement développés dans les réanimations. Il est cependant important de connaitre les applications potentielles et limites de ces dispositifs mono-canaux. Nous évaluerons leur capacité à apprécier le niveau de sédation en réanimation, leur intérêt dans la détection des états de mal épileptiques ou des morts encéphaliques.

Évaluation du niveau de sédation

Actuellement, l'optimisation de la sédation est devenue un enjeu majeur en réanimation. Son évaluation régulière fait partie des règles de bonne pratique comme le soulignait la conférence de consensus de la Sfar en 2007. L'absence d'évaluation expose le patient à un risque de surdosage, ce qui peut prolonger la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation [108]. De nombreuses échelles subjectives ont été développées afin d'évaluer au mieux ce niveau de sédation (score de Ramsay ; l'échelle ATICE ; l'échelle de vigilance-agitation de Richmond; score d'agitation sédation de Ricker); Cependant, ces scores ou échelles requièrent une stimulation des patients et sont inappropriés chez les patients curarisés ou fortement sédatés. Dans ce contexte, les praticiens se sont tournés vers des méthodes instrumentales objectives, principalement fondées sur l'analyse de l'EEG, comme le BIS ou l'entropie spectrale. Cependant, l'analyse de la littérature comparant ces deux index à des scores de sédation ne retrouve qu'une corrélation très modérée avec une importante dispersion des valeurs de BIS [109, 110, 111, 112, 113, 114, 115] ou d'entropie [114, 115, 116] pour un même niveau de sédation défini par une échelle clinique. Les nombreux artéfacts liés à l'activité électromyographique (EMG) surestiment le BIS, exposant les patients à un risque de sédation excessive, ce qui limite son utilisation dans la sédation légère [117]. Une diminution du BIS induite par la curarisation est d'ailleurs surtout observée chez les patients faiblement sédatés et non chez les patients fortement sédatés, alors que la diminution significative de l'activité EMG est décelable dans les deux groupes [118]. L'évolution des différentes versions s'est attachée à améliorer la qualité du signal et à limiter les artéfacts liés à l'EMG,

sans réellement y parvenir [119]. Pour les sédations légères, il paraît donc actuellement difficile d'utiliser les valeurs de BIS [112,120] ou d'entropie spectrale [116] comme seul outil de titration de la sédation. Aucune étude n'a démontré qu'une sédation guidée par ces moniteurs n'apporte un bénéfice clinique ni une supériorité par rapport aux échelles cliniques validées. Il est même rapporté qu'une titration de la sédation dans un but de maintenir une valeur de BIS supérieure à 70 ne permet pas de réduire la durée de ventilation mécanique et entraine une augmentation significative la dose cumulée de benzodiazépines administrées, en comparaison à une sédation guidée par l'examen clinique [121].

Dans les situations où une sédation profonde est requise, le BIS pourrait permettre de monitorer la sédation de même que chez des patients curarisés au long cours et de limiter ainsi les surdosages. En effet, chez les patients sous sédation profonde avec des scores de sédation cliniques maximaux (Ramsay 6, RASS 5, SAS 1) ou curarisé, l'EEG est beaucoup plus sensible que les scores cliniques qui deviennent inefficients. L'utilisation de ces moniteurs pourrait venir en complément des échelles de sédation [122]. La conférence de consensus sur la sédation en réanimation recommande d'ailleurs l'utilisation du BIS chez les patients curarisés.

L'utilisation du BIS semble également particulièrement intéressante afin de guider l'administration propofol ou barbituriques au cours d'une « sédation thérapeutique » dans le cadre d'un état de mal épileptique ou d'une hypertension intracrânienne réfractaire. En effet, dans son algorithme de calcul, le BIS prend en compte l'activité de suppression du signal (RS) et l'affiche à l'écran (cf. supra). Plusieurs études confirment l'existence d'une forte corrélation (r = -0,86-0,94) entre la détection automatique par le BIS des RS ou la valeur du BIS et le nombre de « burst suppressions » présents sur un enregistrement cEEG concomitant au cours d'une sédation thérapeutique pour un EMC [84,123] ou une HIC réfractaire [85,124]. Une valeur de BIS inférieure à 30 prédit la présence de burst suppression avec une sensibilité de 99% et une spécificité de 98% [123]. Le BIS moyen et la valeur de RS correspondant à 3-5 burst par minute sont respectivement de 7-15 et de 60-80 % [84,123]. Néanmoins, l'analyse du tracé EEG reste nécessaire, de manière à ne pas interpréter comme non nulle une activité de type artéfactuelle liée à une contamination du signal par de l'ECG ou de l'EMG [125]. De plus l'utilisation du BIS ne doit pas limiter le recours à un enregistrement EEG conventionnel avec une interprétation par un électrophysiologiste entrainé. La présence de suppression n'élimine en effet pas la possibilité de récurrence de « crise électriques ». Le BIS est incapable de différencier la survenue d'activités paroxystiques d'origine épileptique ou des burst médicamenteux [123].

Détection d'une souffrance cérébrale ischémique et des activités épileptiforme

De par la limitation imposée par le BIS ou par l'entropie à l'étude unilatérale de l'EEG, ces moniteurs ne peuvent être considérés comme des moniteurs d'ischémie cérébrale [126] et ne peuvent remplacer l'cEEG multicanaux [127, 128]. Une nouvelle version du BIS, permettant un monitorage bilatéral des aires frontales avec calcul d'un index de symétrie hémisphérique et d'un affichage sous forme de DSA, a récemment été commercialisée. Cependant, aucune étude n'a encore évalué ce dispositif dans cette indication et l'absence d'enregistrement du tracé brut EEG pour une consultation à postériori constitue en réanimation une limitation majeure. Aucune étude n'a à ce jour évalué le BIS ou l'entropie spectrale comme méthode de

dépistage des activités épileptiformes en réanimation. Une étude a décrit l'évolution du BIS au cours de l'électroconvulsivothérapie [129]. Les auteurs rapportent que le BIS augmente lors de l'épisode comitial et décroit fortement en post-critique. Le BIS permettrait de détecter des épisodes de crise électrique généralisée sur de brusques élévations de sa valeur, mais sa sensibilité et sa spécificité restent à déterminer.

Intérêt pronostique

Plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt pronostique du BIS chez les traumatisés crânien et après un arrêt cardiaque. Aucune étude n'est actuellement disponible concernant l'entropie spectrale. Dans le cadre des traumatismes crâniens, une étude espagnole a comparé le BIS au Glasgow Outcome Scale comme un indicateur pronostique [130]. Vingt-cinq patients comateux sans sédation ont été inclus deux semaines après leur admission, le BIS médian pour le groupe sans retour à la conscience était de 43 (range : 13-48) et significativement différent de celui du groupe avec retour à la conscience (BIS médian : 63; range : 35-97). Les auteurs ont construit un modèle permettant de relier le BIS maximal et la probabilité de retour à la conscience. Pour une valeur de BIS maximale à 52 la probabilité de retour à la conscience était de 50 %, et pour un BIS à 63 la probabilité était de 90 %. Dunham et al. [131] ont également retrouvé chez 18 traumatisés crâniens à la phase aiguë qu'une valeur de BIS supérieure ou égale à 60 était un facteur indépendant de survie et de bonne récupération neurologique à la sortie de l'hôpital. Dans cette étude la valeur de BIS était inversement associée à la valeur de la pression intracrânienne. Le pourcentage de RS fourni par le BIS pourrait également avoir une valeur pronostique. Theilen et al. [132] rapportent dans une cohorte de 32 patients traumatisés crâniens sévères et sédatés par l'association de midazolam et fentanyl qu'un pourcentage significativement plus élevé de RS était retrouvé dans le groupe des patients au pronostic neurologique défavorable (51±20%) par rapport aux patients au pronostic favorable (10±11%). En régression logistique, le RS apparaissait comme un facteur indépendant du pronostic neurologique à six mois.

D'autres publications suggèrent que la valeur de BIS ou de RS pourrait également avoir une valeur pronostique après un arrêt cardiaque [133-134]. Stammet et al. rapportent que la persistance d'une valeur de BIS à 0 après la réanimation initiale est associée malgré l'utilisation d'une hypothermie thérapeutique à un pronostic sombre [133]. Dans cette étude de cohorte sur 45 patients comateux admis dans les suites d'un arrêt cardiaque, 14 patients ont présenté une valeur de BIS à 0 au cours de leur séjour en réanimation dont 11 sont décédés, un présente un coma chronique et deux ont gardé des séquelles sévères à 6 mois. Sur un collectif plus important (97 patients) et après curarisation, une valeur de BIS ≤ 22 ou de RS ≥ 48% prédisait avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 94% une évolution neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital [134]. Ces valeurs en l'absence de curarisation n'avaient qu'une faible valeur prédictive. Le BIS après curarisation prédisait mieux l'évolution neurologique que la durée de *no flow* ou de *low flow* connue pour être de mauvais critères prédictifs. Aucune étude n'a cependant comparé le BIS aux critères pronostiques classiquement admis après un arrêt cardiaque comme les signes cliniques (réactivité pupillaire et motrice, réflexes du tronc cérébral), les potentiels évoqués somesthésiques (N_2O), ou les critères EEG.

Détection d'un état de mort encéphalique

Plusieurs équipes se sont intéressées au BIS pour détecter un état de mort cérébrale [135, 136]. Sans vouloir considérer cette technique comme une méthode diagnostique, elle pourrait permettre d'accélérer la réalisation des examens réglementaires pour confirmer l'état de mort cérébrale. Un BIS persistant à 0 permet le diagnostic de mort encéphalique avec une valeur prédictive positive de 100% [136]. Cependant, en cas d'absence de signal EEG comme au cours d'un état de mort encéphalique, l'algorithme du BIS devient très vulnérable à la présence d'artéfacts l'empêchant d'atteindre une valeur voisine de 0. Par exemple, l'algorithme peut interpréter le signal ECG comme de l'EEG, le BIS devient alors parfaitement synchronisé avec la pulsatilité cardiaque, ce qui a pour conséquence une fausse élévation de la valeur de BIS [127,136]. Le BIS, dans ce contexte, reste certainement un paramètre supplémentaire intéressant qu'il faut analyser en fonction de l'examen clinique du patient (reflex du tronc cérébral).

CONCLUSION

Finalement, la spécificité d'action des agents anesthésiques à l'échelon moléculaire, anatomique et fonctionnel permet de comprendre la complexité d'un monitorage des composantes de l'anesthésie. Il est donc illusoire d'espérer qu'un système d'analyse unique réponde à toutes les questions cliniques. Les moniteurs actuels de profondeur d'anesthésie, fondés sur l'analyse de l'EEG, ne permettent pas d'évaluer directement l'analgésie, ni de prédire la réaction motrice à une stimulation nociceptive, mais ils sont un bon reflet de la composante hypnotique de l'anesthésie et peuvent être utilisés pour tel avec les agents gabaergiques. Les bénéfices cliniques (morbidité, mortalité, mémorisation) liés à leur utilisation restent cependant débattus.

Parallèlement, de nombreux progrès ont été réalisés dans l'enregistrement continu de l'EEG en réanimation. Cette technique permet une détection précoce de l'ischémie cérébrale et des activités épileptiformes. Cependant, des progrès restent là aussi encore à faire, en particulier en termes de développement d'algorithmes de détection automatique, afin de voir son utilisation se généraliser dans les unités de réanimation. L'utilisation de moniteurs d'anesthésie en réanimation ne permet pas à l'heure actuelle de répondre à leur principale vocation : prédire un niveau de sédation (cela étant d'autant plus vrai que la sédation est légère). Ils pourraient néanmoins être intéressants dans certaines circonstances spécifiques comme le dépistage d'une sédation trop profonde (présence de RS), la surveillance d'un coma barbiturique et le dépistage précoce d'une mort encéphalique.

REFERENCES

1. Maksimow A, Kaisti K, Aalto S, et al. Correlation of EEG spectral entropy with regional cerebral blood flow during sevoflurane and propofol anaesthesia. Anaesthesia 2005 ; 60 : 862-9.
2. Duncan JS. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. Epilepsia 1987 ; 28 : 259-66.

3. Smith NT, Dec-Silver H, Sanford TJ Jr, et al. EEGs during high-dose fentanyl-, sufentanil-, or morphine-oxygen anesthesia. Anesth Analg 1984 ; 63 : 386-93.
4. Pichlmayr I. EEG Atlas for Anesthesiologists. Berlin Heidel-berg New-York London Paris Tokyo : Springer-Verlag; 1987.
5. Maames A, Vivien B. Artefacts et pièges lors du monitorage de l'index bispectral (BIS). Jepu Paris, Arnette ed 2006 ; 419-28.
6. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. Anesth Analg 2005 ; 101 : 765-73.
7. Bennett C, Voss LJ, Barnard JP, Sleigh JW. Practical use of the raw electroencephalogram waveform during general anesthesia: the art and science. Anesth Analg 2009 ; 109 : 539-50.
8. Klein FF. A waveform analyzer applied to the human EEG. IEEE Trans Biomed Eng 1976 ; 23 : 246-52.
9. Gregory TK, Pettus DC. An electroencephalographic processing algorithm specifically intended for analysis of cerebral electrical activity. J Clin Monit 1986 ; 2 : 190-7.
10. Rampil IJ. A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. Anesthesiology 1998 ; 89 : 980-1002.
11. 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.
12. Rampil IJ. Spectral edge frequency - A new correlate of anesthetic depth. Anesthesiology 1980 ; 53 : S4.
13. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit 1994 ; 10 : 392-404.
14. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. Acta Anaesthesiol Scand 2004 ; 48 : 154-61.
15. Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an EEG measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. Anesthesiology 2000 ; 92 : 715-26.
16. Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95 % spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. Br J Anaesth 1999 ; 82 : 666-71.
17. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. Br J Anaesth 1997 ; 78 : 180-4.
18. Struys MM, Jensen EW, Smith W, et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. Anesthesiology 2002 ; 96 : 803-16.
19. Burch NR. Period analysis of the EEG on a general-purpose digital computer. Ann N Y Acad Sci 1964 ; 115 : 827-43.
20. Tonner PH, Bein B. Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006 ; 20 : 147-59.

21. Hung OR, Varvel JR, Shafer SL, Stanski DR. Thiopental pharmacodynamics. II. Quantitation of clinical and electroencephalographic depth of anesthesia. Anesthesiology 1992 ; 77 : 237-44.
22. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. J Clin Monit Comput 2000 ; 16 : 593-6.
23. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006 ; 20 : 81-99.
24. Morimoto Y, Hagihira S, Koizumi Y, et al. The relationship between bispectral index and electroencephalographic parameters during isoflurane anesthesia. Anesth Analg 2004 ; 98 : 1336–1340.
25. Inouye T, Shinosaki K, Sakamoto H, et al. "Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991 ; 79 : 204-10.
26. Shannon CE. The Mathematical Theory of Communication. Urbana, University of Illinois Press, 1962.
27. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? Br J Anaesth 2006 ; 97 : 85-94.
28. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, et al. Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology 2002 ; 97 : 82-9.
29. Drover D, Ortega HR. Patient state index. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006 ; 20 : 121-8.
30. Prichep LS, Gugino LD, John ER, et al. The Patient State Index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia. Br J Anaesth 2004 ; 92 : 393-9.
31. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, et al. The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms. Anaesthesist 2003 ; 52 : 1143–1148.
32. Kreuer S, Bruhn J, Ellerkmann R, et al. Failure of two commercial indexes and spectral parameters to reflect the pharmacodynamic effect of desflurane on EEG. J Clin Monit Comput 2008 ; 22 : 149-58.
33. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Encephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. Anesthesiology 1998 ; 88 : 642-50.
34. Kreuer S, Bruhn J, Walter E, et al. Comparative pharmacodynamic modeling using bispectral and narcotrend-index with and without a pharmacodynamic plateau during sevoflurane anesthesia. Anesth Analg 2008 ; 106 : 1171-81.
35. Kawaguchi M, Takamatsu I, Kazama T. Rocuronium dose-dependently suppresses the spectral entropy response to tracheal intubation during propofol anaesthesia. Br J Anaesth 2009 ; 102 : 667-72.
36. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95 % spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 1999 ; 16 : 779-83.
37. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, et al. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. Anesthesiology 2004 ; 101 : 34–42.

38. Vereecke HE, Vanluchene AL, Mortier EP, et al. The effects of ketamine and rocuronium on the A-Line auditory evoked potential index, Bispectral Index, and spectral entropy monitor during steady state propofol and remifentanil anesthesia. Anesthesiology 2006 ; 105 : 1122-34.
39. Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. Br J Anaesth 2004 ; 92 : 167-70.
40. Hans P, Giwer J, Brichant JF, et al. Effect of an intubation dose of rocuronium on Spectral Entropy and Bispectral Index responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. Br J Anaesth 2006 ; 97 : 842-7.
41. Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. Anesthesiology 2004 ; 101 : 311-5.
42. Rampil IJ, Laster MJ. No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. Anesthesiology 1992 ; 77 : 920-5.
43. Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI 2nd, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. Anesthesiology 1994 ; 81 : 403-9.
44. Schraag S, Mohl U, Bothner U, Georgieff M. Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. Anaesthesia 1998 ; 53 : 320-5.
45. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny G. Prediction of movement at laryngeal mask airway insertion: comparison of auditory evoked potential index, bispectral index, spectral edge frequency and median frequency. Br J Anaesth 1999 ; 82 : 203-7.
46. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 1993 ; 78 : 707-12.
47. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 2004; 100 : 1353-72.
48. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. Anesth Analg 2000 ; 90 : 161-7.
49. Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U et al. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis. Anesthesiology 1994 ; 80 : 1026-34.
50. Morimoto Y, Matsumoto A, Koizumi Y, et al. Changes in the bispectral index during intraabdominal irrigation in patients anesthetized with nitrous oxide and sevoflurane. Anesth Analg 2005 ; 100 : 1370-4.
51. Strange BA, Dolan RJ. Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. Proc Natl Acad Sci USA 2004 ; 101 : 11454-8.
52. Strange BA, Hurlemann R, Dolan RJ. An emotion-induced retrograde amnesia in humans is amygdala- and beta-adrenergic-dependent. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 13626-31.
53. Alkire MT, Gruver R, Miller J, et al. Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. Proc Natl Acad Sci USA 2008 ; 105 : 1722-7.

54. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet 2004 ; 363 : 1757-63.
55. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1097-108.
56. Schneider G, Wagner K, Reeker W, et al. Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients. J Neurosurg Anesthesiol 2002 ; 14 : 7-11.
57. Jordan KG. Continuous EEG and evoked potential monitoring in the neuroscience intensive care unit. J Clin Neurophysiol. 1993 ; 10 : 445-75.
58. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroenceph Clin Neurophysiol 1958 ; 10 : 371-5.
59. Shellhaas RA, Soaita AI, Clancy RR. Sensitivity of amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. Pediatrics 2007 ; 120 : 770-7.
60. Karakis I, Montouris GD, Otis JA et al. A quick and reliable EEG montage for the detection of seizures in the critical care setting. J Clin Neurophysiol 2010 ; 27 : 100-5.
61. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia 1998 ; 39 : 833-40.
62. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med 1998 ; 339 : 792-8.
63. Treiman DM, De Giorgio CM, Salisbury SM, Wickboldt CL. Subtle generalized convulsive status epilepticus. Epilepsia 1984 ; 25 : 653.
64. Vespa P. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: "to detect and protect". J Clin Neurophysiol 2005 ; 22 : 99-106.
65. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. J Clin Neurophysiol 2005 ; 22 : 128-35.
66. Nei M, Lee JM, Shanker VL, Sperling MR. The EEG and prognosis in status epilepticus. Epilepsia 1999 ; 40 : 157-63.
67. Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, et al. Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2006 ; 4 : 103-12.
68. Claassen J, Jetté N, Chum F, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. Neurology 2007 ; 69 : 1356-65.
69. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH. Periodic lateralized epileptiform discharges--a critical review. J Clin Neurophysiol 1996 ; 13 : 519-30.
70. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. Clin Neurophysiol 2007 ; 118 : 1660-70.
71. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, et al. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. Neurology 2004 ; 62 : 1743-8.

72. Pandian JD, Cascino GD, So EL, et al. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. Arch Neurol 2004 ; 61 : 1090-4.
73. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. Neurology 1996 ; 47 : 83-9.
74. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology 2000 ; 54 : 340-5.
75. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. Neurology 2003 ; 60 : 1441-6.
76. Rivierez M, Landau-Ferey J, Grob R, et al. Value of electroencephalogram in prediction and diagnosis of vasospasm after intracranial aneurysm rupture. Acta Neurochir 1991 ; 110 : 17-23.
77. Vespa PM, Nuwer MR, Juhász C, et al. Early detection of vasospasm after acute subarachnoid hemorrhage using continuous EEG ICU monitoring. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997 ; 103 : 607-15.
78. Jordan KG. Emergency EEG and continuous EEG monitoring in acute ischemic stroke. J Clin Neurophysiol 2004 ; 21 : 341-52
79. Vespa PM, Miller C, McArthur D, et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. Crit Care Med 2007 ; 35 : 2830-6.
80. Oddo M, Carrera E, Claassen J, et al. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. Crit Care Med 2009 ; 37 : 2051-6.
81. Scheuer ML, Wilson SB. Data analysis for continuous EEG monitoring in the ICU: seeing the forest and the trees. J Clin Neurophysiol 2004 ; 21 : 353-78.
82. Winer JW, Rosenwasser RH, Jimenez F. Electroencephalographic activity and serum and cerebrospinal fluid pentobarbital levels in determining the therapeutic end point during barbiturate coma. Neurosurgery 1991 ; 29 : 739-41.
83. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. Epilepsia 1999 ; 40 : 759-62.
84. Riker RR, Fraser GL, Wilkins ML. Comparing the bispectral index and suppression ratio with burst suppression of the electroencephalogram during pentobarbital infusions in adult intensive care patients. Pharmacotherapy 2003 ; 23 : 1087-93.
85. Cottenceau V, Petit L, Masson F, et al.The use of bispectral index to monitor barbiturate coma in severely brain-injured patients with refractory intracranial hypertension. Anesth Analg 2008 ; 107 : 1676-82.
86. Nousiainen U, Suomalainen T, Mervaala E. Clinical benefits of scalp EEG studies in intractable seizure disorders. Acta Neurol Scand 1992 ; 85 : 181-6.
87. Jordan KG. Neurophysiologic monitoring in the neuroscience intensive care unit. Neurol Clin 1995 ; 13 : 579-626.
88. Hijdra A, Braakman R, van Gijn J, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. Stroke 1987 ; 18 : 1061-7.
89. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. Brain 2001 ; 124 : 249-78.

90. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. Brain 2005 ; 128 : 1931-42.
91. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. J Neurosurg 1974 ; 41 : 310-20.
92. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, et al. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. Mayo Clin Proc 1981 ; 56 : 533-43.
93. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. Brain 2005 ; 128 : 1931-42.
94. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke 1981 ; 12 : 723-5.
95. Alberto P, Elisabetta F, Paola R, et al. The EEG in lacunar strokes. Stroke 1984 ; 15 : 579-80.
96. Labar DR, Fisch BJ, Pedley TA, et al. Quantitative EEG monitoring for patients with subarachnoid hemorrhage. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991 ; 78 : 325-32.
97. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. Clin Neurophysiol 2004 ; 115 : 2699-710.
98. van Putten MJ, Tavy DL. Continuous quantitative EEG monitoring in hemispheric stroke patients using the brain symmetry index. Stroke 2004 ;35 : 2489-92.
99. Koenig MA, Kaplan PW, Thakor NV. Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest. Neurol Clin 2006 ; 24 : 89-106.
100.Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. Clin Neurophysiol 1999 ; 110 : 205-13.
101.Young GB. The EEG in coma. J Clin Neurophysiol. 2000 ; 17 : 473-85.
102.Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. J Clin Neurophysiol 1988 ; 5 : 161-74.
103.Synek VM. EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance in traumatic and anoxic coma in adults. Clin Electroencephalogr 1988 ; 19 : 160-6.
104.Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, Demelo JD. An electroencephalographic classification for coma. Can J Neurol Sci 1997 ; 24 : 320-5.
105.Young GB, Campbell VC. EEG monitoring in the intensive care unit: pitfalls and caveats. J Clin Neurophysiol 1999 ; 16 : 40-5.
106.Kull LL, Emerson RG. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: technical and staffing considerations. J Clin Neurophysiol 2005 ; 22 : 107-18.
107.Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. Anesth Analg 2009 ; 109 : 506-23.
108.Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1471-7.

109.Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the bispectral index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. Intensive Care Med 2001; 27 : 853-8.
110.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.
111.Frenzel D, Greim CA, Sommer C, et al. Is the bispectral index appropriate for monitoring the sedation level of mechanically ventilated surgical ICU patients? Intensive Med 2002 ; 28 : 178-83.
112.Roustan JP, Valette S, Aubas P, et al. Can electroencephalographic analysis be used to determine sedation levels in critically ill patients? Anesth Analg 2005 ; 101 : 1141-51.
113.Doi M, Morita K, Mantzaridis H, et al. Prediction of responses to various stimuli during sedation: a comparison of three EEG variables. Intensive Care Med 2005 ; 31 : 41-7.
114.Absalom AR, Menon DK. BIS and spectral entropy monitoring during sedation with midazolam/remifentanil and dexmedetomidine/remifentanil. Crit Care 2009 ; 13 : 137.
115.Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chrzanowska H, et al. Comparing Entropy and the Bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. J Clin Monit Comput 2007 ; 21 : 295-302.
116.Walsh TS, Ramsay P, Lapinlampi TP, et al. An assessment of the validity of spectral entropy as a measure of sedation state in mechanically ventilated critically ill patients. Intensive Care Med 2008 ; 34 : 308-15.
117.Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, et al. Overestimation of bispectral index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. Anesthesiology 2003 ; 99 : 9-17.
118.Inoue S, Kawaguchi M, Sasaoka N, et al. Effects of neuromuscular block on systemic and cerebral hemodynamics and bispectral index during moderate or deep sedation in critically ill patients. Intensive Care Med 2006 ; 32 : 391-7.
119.Tonner PH, Wei C, Bein B, et al. Comparison of two bispectral index algorithms in monitoring sedation in postoperative intensive care patients. Crit Care Med 2005 ; 33 : 580-4.
120.Gill M, Haycock K, Green SM, Krauss B. Can the bispectral index monitor the sedation adequacy of intubated ED adults? Am J Emerg Med 2004 ; 22 : 76-82.
121.Weatherburn C, Endacott R, Tynan P, Bailey M. The impact of bispectral index monitoring on sedation administration in mechanically ventilated patients. Anaesth Intensive Care 2007 ; 35 : 204-8.
122.Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED, Graffagnino C. A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients. Neurocrit Care 2009 ; 11 : 20-7.
123.Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, et al. Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? Epilepsia 2010 (sous presse)
124.Tobias JD. Bispectral index monitoring documents burst suppression during pentobarbital coma. J Intensive Care Med 2008 ; 23 : 258-62.

125.Bader MK, Arbour R, Palmer S. Refractory increased intracranial pressure in severe traumatic brain injury: barbiturate coma and bispectral index monitoring. AACN Clin Issues 2005 ; 16 : 526-41.
126.Deogaonkar A, Vivar R, Bullock RE, et al. Bispectral index monitoring may not reliably indicate cerebral ischaemia during awake carotid endarterectomy. Br J Anaesth 2005 ; 94 : 800-4.
127.Myles PS, Cairo S. Artifact in the bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury. Anesth Analg 2004 ; 98 : 706-7.
128.Myles PS. Bispectral index monitoring in ischemic-hypoxic brain injury. J Extra Corpor Technol. 2009 ; 41 : P15-9.
129.White PF, Rawal S, Recart A, et al. Can the bispectral index be used to predict seizure time and awakening after electroconvulsive therapy? Anesth Analg 2003 ; 96 : 1636-9.
130.Fabregas N, Gambus PL, Valero R, et al. Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? Anesthesiology 2004 ; 101 : 43-51.
131.Dunham CM, Ransom KJ, McAuley CE, et al. Severe brain injury ICU outcomes are associated with Cranial-Arterial Pressure Index and noninvasive Bispectral Index and transcranial oxygen saturation: a prospective, preliminary study. Crit Care 2006 ; 10 : R159.
132.Theilen HJ, Adam S, Kuhlisch E, et al. Progressive electroencephalogram frequency deceleration despite constant depth of propofol-induced sedation. Crit Care Med 2002 30 : 1787-93.
133.Stammet P, Werer C, Mertens L, et al. Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia. Resuscitation 2009 ; 80 : 437-42.
134.Seder DB, Fraser GL, Robbins T, et al. The bispectral index and suppression ratio are very early predictors of neurological outcome during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Intensive Care Med 2010 ; 36 : 281-8.
135.Misis M, Raxach JG, Molto HP, et al. Bispectral index monitoring for early detection of brain death. Transplant Proc 2008 ; 40 : 1279-81.
136.Vivien B, Paqueron X, Le Cosquer P, et al. Detection of brain death onset using the bispectral index in severely comatose patients. Intensive Care Med 2002 ; 28 : 419-25.
137.Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, et al. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. J Neurosurg 1999 ; 91 : 750-60.