

# Le monitorage intraopératoire de la profondeur d'anesthésie et de l'algésie

Louis Morisson, M.D., M.Sc.

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

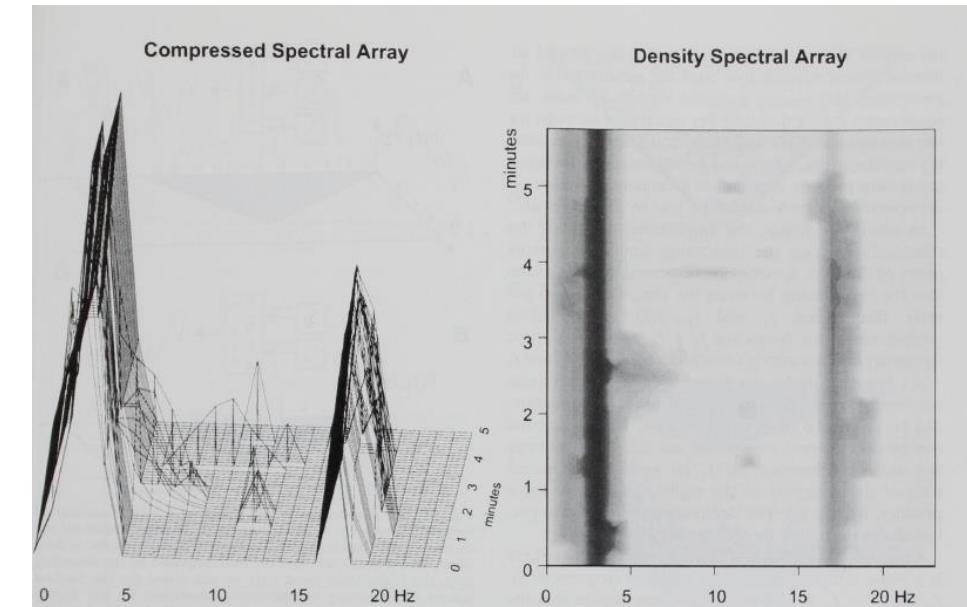
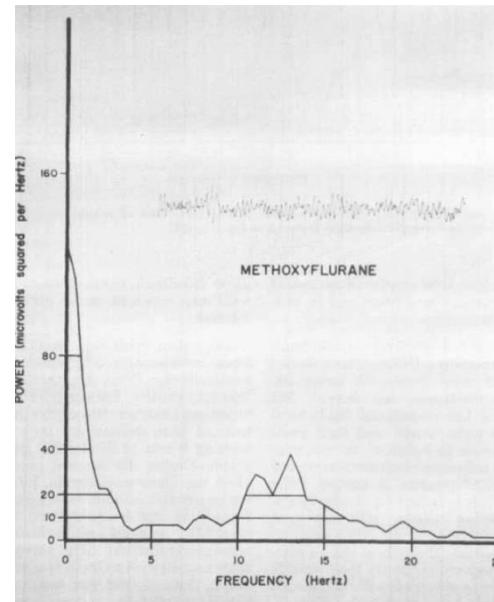
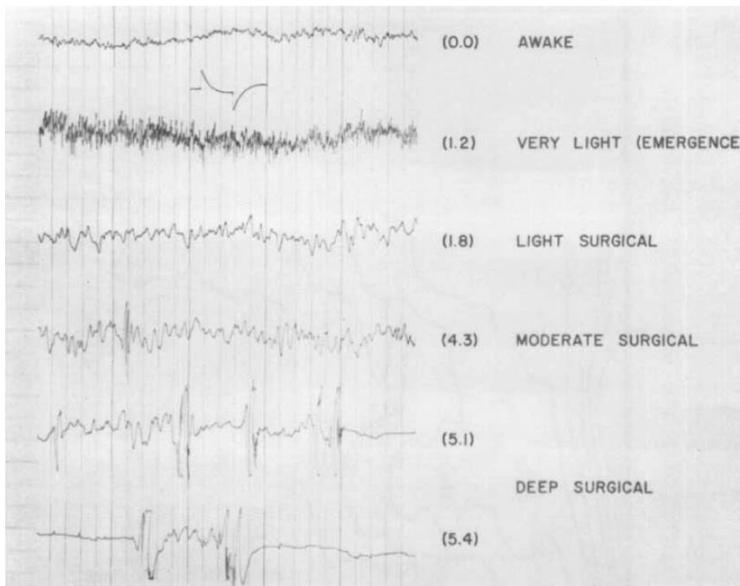
03 Avril 2025

# Profondeur d'anesthésie



# Histoire

- **1937** : On observe des changements systématiques dans l'EEG et le niveau de conscience avec des doses croissantes d'ether et de pentobarbital (Gibbs et al. Arch Intern Med 1937)
- **1971** : l'EEG sous anesthésie générale s'organise oscillations distinctes à des fréquences particulières (Bart et al., Anesth Analg 1971) => **Spectrogramme**



Pourtant, l'utilisation de l'EEG brut et du spectrogramme pour monitorer la profondeur d'anesthésie ne deviendra jamais un standard de pratique

A la place, depuis les années 1990, on a préféré monitorer la profondeur d'anesthésie à l'aide d'indices **dérivés** de l'EEG



# Pourquoi ?

## Pour :

- Facile à utiliser
- Pas (peu) d'apprentissage
- La valeur de l'indice ne dépend pas de l'agent utilisé



## Contre :

- Crées à partir de la réponse à la stimulation douloureuse
- Non relié à la neurophysiologie des agents
- On assume donc qu'une même valeur de l'indice reflète le même niveau d'inconscience (pas toujours vrai)

# Plan

1. Physiologie EEG sous anesthésie générale
2. Principes de fonctionnement des indices
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



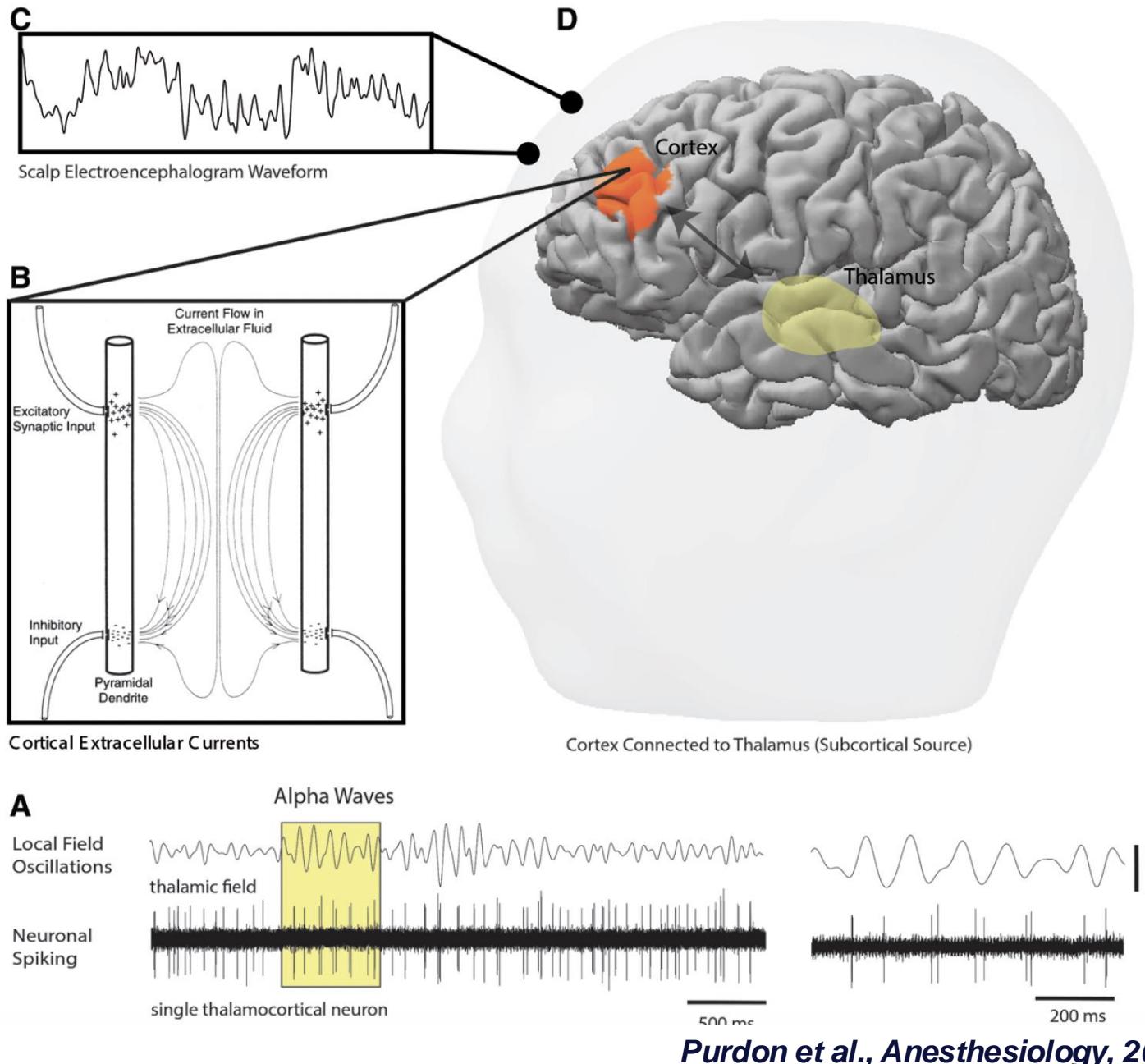
# Plan

1. Physiologie EEG sous anesthésie générale
2. Principes de fonctionnement des indices
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



## A. Potentiels d'action neuronaux

- Génèrent des potentiels électriques extracellulaires locaux
- Les populations neuronales locales ont une activité oscillatoire

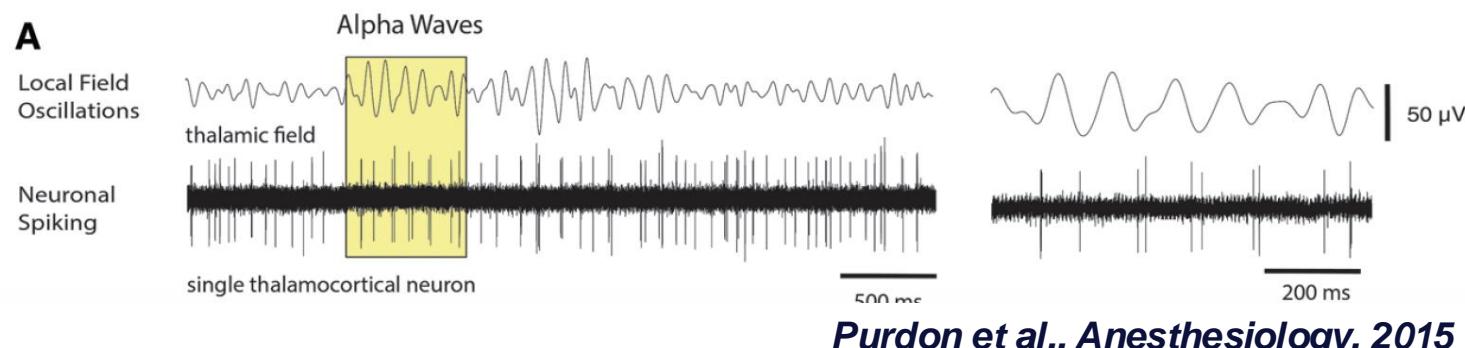
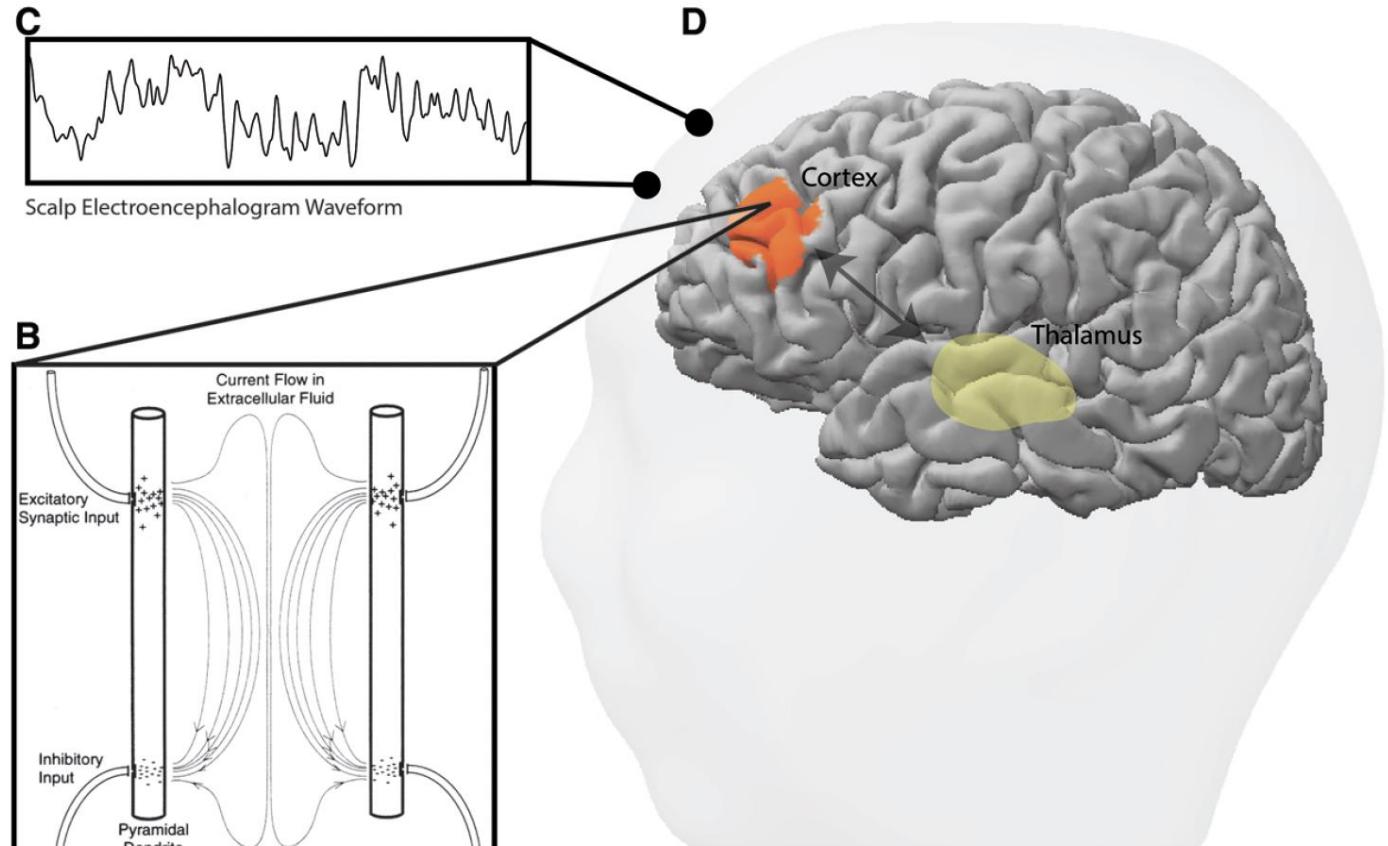


**A. Potentiels d'action neuronaux**

- Génèrent des potentiels électriques extracellulaires locaux
- Les populations neuronales locales ont une activité oscillatoire

**B. Géométrie des neurones du cortex**

- Favorise la production de larges courants électriques



**A. Potentiels d'action neuronaux**

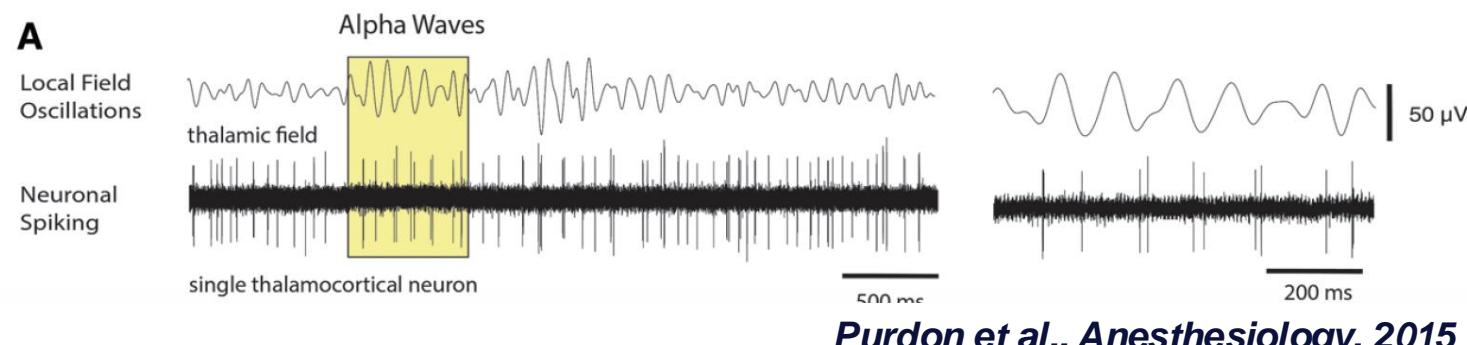
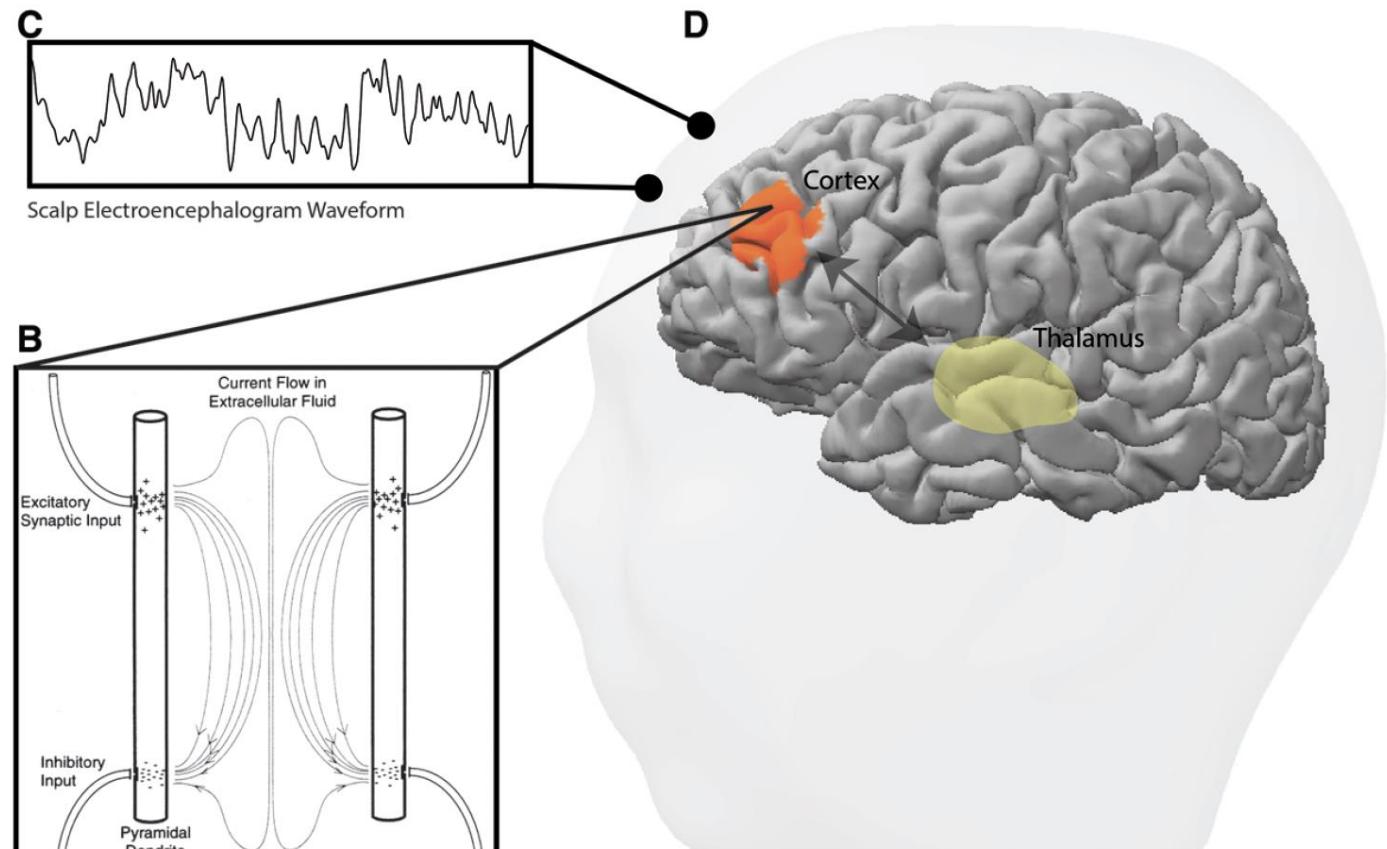
- Génèrent des potentiels électriques extracellulaires locaux
- Les populations neuronales locales ont une activité oscillatoire

**B. Géométrie des neurones du cortex**

- Favorise la production de larges courants électriques

**C. L'EEG enregistré sur le scalp**

- Permet la mesure continue des potentiels électriques produits par le cortex



**A. Potentiels d'action neuronaux**

- Génèrent des potentiels électriques extracellulaires locaux
- Les populations neuronales locales ont une activité oscillatoire

**B. Géométrie des neurones du cortex**

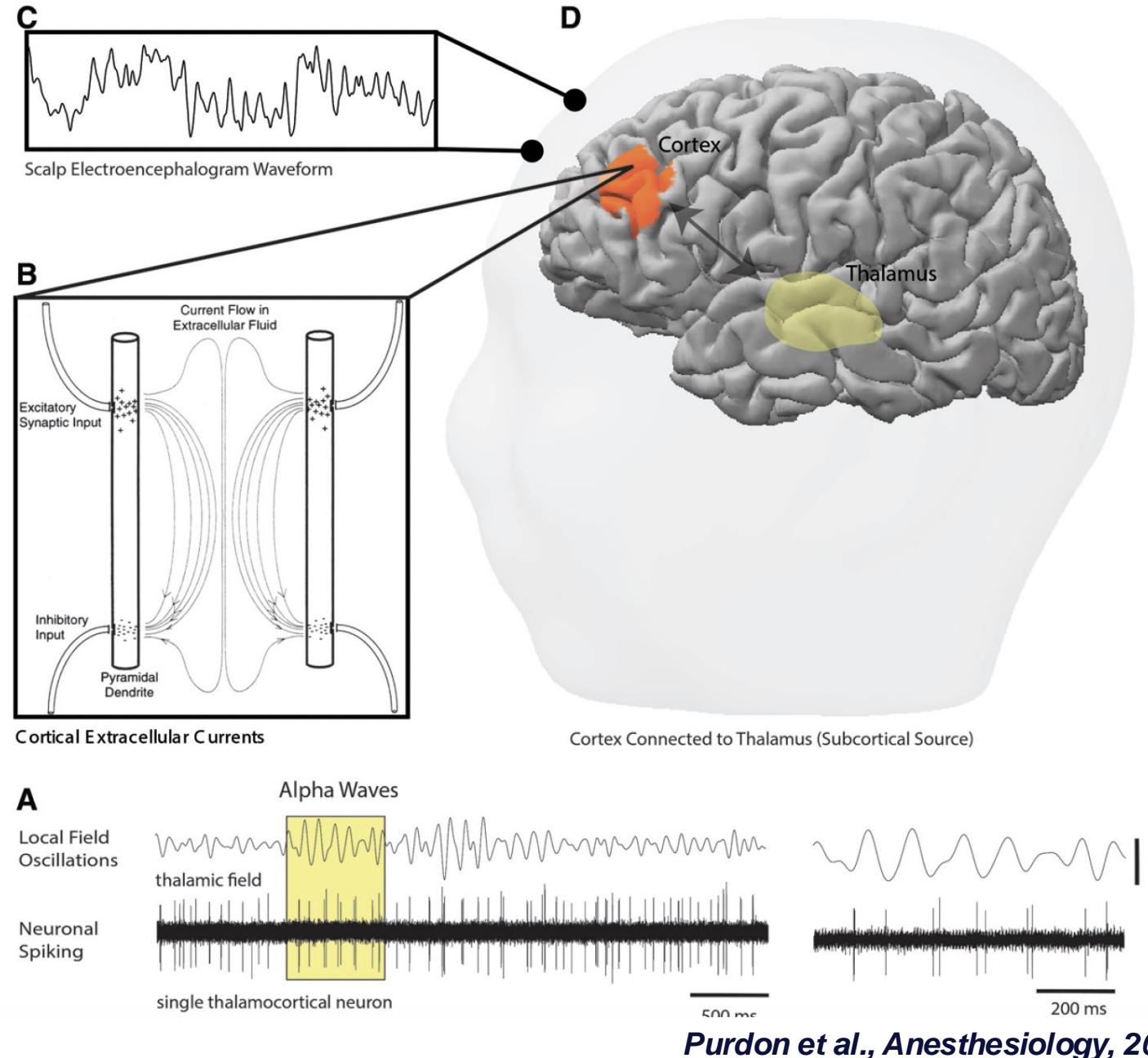
- Favorise la production de larges courants électriques

**C. L'EEG enregistré sur le scalp**

- Permet la mesure continue des potentiels électriques produits par le cortex

**D. Le cortex est hautement connecté**

- Aux régions sous-corticales (thalamus)
- Aux principaux centres de l'éveil (hypothalamus post, mésencéphale)
- Tout changement dans ces régions va entraîner une modification de l'EEG au niveau du scalp



**A. Potentiels d'action neuronaux**

- Génèrent des potentiels électriques extracellulaires locaux
- Les populations neuronales locales ont une activité oscillatoire

**B. Gé**

- Fav
  - élé
- Les agents anesthésiques vont induire des oscillations qui vont **altérer ou supprimer** les oscillations produites normalement par le cerveau**

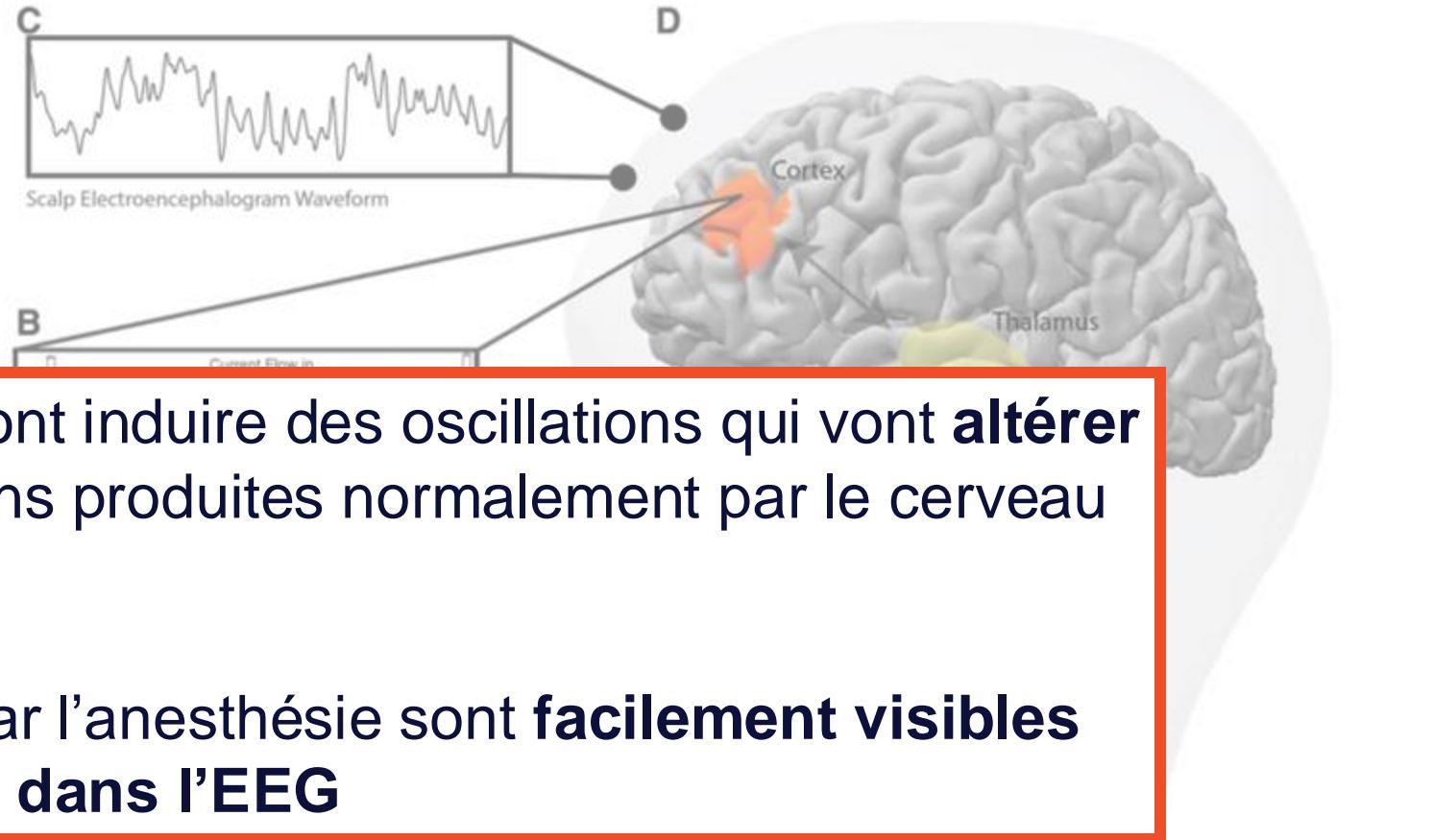
**C. L'E**

- Pe
- élé

**Ces oscillations induites par l'anesthésie sont **facilement visibles dans l'EEG****

**D. Le**

- Aux **régions sous-corticales (thalamus)**
- Aux principaux centre de l'éveil (hypothalamus post, mésencéphale)
- Tout changement dans ces régions va entraîner une modification de l'EEG au niveau du scalp



# Analyse temporelle de l'EEG

- Analyse de base de l'EEG brut
- Utilisée en médecine du sommeil et en épileptologie
- Les différents états de conscience induits par les agents anesthésiques sont associés à des tracés EEG différents

**A** Awake with Eyes Open: Beta and Gamma Oscillations



**B** Paradoxical Excitation: Beta Oscillations



**C** Sedative State: Alpha and Beta Oscillations



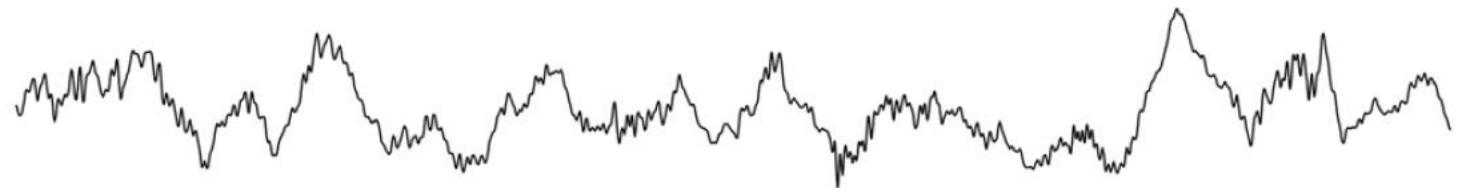
**D** Unconsciousness at Surgical Level: Slow and Alpha Oscillations



# Analyse temporelle de l'EEG

- Analyse de base de l'EEG brut
- Utilisée en médecine du sommeil et en épileptologie
- Les différents états de conscience induits par les agents anesthésiques sont associés à des tracés EEG différents

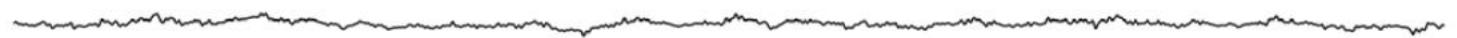
**E** Unconsciousness during Induction: Slow Oscillations



**F** Unconsciousness: Burst Suppression

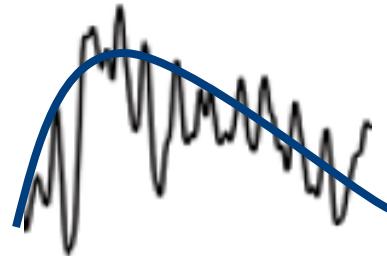
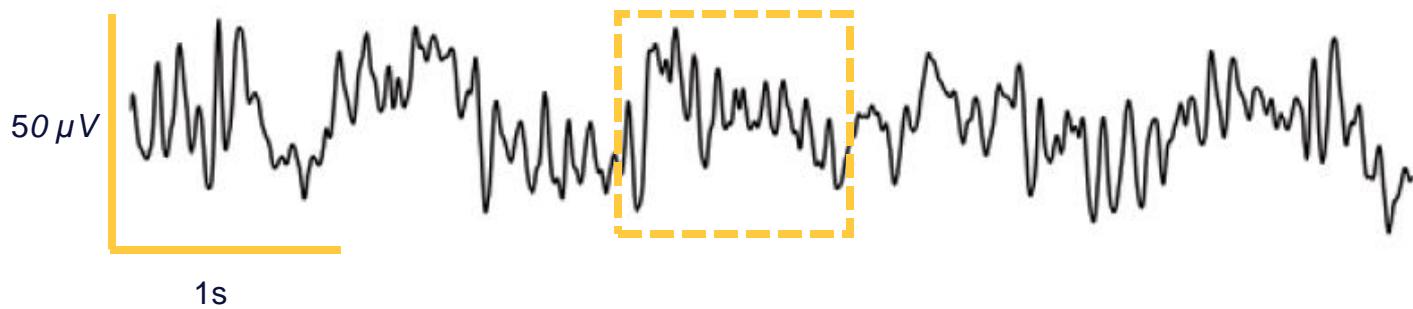


**G** Unconsciousness: Isoelectricity

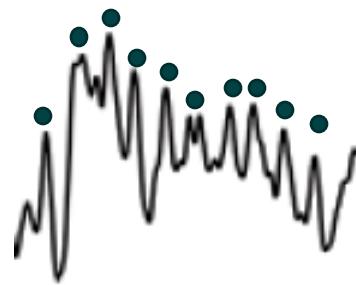


50  $\mu$ V  
1 s

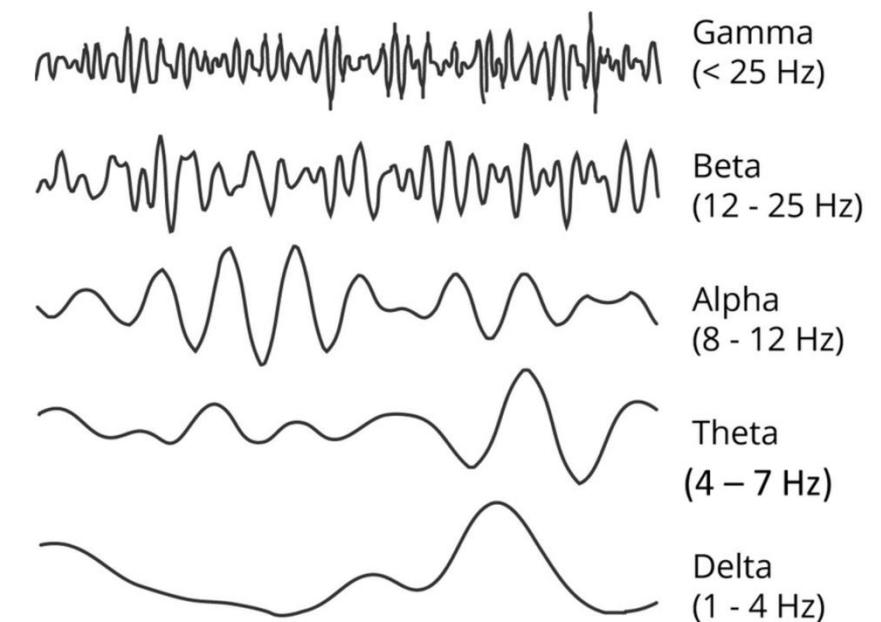
## Unprocessed EEG Waveform



**Environ 1 cycle par seconde = 1Hz**



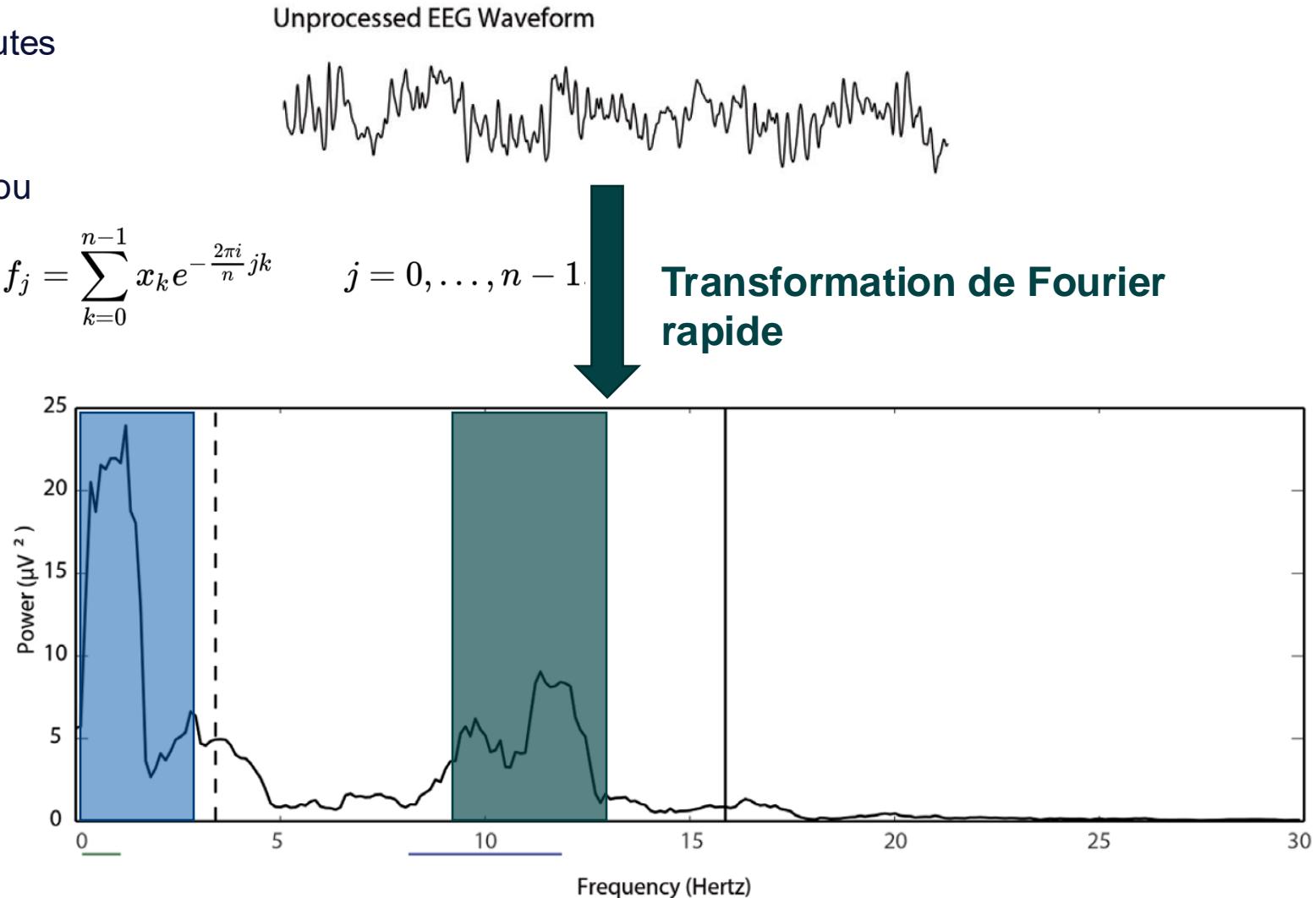
**Environ 9 cycles par seconde = 9Hz**

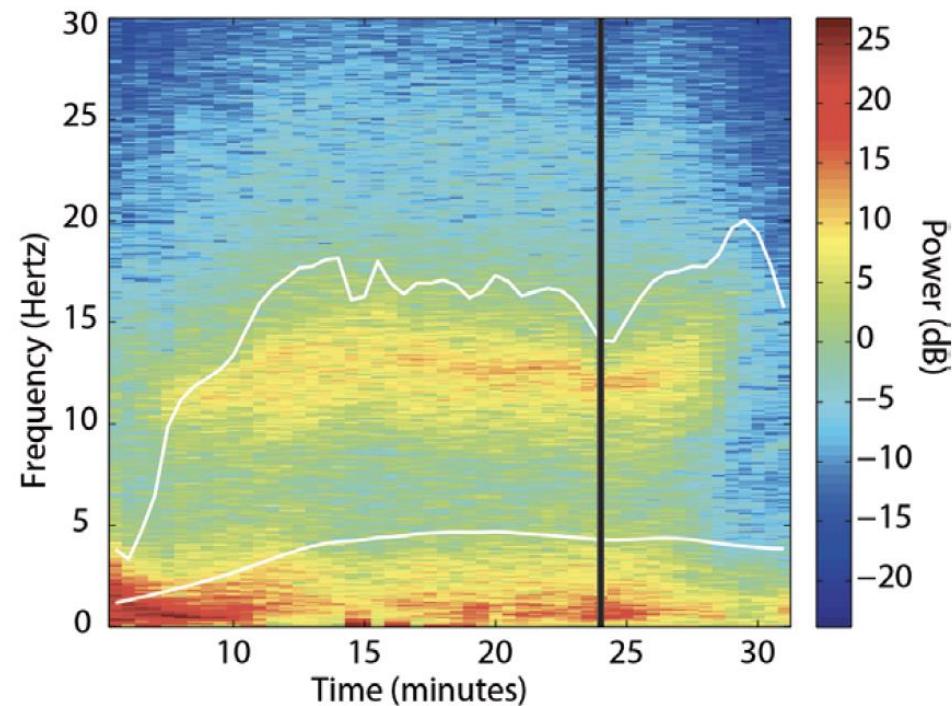
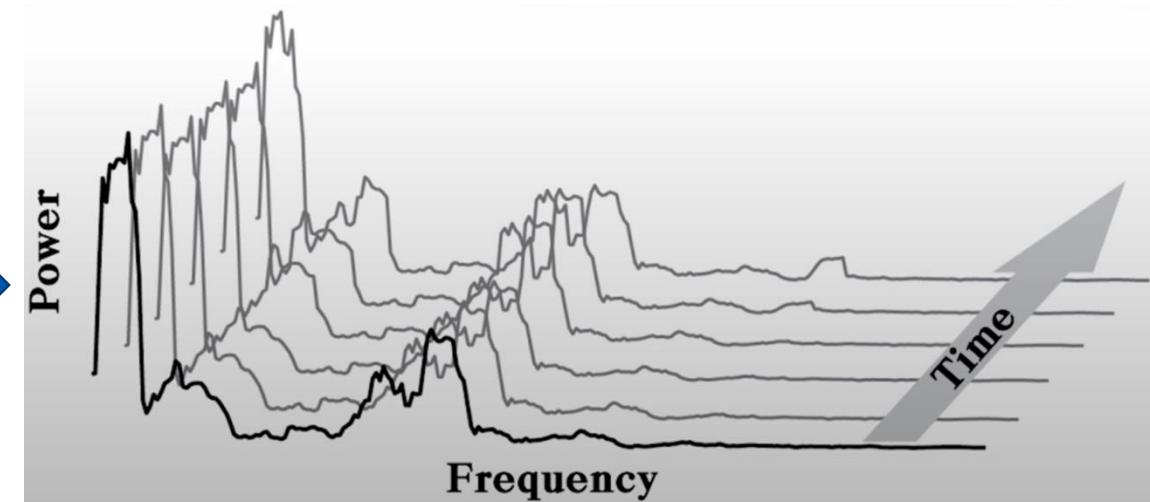


# Analyse spectrale de l'EEG

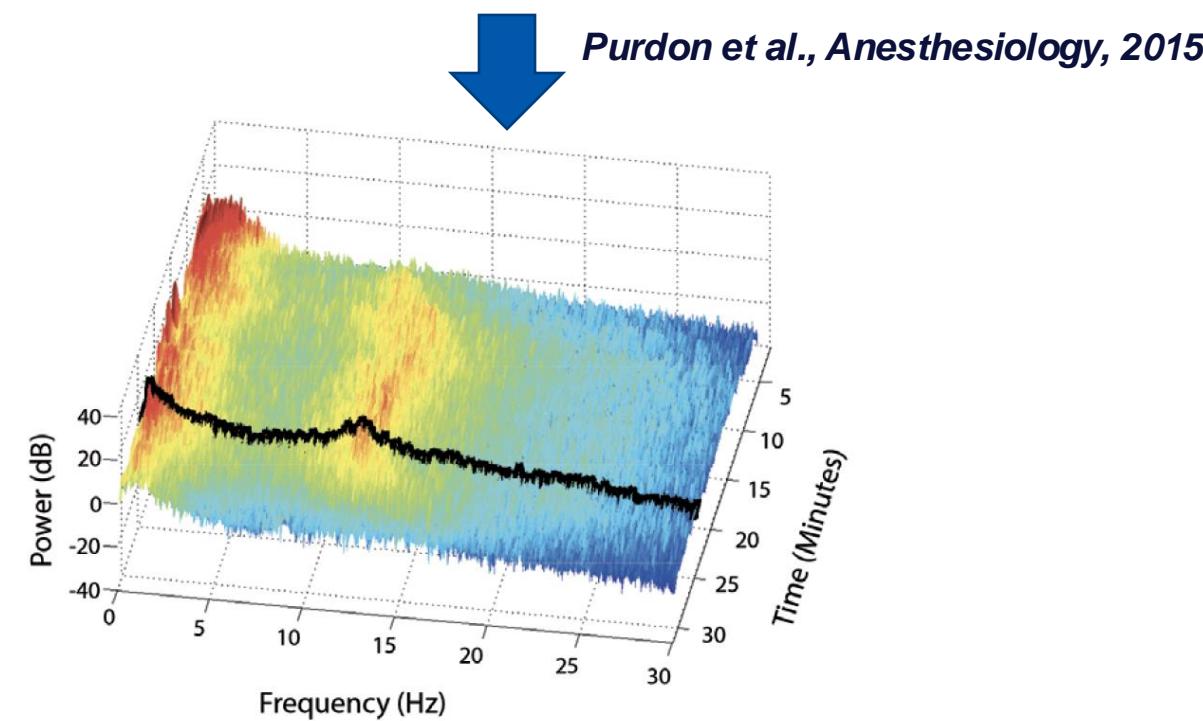
- Permet de décomposer l'EEG en toutes les fréquences qui le composent
- Permet de calculer la puissance (Amplitude<sup>2</sup>) de chaque fréquence (ou bande de fréquence)

$$f_j = \sum_{k=0}^{n-1} x_k e^{-\frac{2\pi i}{n} jk} \quad j = 0, \dots, n - 1$$





Spectrogramme 2D



Spectrogramme 3D

# Signature EEG

Propofol

Sevoflurane

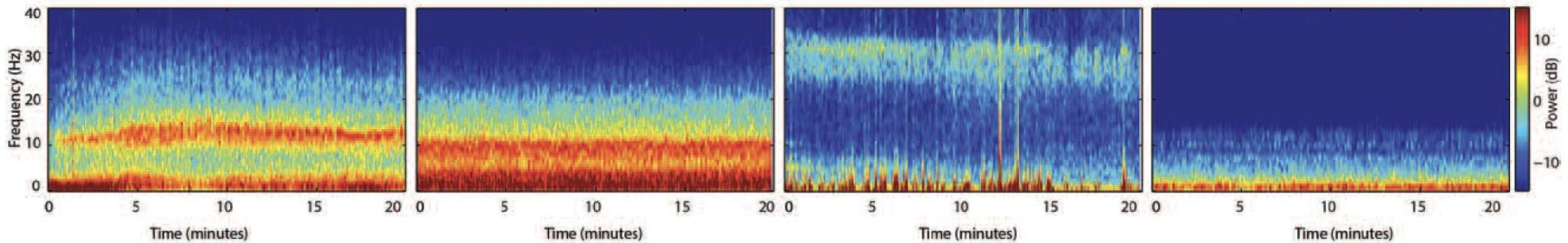
Ketamine

Dexmedetomidine

A



B



GABAergic Inhibition

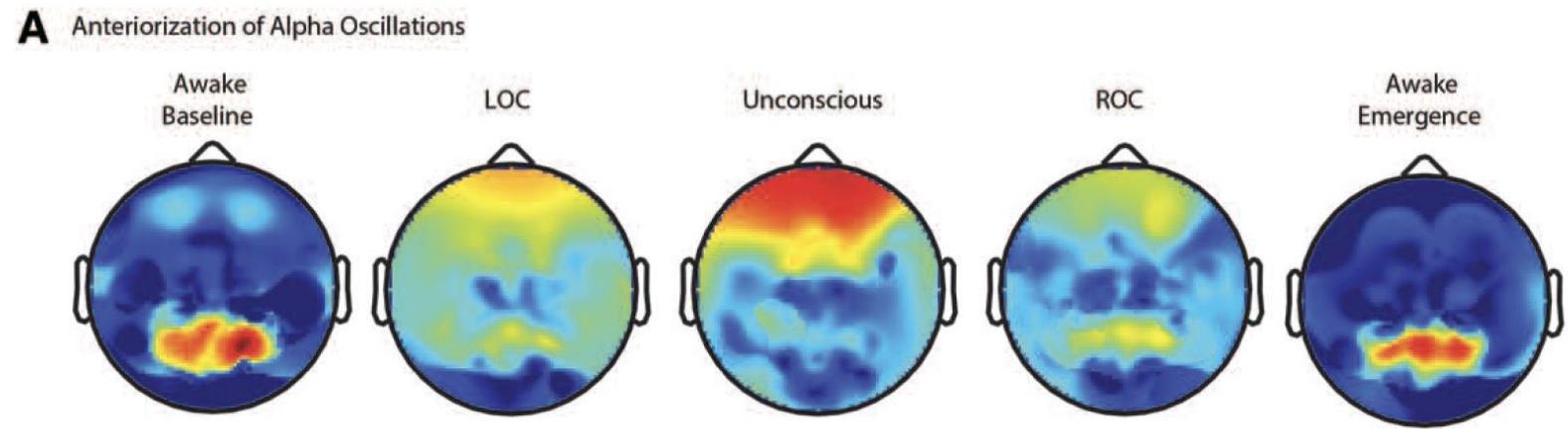
GABAergic Inhibition + others

NMDA Inhibition

$\alpha_2$  Adrenergic-mediated Inhibition

# Distribution spatiale

- Antériorisation des ondes alpha lors de la perte de conscience
- Phénomène inverse lors du retour à la conscience



# Plan

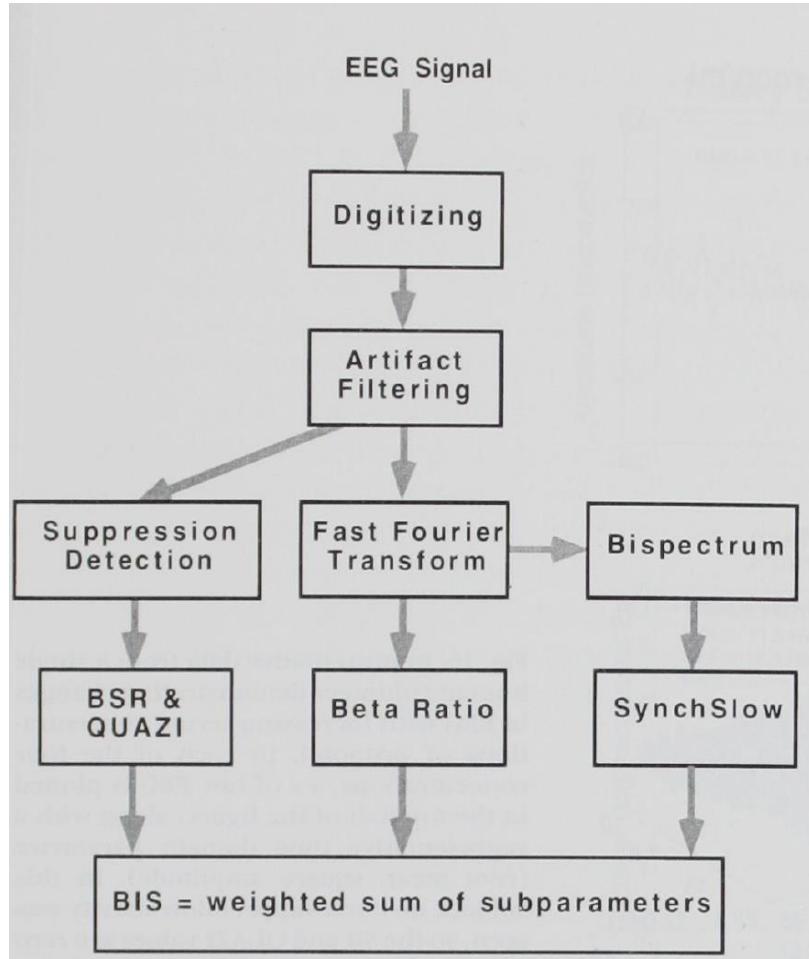
1. Physiologie EEG sous anesthésie générale
2. Principes de fonctionnement des indices
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



# L'indice BIS



# L'indice BIS



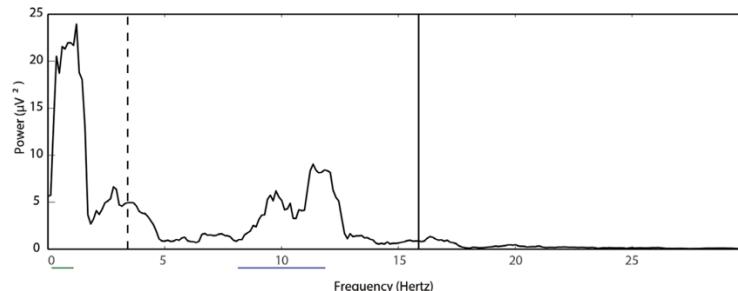
Time domain	Frequency domain	Bispectral domain
<b>Burst suppression Ratio</b> <b>QUAZI suppression</b>	<b>Relative Beta Ratio</b>	<b>SynchFastSlow</b>
BSR = temps en BS / temps de l'époque (60s) QUAZI = détecte la BS même en cas de bas voltage	$\log\left(\frac{P_{30-47Hz}}{P_{11-20Hz}}\right)$	$\log\left(\frac{BIS_{0.5-47Hz}}{BIS_{40-47Hz}}\right)$

**1<sup>er</sup> ordre : EEG brut**

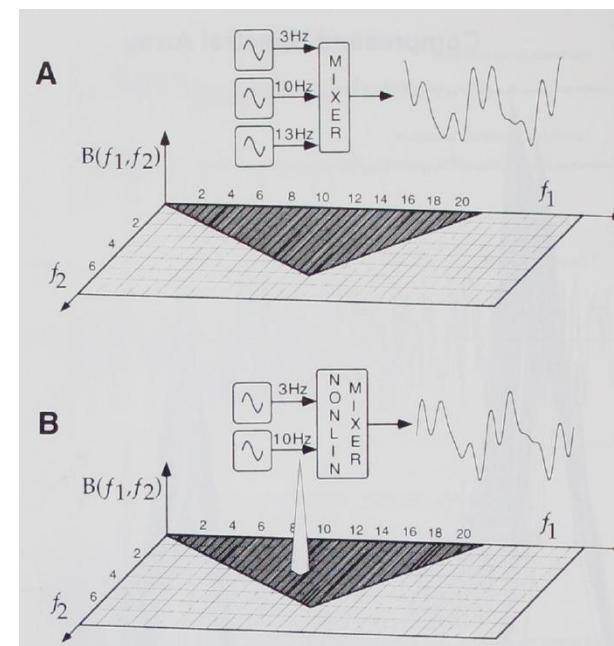
- Mesure : amplitude
- Statistiques: moyenne, variance, ....

**2<sup>ème</sup> ordre : Spectrogramme**

- Mesure : puissance
- Statistiques : spectre de puissance

**3<sup>ème</sup> ordre : Bispectrum**

- Mesure la corrélation de phase entre les fréquences
- Signification clinique incertaine
- Un Bispectrum élevé suggère une cohérence de phase entre les fréquences et une origine neuronale identique



**Table I.** Bispectral index algorithm development.

BIS version	Release date	Clinical endpoint	Comment
1.0	1992	MAC/hemodynamic	Agent-specific, modified by analgesic dose
2.0	1994	Hypnosis/awareness	Reformulation of index, agent-independent
2.5	1995		'Awake' artifact recognition/removal
3.0	1995 <sup>a</sup>		Sedation performance enhanced
3.1	1996		EEG burst suppression detection enhanced
3.2	1997		EMG and 'near' suppression handling improved
3.3	1998		EMG detection/removal improved
3.4	1999		15 seconds smoothing, less susceptible to 'arousal delta' patterns on emergence
4.0 (XP)	2001		Resistant to electrocautery, improved performance in sedation range and handling of near-suppression states 4 lead sensor, upgraded DSC, advanced error handling 2nd bipolar EEG rejects eye movement artifact +
4.1	2004 <sup>b</sup>		Improved performance in sedation range

MAC, minimum alveolar concentration suppressing movement to surgical incision by 50%; EEG, electroencephalogram; EMG, electromyogram.

<sup>a</sup> FDA (510k) granted 10/96 for monitoring anesthetic effect.

<sup>b</sup> FDA (510k) granted 10/03 for decreasing incidence of recall during general anesthesia in adults.

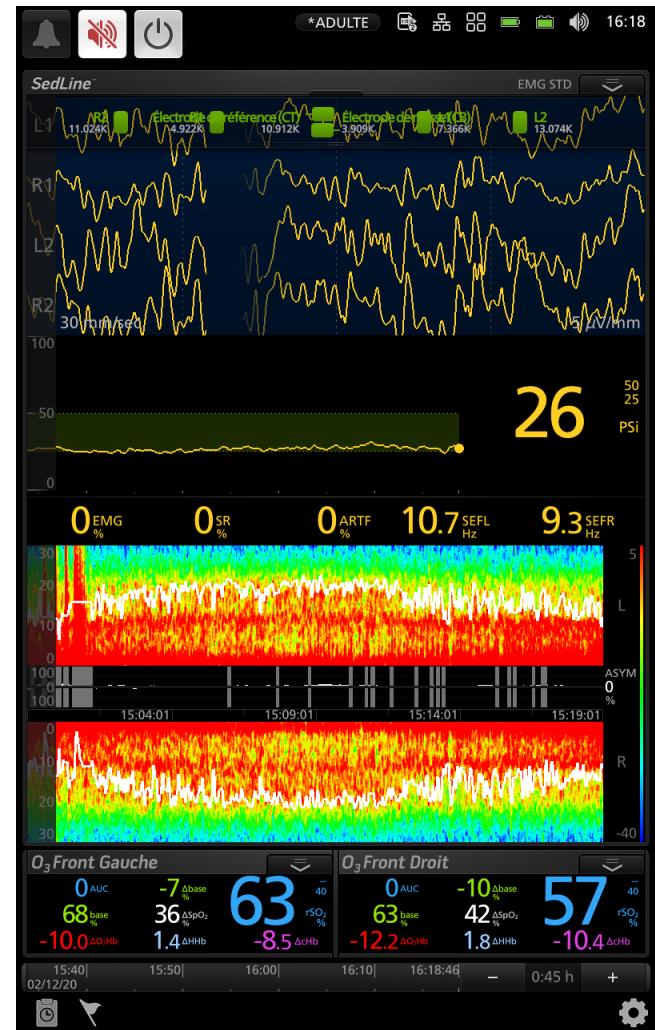
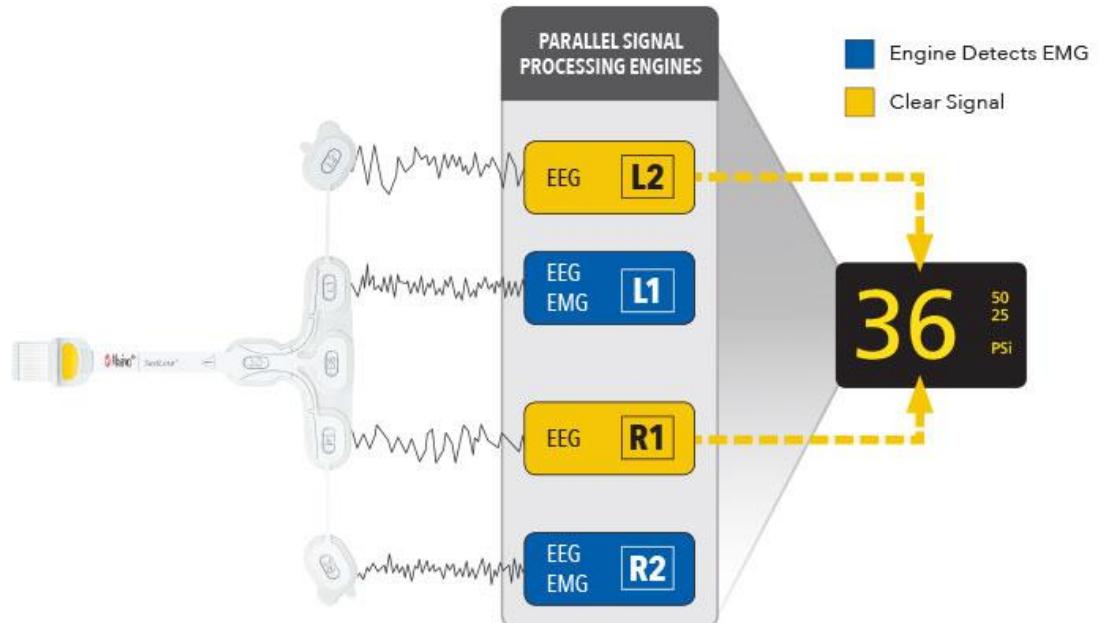
# L'indice PSI

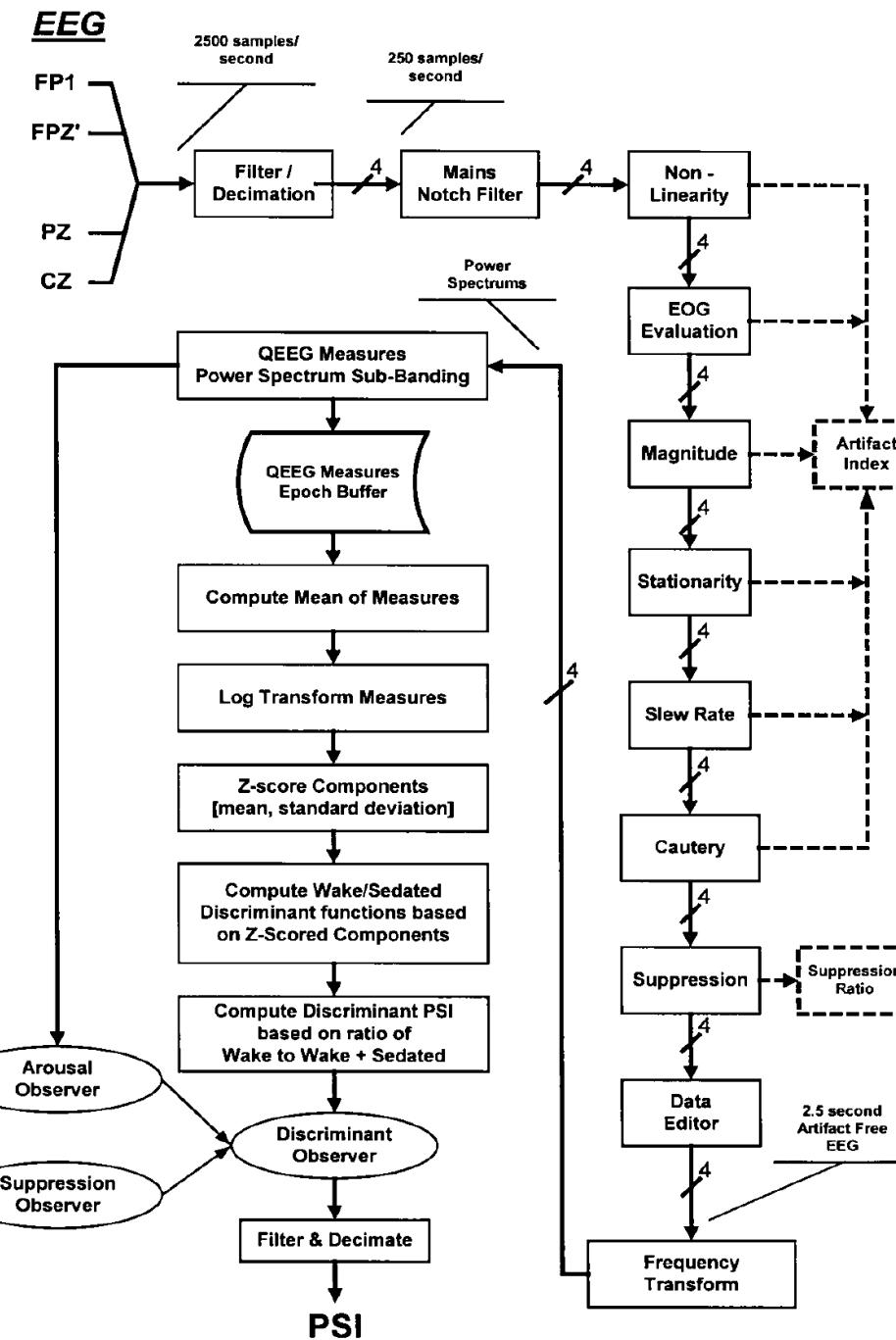
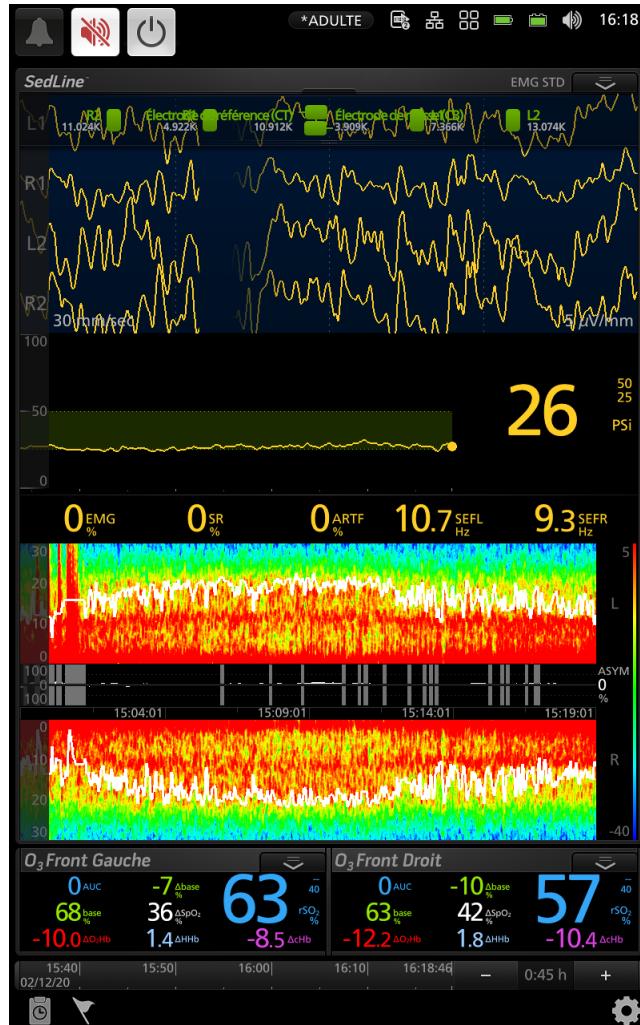


# L'indice PSI

## SedLine, Masimo

- Développé début des années 2000
- Algorithme propriétaire
- Basé sur la décomposition spectrale de l'EEG
- Viser [25-50]



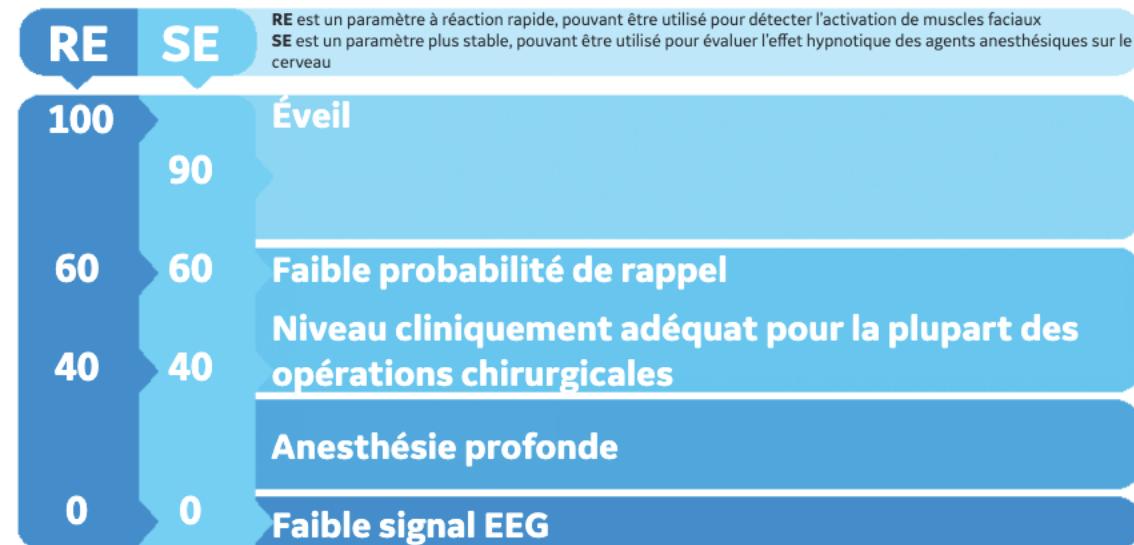


# Entropie



# GE Entropy

- Développé début des années 2000
- Mesure **l'irrégularité** du signal
- Plus l'anesthésie est profonde plus le signal est régulier (prévisible) => L'entropie diminue
- Décomposition spectrale
- Entropie de Shannon calculée sur le spectre
- BS = Entropie nulle



## Response Entropy (RE)

- Fréquences [0.8-47] Hz
- Epoque de 1.92s (idéale pour explorer les hautes fréquences)
- Sensible à l'EMG (et donc au réveil)
- 0 à 100

$$RE = \frac{H_{sp0.8-47}}{\log(N_{0.8-47})}$$

$$SE = \frac{H_{sp0.8-32}}{\log(N_{0.8-47})}$$

## State Entropy (SE)

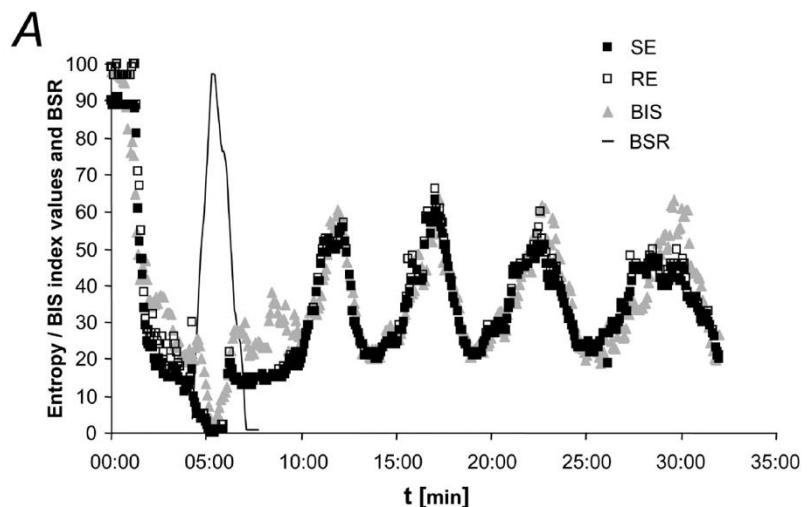
- Fréquences [0.8-32] Hz
- Epoque de 15 à 60s
- Moins sensible à l'EMG
- 0 à 91

# Comment se comparent-ils entre eux ?



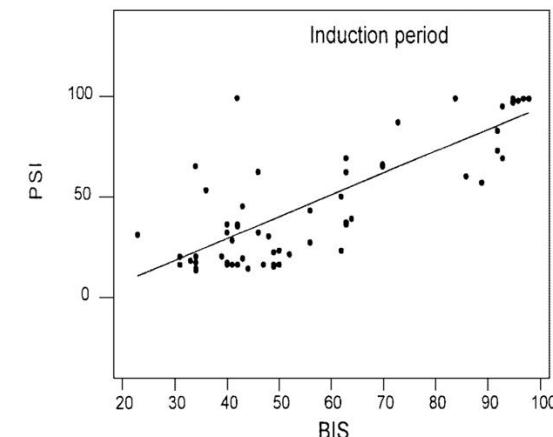
## BIS vs. Entropy

- Performances très similaires



## BIS vs. PSI

- Performances très similaires
- PSI plus lent à réagir (partiellement expliqué par la différence de moyennage 15 vs 25s)



**Table 1. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters**

Parameter	SE $\pm$ SD	RE $\pm$ SD	BIS $\pm$ SD
$k_{e0}$ , min $^{-1}$	0.33 $\pm$ 0.21	0.32 $\pm$ 0.20	0.31 $\pm$ 0.16
$E_0$	81.91 $\pm$ 17.56	89.91 $\pm$ 09.70	86.65 $\pm$ 17.71
$E_{max}$	29.33 $\pm$ 20.93	23.67 $\pm$ 22.84	32.62 $\pm$ 22.04
$EC_{50}$ , vol%	1.60 $\pm$ 0.51	1.55 $\pm$ 0.51	1.45 $\pm$ 0.59
$\gamma$	3.94 $\pm$ 3.74	3.83 $\pm$ 3.17	3.64 $\pm$ 2.96

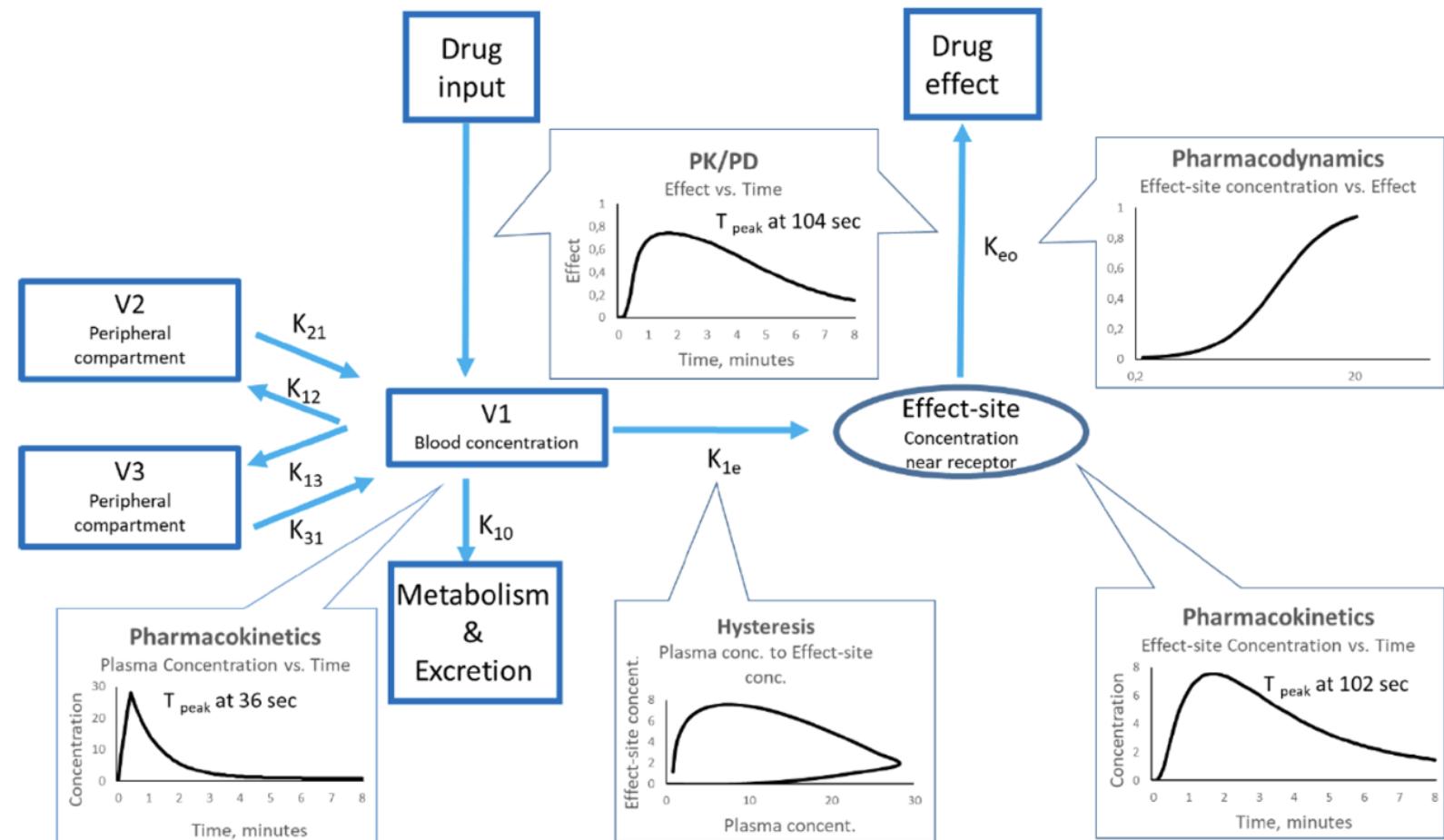
*Ellerkmann et al., Anesthesiology, 2004*

**Table 1. Comparison of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters between BIS and PSI**

	BIS		PSI		
	Fit	Individual	Population	Individual	Population
$E_0$	92.7 $\pm$ 7.5	94.3	88.6 $\pm$ 11.4	92.0	
$E_{max}$	7.9 $\pm$ 12.1	6.9	1.3 $\pm$ 4.3*	0	
$C_{50}$ , vol%	1.13 $\pm$ 0.45	1.08 $\pm$ 0.22	0.98 $\pm$ 0.58	0.77 $\pm$ 0.20	
$\lambda$	1.82 $\pm$ 0.77	1.21	2.07 $\pm$ 1.40	1.21	
$k_{e0}$ , min $^{-1}$	0.24 $\pm$ 0.15	0.20 $\pm$ 0.47	0.13 $\pm$ 0.08*	0.10 $\pm$ 0.28	
$P_K$		0.80 $\pm$ 0.11		0.79 $\pm$ 0.09	
$\sigma$			9.8		9.7

# Modèle PK / PD

- 3 compartiments :
  - Plasmatique
  - Périphérique (muscles)
  - Périphérique (graisse)
- Compartiment effet = Cerveau
  - Volume = négligeable
  - Effet dépend de la constante de transfert  $k_{eo}$



$$C_t = C_0 e^{-k e_0 t}$$

Pour  $T = \frac{1}{2}$  on a par définition

$$\frac{C_0}{2} = C_0 e^{-k e_0 t_{1/2}}$$

$$\frac{1}{2} = e^{-k e_0 t_{1/2}}$$

$$\begin{aligned}\ln 1 - \ln 2 &= -k e_0 t_{1/2} \\ -\ln 2 &= -k e_0 t_{1/2}\end{aligned}$$

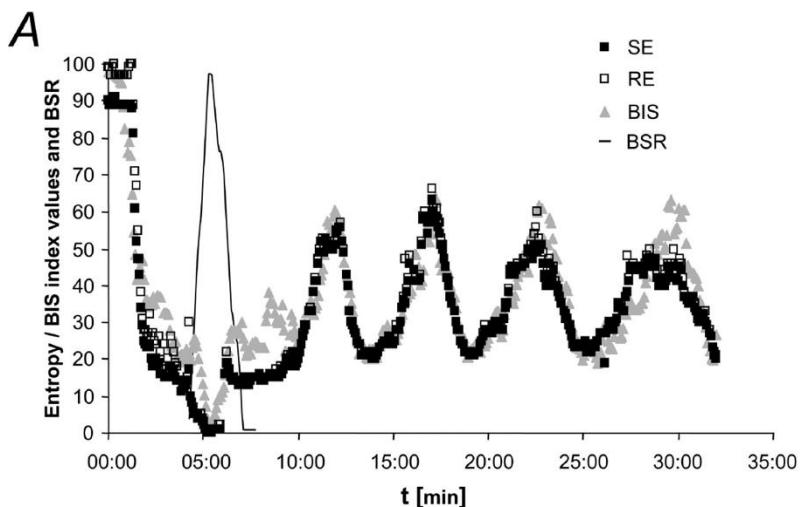
$$0.693 = k e_0 t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k e_0}$$

Plus  $k e_0$  est petit plus le temps de demi-vie est long

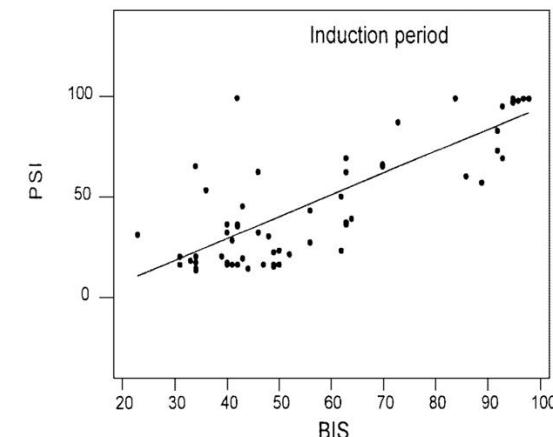
## BIS vs. Entropy

- Performances très similaires



## BIS vs. PSI

- Performances très similaires
- PSI plus lent à réagir (partiellement expliqué par la différence de moyennage 15 vs 25s)



**Table 1. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters**

Parameter	SE ± SD	RE ± SD	BIS ± SD
$k_{e0}$ , min <sup>-1</sup>	0.33 ± 0.21	0.32 ± 0.20	0.31 ± 0.16
E <sub>0</sub>	81.91 ± 17.56	89.91 ± 09.70	86.65 ± 17.71
E <sub>max</sub>	29.33 ± 20.93	23.67 ± 22.84	32.62 ± 22.04
EC <sub>50</sub> , vol%	1.60 ± 0.51	1.55 ± 0.51	1.45 ± 0.59
γ	3.94 ± 3.74	3.83 ± 3.17	3.64 ± 2.96

*Ellerkmann et al., Anesthesiology, 2004*

**Table 1. Comparison of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters between BIS and PSI**

	BIS		PSI		
	Fit	Individual	Population	Individual	Population
E <sub>0</sub>	92.7 ± 7.5	94.3	88.6 ± 11.4	92.0	
E <sub>max</sub>	7.9 ± 12.1	6.9	1.3 ± 4.3*	0	
C <sub>50</sub> , vol%	1.13 ± 0.45	1.08 ± 0.22	0.98 ± 0.58	0.77 ± 0.20	
λ	1.82 ± 0.77	1.21	2.07 ± 1.40	1.21	
$k_{e0}$ , min <sup>-1</sup>	0.24 ± 0.15	0.20 ± 0.47	0.13 ± 0.08*	0.10 ± 0.28	
P <sub>K</sub>	0.80 ± 0.11		0.79 ± 0.09		
σ		9.8		9.7	

# Plan

1. Physiologie EEG sous anesthésie générale
2. Principes de fonctionnement des indices
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



# Mémorisation

## Étude prospective multicentrique US (2004)

- 25 / 19 575 (0.13%)

## Audit National UK (2014)

- 0.017% dans la population générale
- Jusqu'à 0.15% dans les populations à risque (C/S sous AG +++)

**Table 2** Estimated incidences for accidental awareness during general anaesthesia arising out of reports to NAP5 (rounded to nearest 100). Values are number or number (95% CI). \*All login requests to NAP5 (i.e. artificially inflated estimate); †all certain/probable and possible cases, intensive care cases, and cases of syringe swaps or drug error. NMB, neuromuscular block

	Activity survey estimate; n	Incidence	Proportion
All patient reports (n=471)*	2 766 600	1:6000 (1:5370–6450)	0.017 (0.015–0.019)
Certain/probable, possible, unassessable and statement-only cases (n=230)	2 766 600	1:12 000 (1:10 600–13 760)	0.008% (0.007–0.009%)
Certain/probable only (n=111)	2 766 600	1:25 000 (1:20 800–30 400)	0.004% (0.003–0.005%)
Certain/probable and possible (n=141)	2 766 600	1:19 600 (1:16 700–23 450)	0.005% (0.004–0.006%)
NMB used† (n=155)	1 272 700	1:8200 (1:7030–9700)	0.012% (0.010–0.014%)
No NMB used† (n=11)	1 494 000	1:135 900 (1:78 600–299 000)	0.001% (0.0003–0.0013%)
During sedation by anaesthetists (n=20)	308 800	1:15 500 (1:10 300–25 700)	0.006% (0.004–0.010%)
Caesarean section (n=12)	8000	1:670 (1:380–1300)	0.150% (0.075–0.263%)
Cardiothoracic anaesthesia (n=8)	68 600	1:8600 (1:4300–23 000)	0.012% (0.004–0.023%)
Paediatric anaesthesia (n=8)	488 500	1:61 100 (1:30 500–163 000)	0.002% (0.001–0.003%)

# Mémorisation

## Myles et al. (2004) Lancet

- Étude prospective multicentrique
- Patients à haut-risque de mémorisation
- 2463 patients
- 2 vs 11 mémorisation

## Avidan et al. (2011) NEJM

- Étude prospective multicentrique
- Patients à haut-risque de mémorisation
- 6041 patients
- 7 vs 2 mémorisation

## Meta-analyse (2015)

- Bénéfice à l'utilisation du BIS
- Surtout en TIVA +++

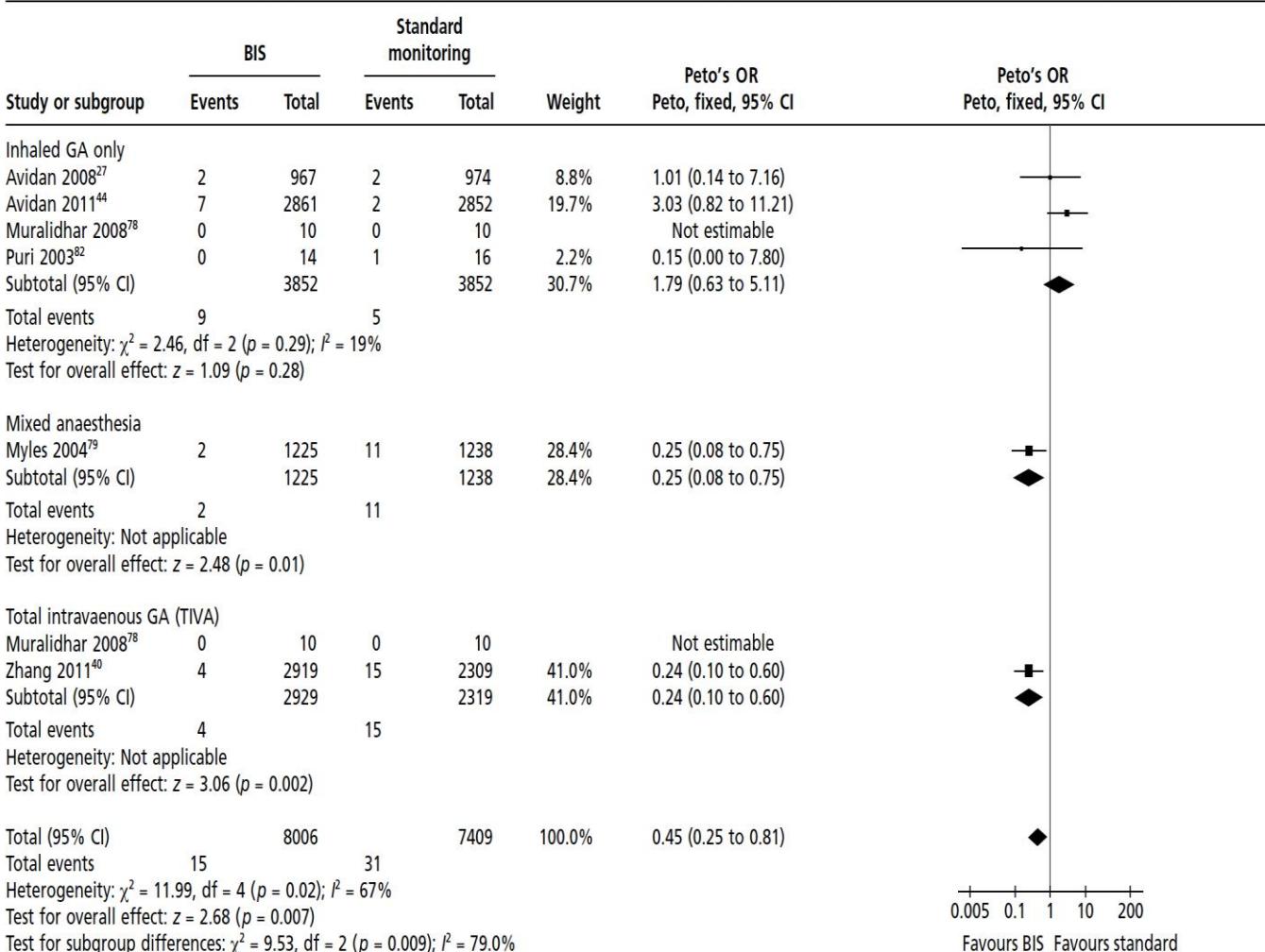


FIGURE 2 Meta-analysis of intraoperative awareness during BIS monitoring (patients classified at higher risk of awareness)

# Delirium

JAMA | Original Investigation

## Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery The ENGAGES Randomized Clinical Trial

Troy S. Wildes, MD; Angela M. Mickle, MS; Arbi Ben Abdallah, PhD; Hannah R. Maybrier, BS; Jordan Oberhaus, BS; Thaddeus P. Budelier, MD, MSF; Alex Kronzer, BA; Sherry L. McKinnon, BS; Daniel Park, BS; Brian A. Torres, DNP; Thomas J. Graetz, MD; Daniel A. Emmert, MD, PhD; Ben J. Palanca, MD, PhD; Shreya Goswami, MBBS, DNB; Katherine Jordan, BS; Nan Lin, PhD; Bradley A. Fritz, MD; Tracey W. Stevens, MD; Eric Jacobsohn, MBChB, MPHE, FRCPC; Eva M. Schmitt, PhD; Sharon K. Inouye, MD, MPH; Susan Stark, PhD; Eric J. Lenze, MD; Michael S. Avidan, MBBCh; for the ENGAGES Research Group

- 2019
- BIS guided (n = 614) vs Usual care (n = 618)

Table 3. Primary and Exploratory Outcomes and Adverse Events

Outcome Category	No./Total No. (%)		Difference, % (95% CI) <sup>a</sup>	P Value <sup>b</sup>
	Guided	Usual Care		
Primary outcome				
Overall delirium incidence <sup>c</sup>	157/604 (26.0)	140/609 (23.0)	3.0 (-2.0 to 8.0)	.22

Measure	Median (IQR)		
	Guided	Usual Care	Difference (95% CI) <sup>a</sup>
<b>Perioperative medications of interest</b>			
Received midazolam, No./total (%)	306/614 (49.8)	328/618 (53.1)	-3.2 (-8.9 to 2.5)
Received nondepolarizing neuromuscular blocker, No./total (%)	570/614 (92.8)	560/618 (90.6)	2.2 (-1.0 to 5.5)
Intraoperative neuromuscular blocker dose, mg/kg <sup>b</sup>	0.82 (0.55 to 1.22)	0.78 (0.50 to 1.15)	0.03 (-0.04 to 0.11)
<b>Intraoperative opioid dose, mg/kg<sup>c</sup></b>			
Fentanyl dose, µg	400 (250 to 750)	350 (250 to 750)	50 (-4.45 to 104.45)
Hydromorphone dose, mg	0.20 (0 to 1.50)	0.23 (0 to 1.25)	0 (-0.18 to 0.18)
Intraoperative phenylephrine dose, mg	1.37 (0.20 to 5.14)	2.02 (0.30 to 5.90)	-0.63 (-1.22 to -0.03)
<b>Intraoperative measures</b>			
Duration of anesthesia, min	264.5 (192 to 344)	264.0 (186 to 349)	0.5 (-16.7 to 16.7)
End-tidal volatile agent concentration, MAC <sup>d</sup>	0.69 (0.62 to 0.77)	0.80 (0.71 to 0.86)	-0.11 (-0.13 to -0.10)
Duration of BIS <40, min <sup>e</sup>	32 (9 to 81)	60 (19 to 132)	-28 (-38.0 to -18.0)
Time with SR >1%, min <sup>f</sup>	7 (1 to 23)	13 (2 to 58)	-6 (-9.9 to -2.1)
MAP, mean (SD), mm Hg	81.2 (8.26)	79.6 (7.68)	1.5 (0.63 to 2.42)
Duration of MAP <60 mm Hg, min	7 (2 to 19)	7 (1 to 19)	0 (-1.7 to 1.7)
<b>Postoperative measures</b>			
Admitted to PACU from OR, No./total (%)	326/614 (53.1)	339/618 (54.9)	-1.8 (-7.5 to 3.8)
Time spent in the PACU, min	143 (103 to 183)	147 (109 to 186)	-3 (-12.4 to 6.4)
Admitted to ICU, No./total (%)	322/614 (52.4)	297/618 (48.1)	4.4 (-1.3 to 10.0)
Time spent in the ICU, d	3 (2 to 5)	3 (2 to 5)	0 (-1 to 1)
Time spent intubated, min	237.0 (175 to 317)	231.5 (173 to 305)	5.5 (-23.0 to 16.0)
Hospital length of stay, d	7 (5 to 11)	7 (5 to 11)	0 (-1 to 1)

# Delirium

BJA

British Journal of Anaesthesia, 127 (5): 704–712 (2021)

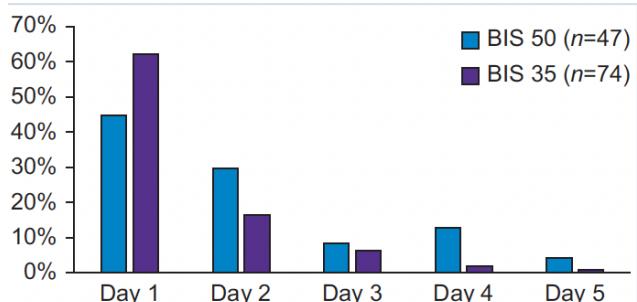
doi: 10.1016/j.bja.2021.07.021  
 Advance Access Publication Date: 28 August 2021  
 Neuroscience and Neuroanaesthesia

## NEUROSCIENCE AND NEUROANAESTHESIA

## Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial

Lisbeth A. Evered<sup>1,2,3,\*†</sup>, Matthew T. V. Chan<sup>4</sup>, Ruquan Han<sup>5</sup>, Mandy H. M. Chu<sup>4</sup>, Benny P. Cheng<sup>4</sup>, David A. Scott<sup>2,3</sup>, Kane O. Pryor<sup>1</sup>, Daniel I. Sessler<sup>6</sup>, Robert Veselis<sup>1,7</sup>, Christopher Frampton<sup>8</sup>, Matthew Sumner<sup>9</sup>, Ade Ayeni<sup>9</sup>, Paul S. Myles<sup>10</sup>, Douglas Campbell<sup>9,11</sup>, Kate Leslie<sup>3,12,13</sup> and Timothy G. Short<sup>9,11</sup>

	BIS 50 (n=253)	BIS 35 (n=262)	Odds ratio (95% CI) or mean difference	P-value
<b>Primary outcome</b>				
Incidence of postoperative delirium	47 (19)	74 (28)	0.58 (0.38–0.88)	0.010
Number of assessments for delirium				
Number of episodes of delirium/patient	0.45	0.77	-0.32 (-0.45 to -0.15)	<0.001
Secondary outcomes				
MMSE at discharge (n=417)	n=207	n=210		
Score	28.0 (2.8)	27.7 (2.8)	0.31 (-0.22 to 0.84)	0.25
Change from preoperative score	0.36 (0.36)	0.12 (0.34)	0.24 (-0.11 to 0.58)	0.18
Score <26	11 (7.0)	18 (11.3)	0.58 (0.27–1.28)	0.18



**Table 2** Intraoperative characteristics. Data are median (inter-quartile range) or n (%). BIS, bispectral index; MAC, minimum alveolar concentration; SR, suppression ratio. \*One patient with missing intraoperative data.

	BIS 50 (n=253)	BIS 35 (n=261)*	P-value
Duration of surgery (min)	221 (164–293)	216 (162–298)	0.973
Major regional anaesthesia	23 (9)	28 (11)	0.535
BIS	51 (48–53)	38 (36–40)	<0.001
MAP (mm Hg)	85 (77–93)	81 (74–87)	<0.001
MAC fraction of volatile anaesthetic	0.59 (0.51–0.69)	0.79 (0.66–0.95)	<0.001
Midazolam mg	92 (36)	134 (51)	<0.001
Propofol mg	2.0 (2.0–2.0)	2.0 (2.0–2.0)	0.535
Ketamine mg	214 (85)	223 (85)	0.786
Fentanyl μg	100 (80–140)	100 (80–140)	0.728
Remifentanil mcg	12 (4.7)	9 (3.4)	0.458
Morphine mg	25 (12–25)	20 (10–25)	0.754
Alpha-2 agonist	Christopher Frampton <sup>8</sup>	198 (76)	0.667
Paracetamol	100 (100–300)	113 (100–350)	0.331
Nonsteroidal anti-inflammatory	88 (35)	97 (37)	0.574
Tramadol	470 (296–804)	365 (234–757)	0.503
Inotrope or vasopressor	102 (40)	96 (37)	0.410
PACU duration of stay (min)	4.5 (4.0–6.0)	4.5 (4.0–6.5)	0.695
Time with burst suppression (SR >0) (min)	26 (10)	26 (10)	0.906
	26 (10)	28 (11)	0.868
	21 (8)	21 (8)	0.916
	42 (17)	36 (14)	0.375
	133 (53)	189 (72)	<0.001
	80 (59–120)	84 (64–136)	0.138
	2.0 (0–7.0)	5.3 (0–27.7)	0.001

Evered et al., BJA, 2021

# Delirium

JAMA | Original Investigation

## Electroencephalography-Guided Anesthesia and Delirium in Older Adults After Cardiac Surgery

### The ENGAGES-Canada Randomized Clinical Trial

Alain Deschamps, MD, PhD; Arbi Ben Abdallah, PhD; Eric Jacobsohn, MD, ChB; Tarit Saha, MD; George Djaiani, MD; Renée El-Gabalawy, PhD; Charles Overbeek, MD; Jennifer Palermo, MD; Athanase Courbe, MD; Isabelle Cloutier, PhD; Rob Tanzola, MD; Alex Kronzer, BA; Bradley A. Fritz, MD, MSc; Eva M. Schmitt, PhD; Sharon K. Inouye, MD, MPH; Michael S. Avidan, MBBCh; for the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group

- 2024
- Chirurgie cardiaque au Canada
- BIS guided (n = 567) vs Usual care (n = 573)

Table 3. Primary, Secondary, and Exploratory Outcomes and Adverse Events

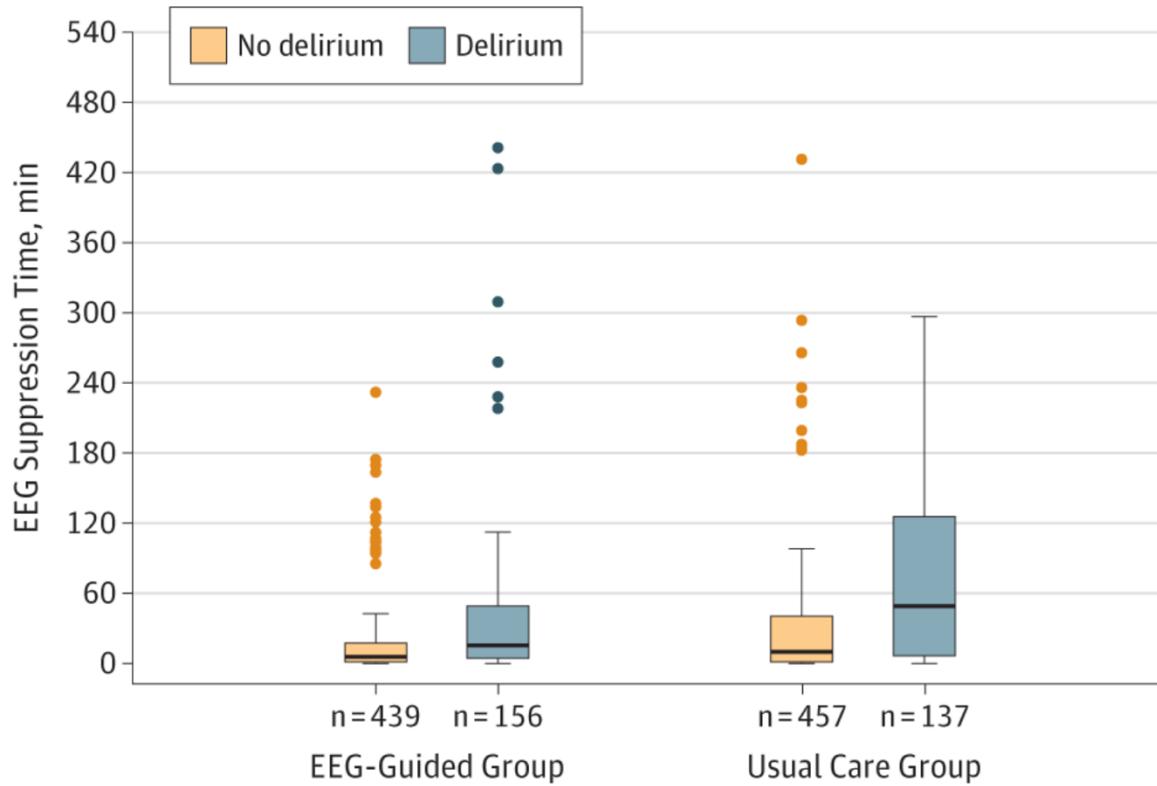
Outcome	EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
Prespecified primary outcome, No./total No. (%)				
Delirium incidence on postoperative day 1-5 <sup>b</sup>	102/562 (18.15)	103/569 (18.10)	0.05 (-4.57 to 4.67)	>.99

Table 2. Perioperative Measures, Intraoperative Medications, and Types of Surgical Procedures

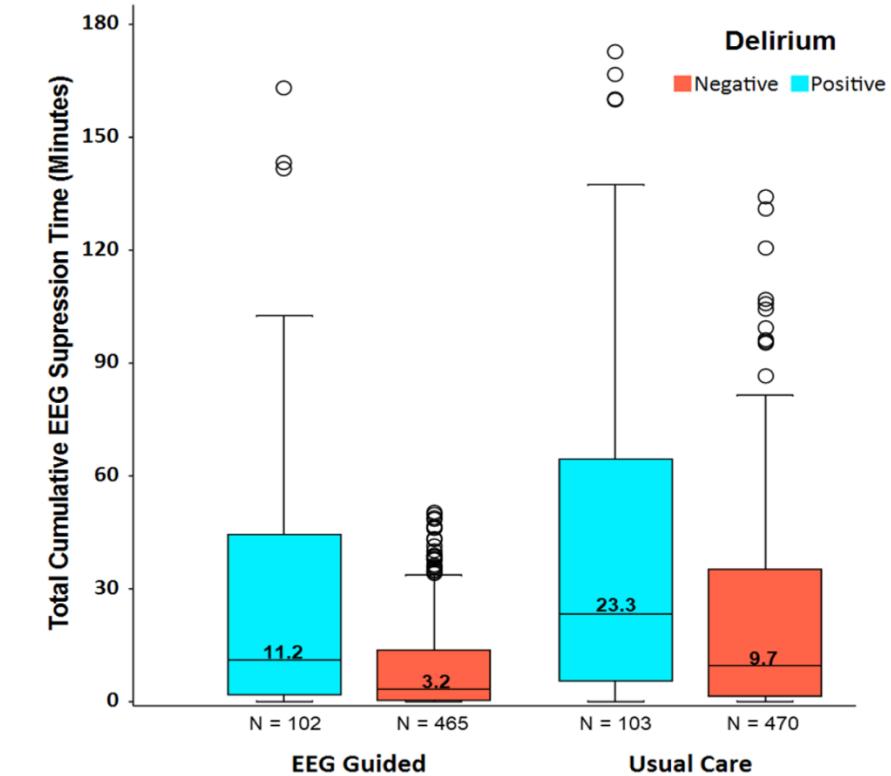
Measures	EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>
Perioperative measures, median (IQR)			
Cumulative time with EEG suppression, min	4.04 (0.66 to 16.71)	11.74 (2.15 to 36.89)	-7.70 (-10.61 to -4.67)
Cumulative time with EEG suppression ratio >1%, min <sup>b</sup>	25.0 (6.0 to 71.0)	60.0 (15.0 to 123.0)	-35.0 (-45.0 to -25.0)
Volatile anesthetic concentration (MAC) <sup>c</sup>	0.66 (0.45 to 0.90)	0.80 (0.59 to 0.95)	-0.14 (-0.15 to -0.13)
Age-adjusted volatile anesthetic concentration <sup>d</sup>	0.79 (0.54 to 1.04)	0.93 (0.70 to 1.16)	-0.13 (-0.13 to -0.12)
Mean arterial pressure, mm Hg	68.0 (60.0 to 76.0)	67.0 (60.0 to 75.0)	1.0 (0.97 to 1.04)
Duration of anesthesia, min	275.5 (230.0 to 343.0)	268.5 (225.0 to 343.0)	7.0 (-6.2 to 18.2)
Duration of operation, min	205.0 (162.0 to 259.0)	199.0 (158.0 to 258.0)	6.0 (-5.4 to 17.4)
Duration of cardiopulmonary bypass, min	91.5 (66.0 to 126.0)	86.5 (64.0 to 125.0)	4.5 (-2.5 to 10.5)
Duration of aortic cross-clamping, min	70.0 (50.0 to 99.0)	68.0 (46.0 to 96.0)	2.0 (-3.5 to 7.5)
Estimated blood loss, mL	350.0 (300.0 to 550.0)	350.0 (300.0 to 500.0)	0 (-28.5 to 28.5)
Duration of mechanical ventilation, min	347.0 (204.0 to 545.0)	352.0 (190.0 to 600.0)	-5.0 (-44.4 to 34.4)

# Delirium

Burst-suppression et délirium



*Wildes et al., JAMA, 2019*



*Deschamps et al., JAMA, 2024*

# Troubles neurocognitifs

- Résultats anciens (2012-2013)
- Hétérogénéité dans les résultats, les definitions, les temps d'évaluation, les tests utilisés...

## BIS-guided Anesthesia Decreases Postoperative Delirium and Cognitive Decline

Matthew T.V. Chan, MBBS, FANZCA,\* Benny C.P. Cheng, MBBS, FHKCA,†  
Tatia M.C. Lee, PhD,‡ Tony Gin, MD, FRCA, FANZCA,\* and the CODA Trial Group

**Chan et al., J Neurosurg Anesthesiol, 2013**

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS one

## Optimised Anaesthesia to Reduce Post Operative Cognitive Decline (POCD) in Older Patients Undergoing Elective Surgery, a Randomised Controlled Trial

Clive Ballard<sup>1\*</sup>, Emma Jones<sup>1</sup>, Nathan Gauge<sup>1</sup>, Dag Aarsland<sup>2,3</sup>, Odd Bjarte Nilsen<sup>3</sup>, Brian K. Saxby<sup>4</sup>, David Lowery<sup>5</sup>, Anne Corbett<sup>6</sup>, Keith Wesnes<sup>7</sup>, Eirini Katsaiti<sup>1</sup>, James Arden<sup>8</sup>, Derek Amaoko<sup>8</sup>, Nicholas Prophet<sup>8</sup>, Balaji Purushothaman<sup>8</sup>, David Green<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Wolfson Centre for Age-Related Diseases, King's College London, London, United Kingdom, <sup>2</sup> Department of Neurobiology, Ward and Society, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, Norway, <sup>3</sup> Faculty of Science and Technology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway, <sup>4</sup> Institute of Ageing and Health, University of Newcastle, Newcastle, United Kingdom, <sup>5</sup> Research Department of Primary Care and Population Health, University College London, London, United Kingdom, <sup>6</sup> Research Directorate, Alzheimer's Society (UK), London, United Kingdom, <sup>7</sup> Centre for Human Psychopharmacology, Swinburne University, Melbourne, Australia, <sup>8</sup> Department of Anaesthetics, King's College Hospital, London, United Kingdom

**Ballard et al., PLoS one, 2012**

*British Journal of Anaesthesia* 110 (S1): i98–i105 (2013)  
Advance Access publication 28 March 2013 · doi:10.1093/bja/aet055

BJA

## Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction

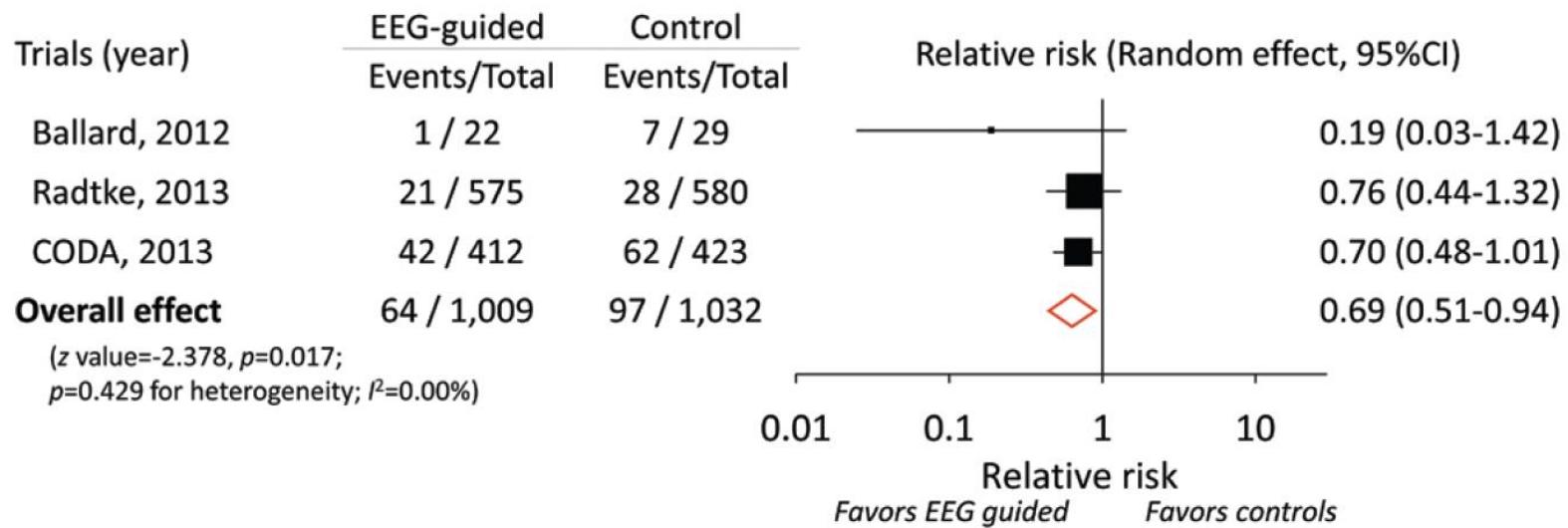
F. M. Radtke<sup>1†</sup>, M. Franck<sup>1†</sup>, J. Lendner<sup>1</sup>, S. Krüger<sup>1</sup>, K. D. Wernecke<sup>2</sup> and C. D. Spies<sup>1\*</sup>

**Table 2** Comparison of BIS guided in contrast to BIS-blinded anaesthesia. LOS, length of stay; N Avg BIS, number of average BIS values; % Avg BIS, percentage of BIS values in relation to total BIS values; SR, suppression ratio. Data were expressed as mean (SD) except for categorical data as number and percentage; P-values with respect to  $\chi^2$  test or Mann–Whitney U-test, respectively, for independent variables

	BIS guided (n=575)	BIS blinded (n=580)	P-value
Anaesthetic			
Propofol (TIVA)	178 (31.0%)	149 (25.7%)	0.050
Volatile anaesthesia	397 (69.0%)	431 (74.3%)	0.181
Fentanyl	409 (71.1%)	391 (67.4%)	
Remifentanil	166 (28.9%)	189 (32.6%)	
Postoperative delirium (DSM-IV)	95 (16.7%; 95% CI: 13.87–19.96%)	124 (21.4%; 95% CI: 18.24–24.90%)	0.036
Duration of surgery (min)	164 (98)	175 (105)	0.055
POCD 7th postoperative day	70 (18.1%)	90 (23.9%)	0.062
POCD 90th postoperative day	21 (8.0%)	28 (10.3%)	0.372
Death	31 (5.4%; 95% CI: 3.82–7.55%)	31 (5.3%; 95% CI: 3.79–7.49%)	1.000
Postoperative LOS	15.7 (16.9)	15.9 (14.6)	0.818
N BIS values	163.2 (99.2)	169.7 (104.9)	0.307
Mean Avg BIS	39.0 (7.2)	38.7 (7.4)	0.472
N Avg BIS >60	4.9 (12.0)	4.6 (11.3)	0.601
N Avg BIS <40	81.5 (74.5)	85.2 (82.3)	0.431
N Avg BIS <30	24.7 (41.0)	27.5 (47.8)	0.295
N Avg BIS <20	3.7 (10.8)	5.6 (19.5)	0.040
Mean Avg SR	7.1 (12.9)	8.8 (16.3)	0.059
% Avg BIS >60	2.3 (5.4)	2.4 (7.5)	0.963
% Avg BIS 60–45	21.4 (24.7)	23.6 (27.9)	0.183
% Avg BIS 40–45	26.0 (22.4)	25.4 (22.4)	0.675
% Avg BIS <40	50.4 (34.2)	49.6 (34.9)	0.709
% Avg BIS <30	16.4 (23.9)	17.2 (26.6)	0.596
% Avg BIS <20	2.4 (6.7)	3.4 (9.9)	0.065
% Avg SR	5.1 (9.3)	7.5 (14.5)	0.003

**Radtke et al., BJA, 2013**

# Troubles neurocognitifs



Chan et al., Anesth Analg, 2019

# Troubles neurocognitifs

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

## Six-Year Cognitive Trajectory in Older Adults Following Major Surgery and Delirium

Zachary J. Kunicki, PhD, MS, MPH; Long H. Ngo, PhD; Edward R. Marcantonio, MD, SM; Douglas Tommet, MS; Yi Feng, MA; Tamara G. Fong, MD, PhD; Eva M. Schmitt, PhD; Thomas G. Travison, PhD; Richard N. Jones, ScD; Sharon K. Inouye, MD, MPH

- La survenue d'un delirium accélère le déclin cognitif
- Augmente la mortalité (HR = 1.43 [1.13-1.81])

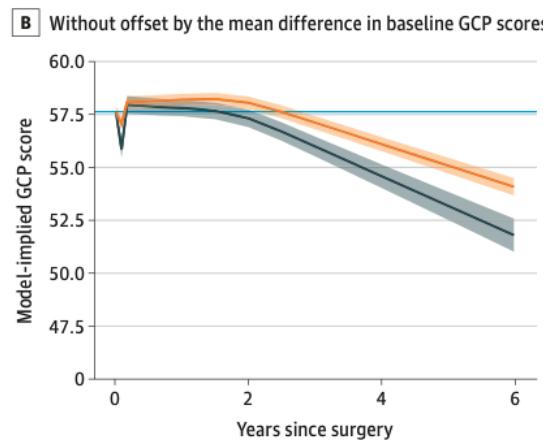
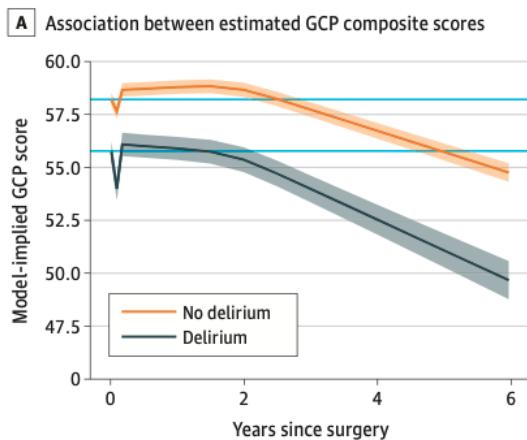


Table 1. Sample Characteristics at Baseline

Characteristic <sup>a</sup>	No. (%)		
	Full sample (N = 560)	Delirium (n = 134)	No delirium (n = 426)
Age, mean (SD), y	76.7 (5.2)	77.5 (5.0)	76.4 (5.2)
Female sex	326 (58)	81 (60)	245 (58)
Male sex	234 (42)	53 (40)	181 (42)
Members of a racial or ethnic minority group <sup>b</sup>	42 (8)	13 (10)	29 (7)
Education, mean (SD), y	15 (2.9)	14.7 (3.0)	15.1 (2.9)
Married	332 (59)	79 (59)	253 (59)
Lives alone	167 (30)	39 (29)	128 (30)
Charlson Comorbidity Index score			
0	257 (46)	54 (40)	203 (48)
1	139 (25)	23 (17)	116 (27)
≥2	164 (29)	57 (43)	107 (25)
Score, mean (SD)			
GDS 15	2.5 (2.5)	3 (2.8)	2.3 (2.4)
GCP	57.6 (7.3)	54.7 (6.5)	58.5 (7.3)
3MS	93.5 (5.4)	91.6 (5.8)	94.1 (5.1)
IQCODE, mean (SD)	3.12 (0.24)	3.19 (0.29)	3.10 (0.21)
Impaired in any			
ADL	42 (8)	12 (9)	30 (7)
IADL	152 (27)	48 (36)	104 (24)
Surgery type			
Orthopedic	454 (81)	105 (79)	349 (82)
Vascular	35 (6)	11 (8)	24 (6)
General	71 (13)	18 (13)	53 (12)

# Troubles neurocognitifs

**Est-ce que le délirium est en soi un facteur de risque de déclin cognitif accéléré ?**

**Ou bien est-ce que c'est un marqueur de vulnérabilité cérébrale aux troubles cognitifs qui est révélé par la chirurgie ?**

# Troubles neurocognitifs

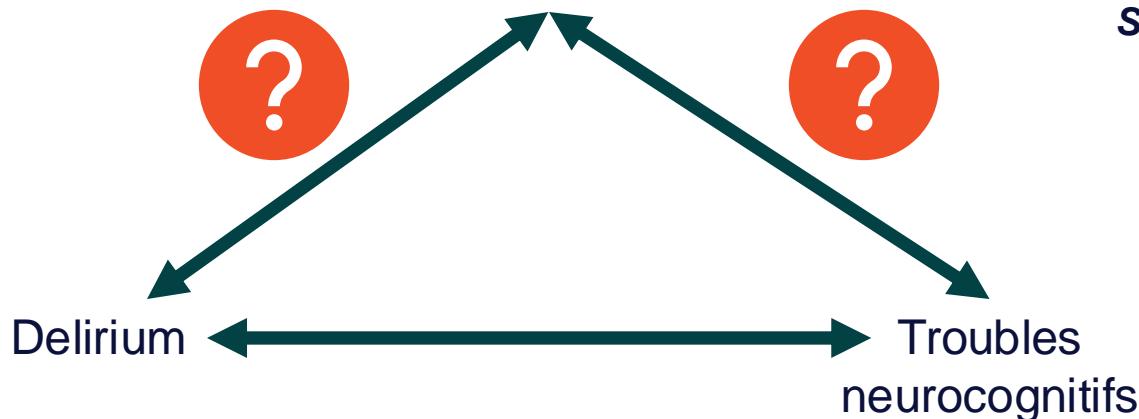
BJA

British Journal of Anaesthesia, 123 (2): 206–218 (2019)  
doi: 10.1016/j.bja.2019.03.046  
Advance Access Publication Date: 13 June 2019  
Neurosciences and Neuroanaesthesia

Anesthésie



Burst suppression



## CLINICAL PRACTICE

**Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment**

J. Sprung<sup>1,\*</sup>, R. O. Roberts<sup>2</sup>, T. N. Weingarten<sup>1</sup>, A. Nunes Cavalcante<sup>1</sup>,  
D. S. Knopman<sup>3</sup>, R. C. Petersen<sup>3</sup>, A. C. Hanson<sup>4</sup>, D. R. Schroeder<sup>4</sup>  
and D. O. Warner<sup>5</sup>

**Sprung et al., BJA, 2017**

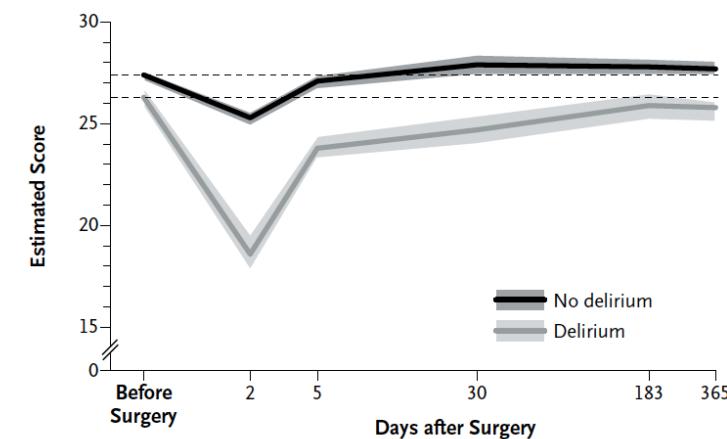
## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## ORIGINAL ARTICLE

## Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium

Jane S. Saczynski, Ph.D., Edward R. Marcantonio, M.D., Lien Quach, M.P.H., M.S.,  
Tamara G. Fong, M.D., Ph.D., Alden Gross, Ph.D., M.P.H.,  
Sharon K. Inouye, M.D., M.P.H., and Richard N. Jones, Sc.D.

**Saczynski, NEJM, 2012**

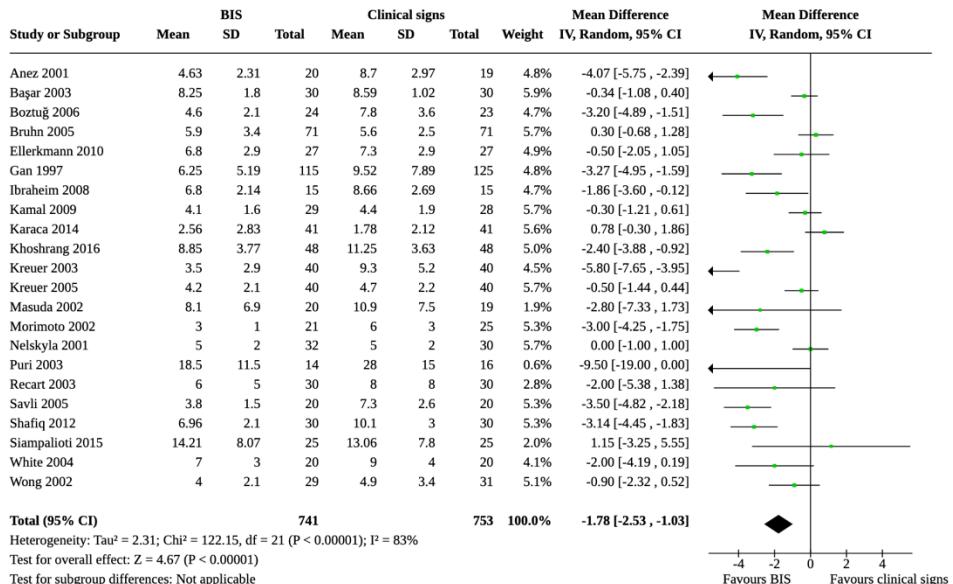


# Autres outcomes

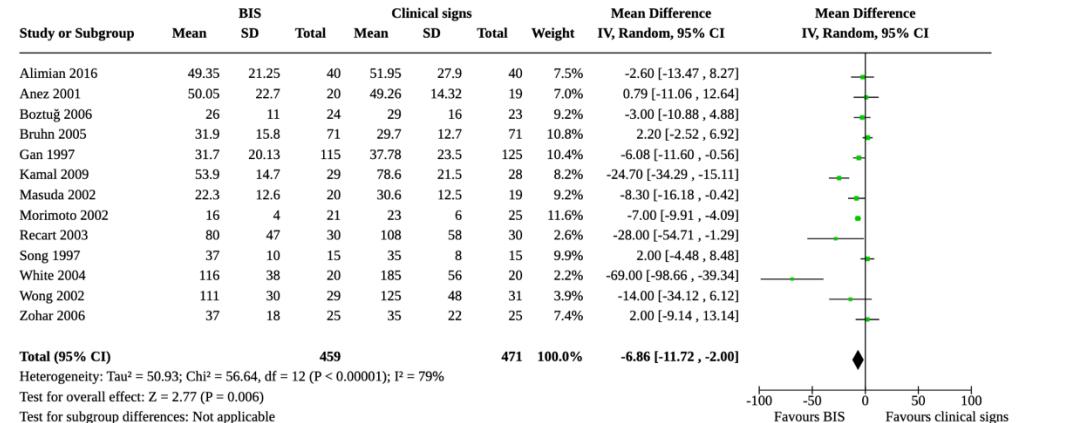
## Cochrane Review 2019

- Temps d'ouverture des yeux
- Temps pour s'orienter
- Temps passé en PACU

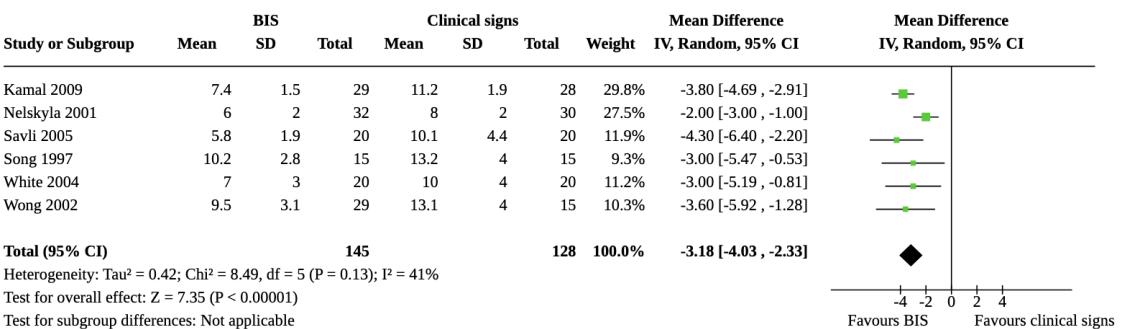
### Analysis 1.2. Comparison 1: BIS versus clinical signs, Outcome 2: Time to eye opening (minutes)



### Analysis 1.4. Comparison 1: BIS versus clinical signs, Outcome 4: Time to discharge from the PACU (minutes)



### Analysis 1.3. Comparison 1: BIS versus clinical signs, Outcome 3: Time to orientation (minutes)



**BIS > Signes cliniques**

# Plan

1. Physiologie EEG sous anesthésie générale
2. Principes de fonctionnement des indices
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



# Indices de profondeur d'anesthésie



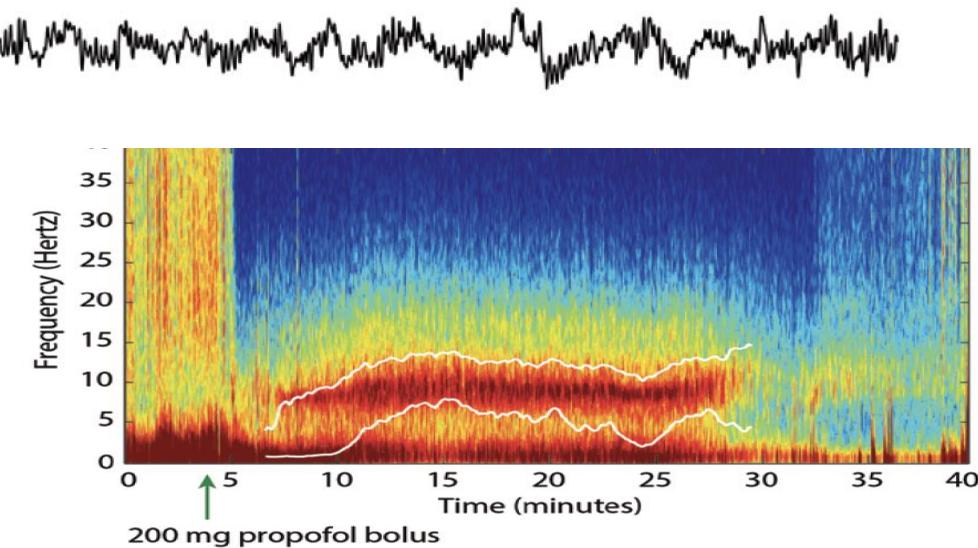
**Problèmes avec certaines drogues**

**Surement moins adapté aux enfants et aux personnes âgées**

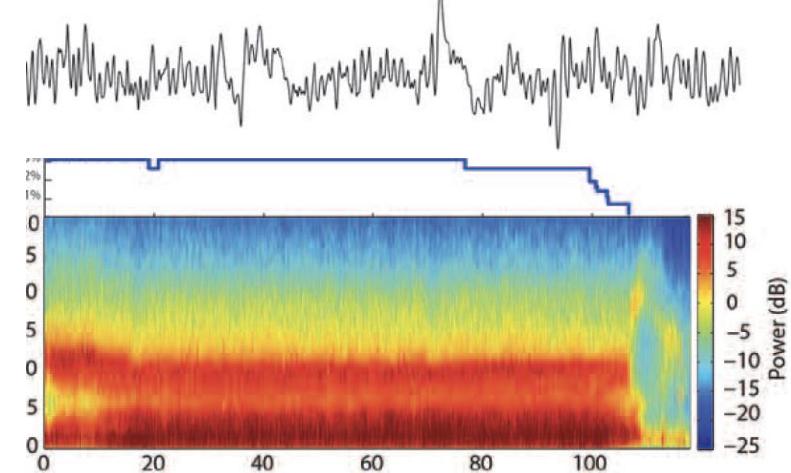
**Lent à répondre**

**Indice non directement lié à la neurophysiologie (relation empirique)**

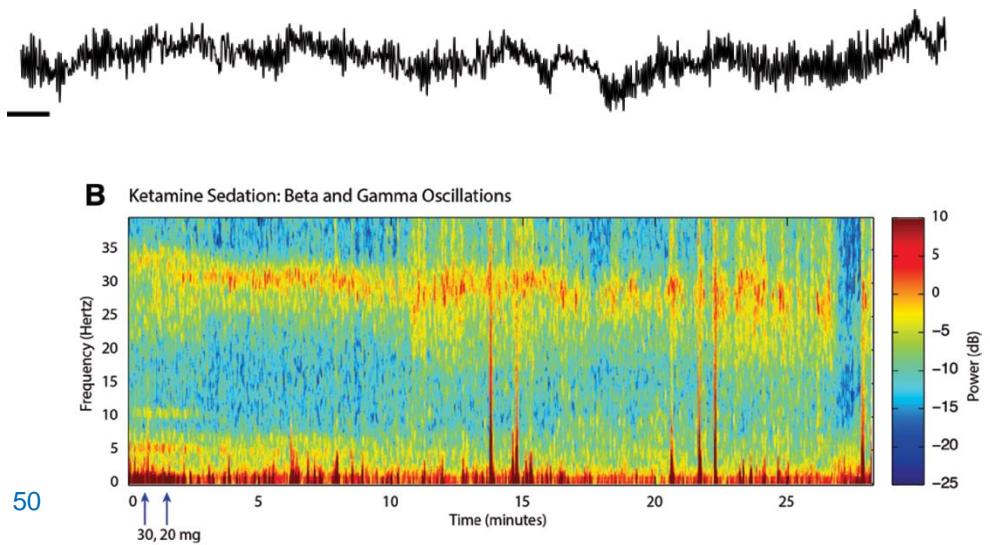
## PROPOFOL



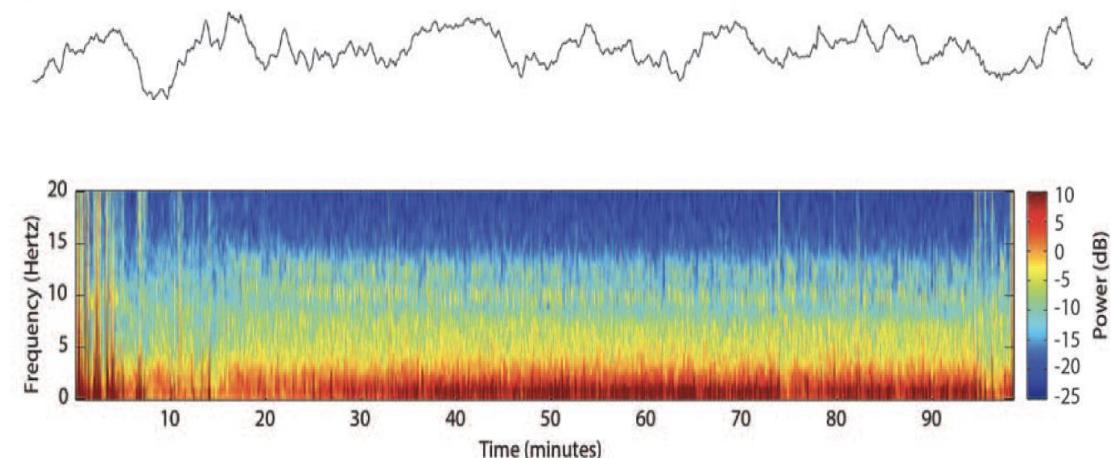
## SEVOFLURANE



## KETAMINE

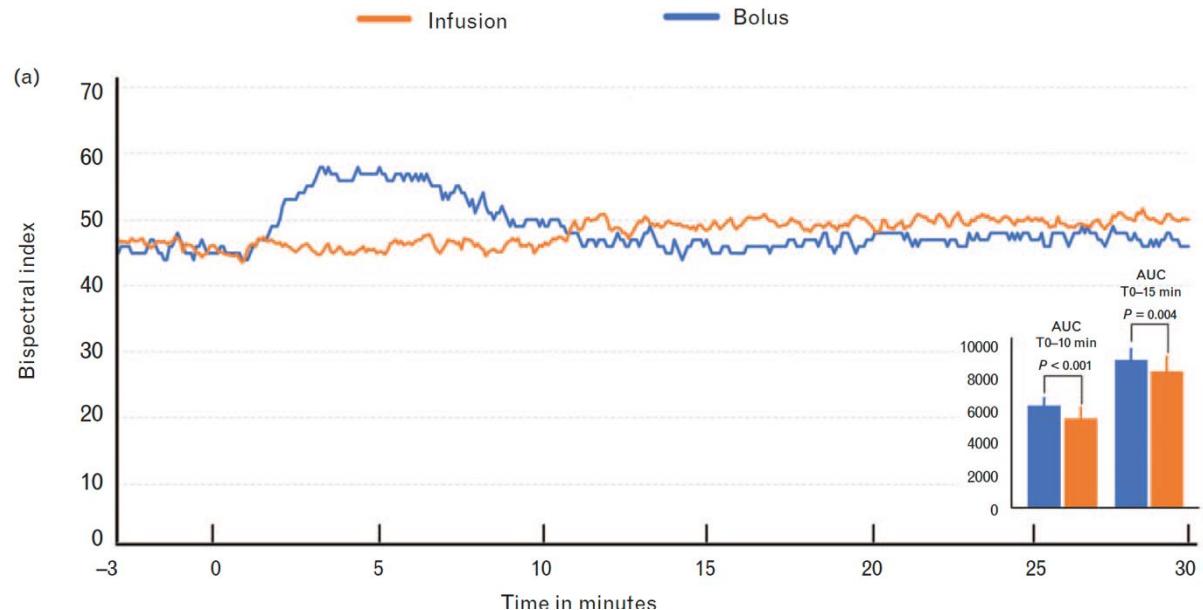


## DEXMEDETOMIDINE



# Kétamine

- Etude randomisée
- Kétamine  $0.25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  en bolus ou en infusion continue
- Augmentation significative du BIS avec un bolus
- Augmentation du desflurane pour maintenir le BIS dans l'objectif de [40-60]

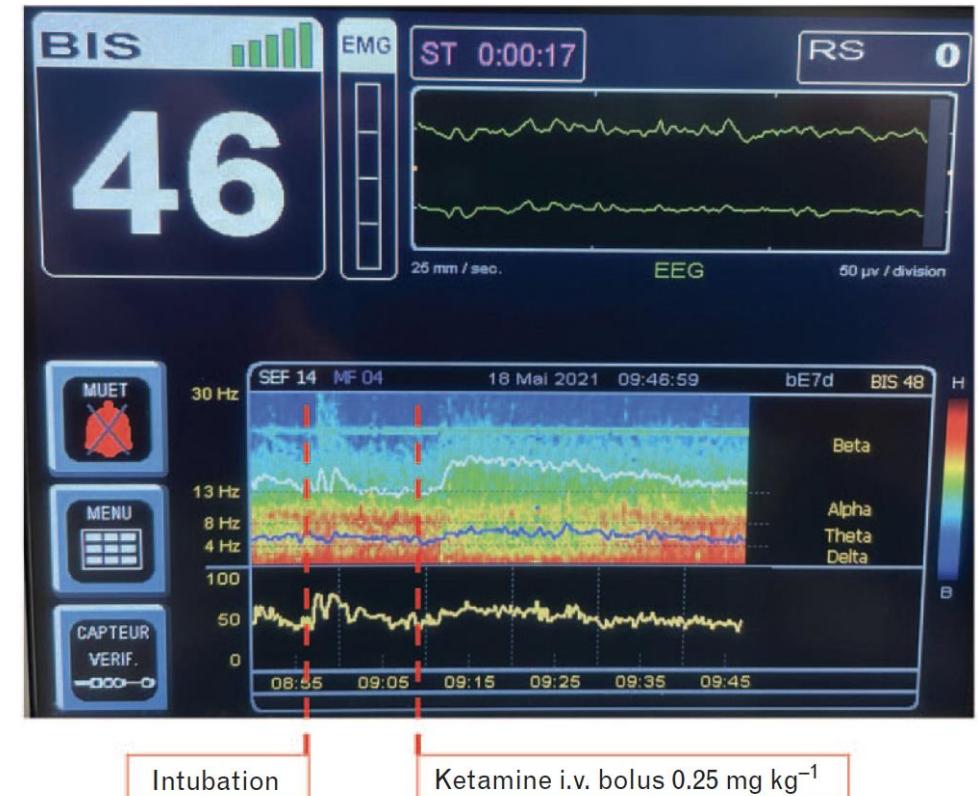


## ORIGINAL ARTICLE

### The impact of bolus versus continuous infusion of intravenous ketamine on bispectral index variations and desflurane administration during major surgery

#### The KETABIS study

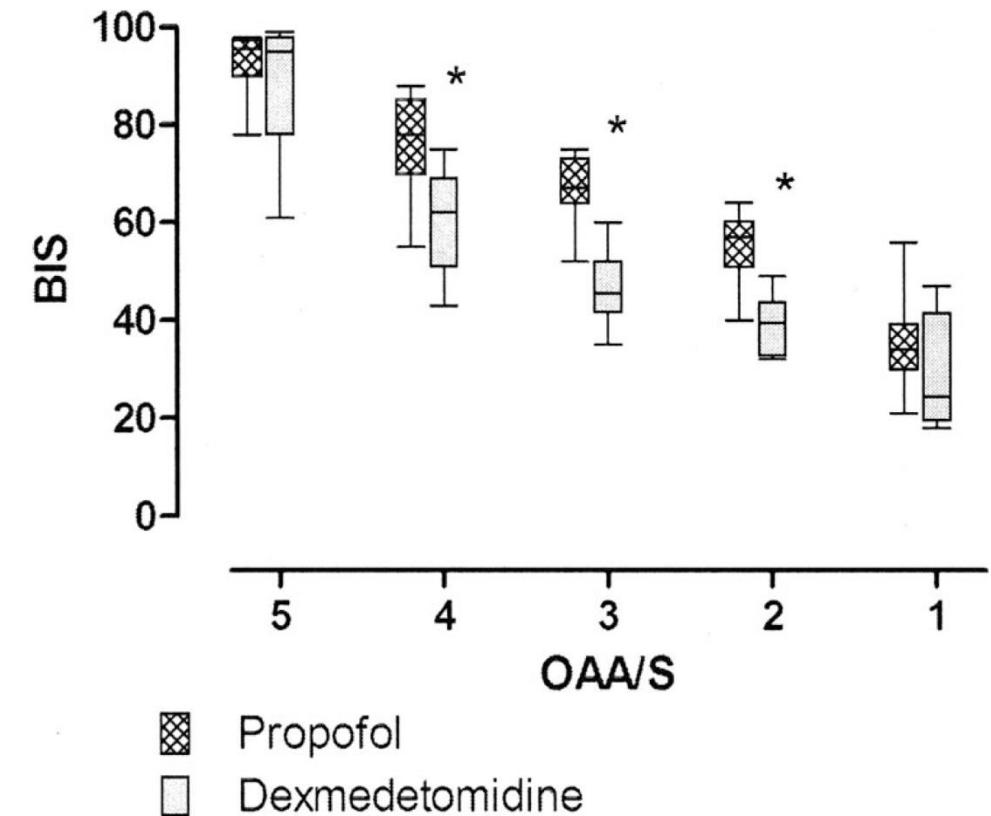
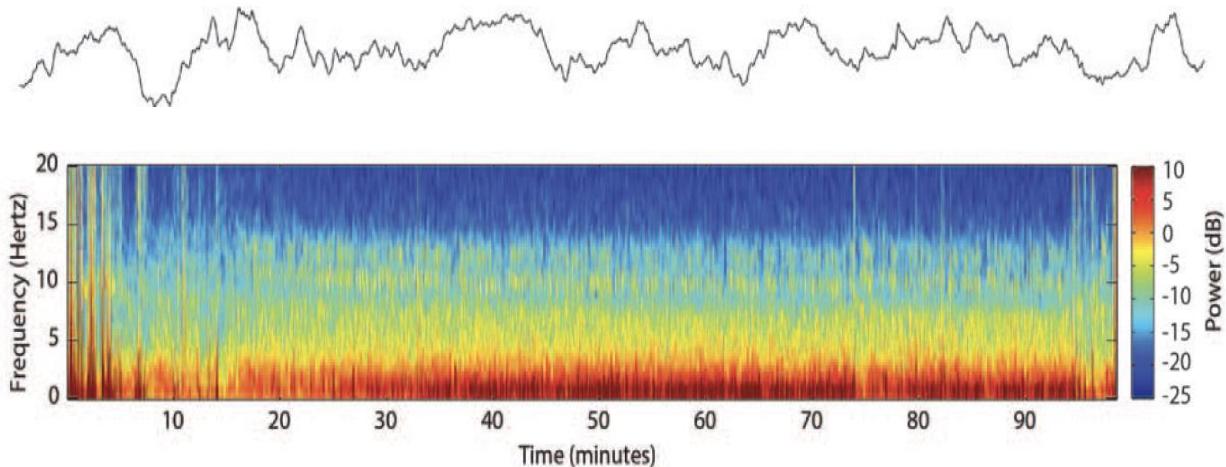
Lucie Carrara, Mathieu Nault, Louis Morisson, Nadia Godin, Moulay Idrissi, Annik Fortier, Marie Claude Guertin, Véronique Brulotte, Louis-Philippe Fortier, Olivier Verdonck and Philippe Richebe



# Dexmedetomidine

## The Correlation Between Bispectral Index and Observational Sedation Scale in Volunteers Sedated with Dexmedetomidine and Propofol

- Etude randomisée en cross-over
- 9 Volontaires sains
- Pour un même niveau de sédation clinique, BIS plus bas dans le groupe dexmedetomidine



# BIS chez l'enfant

*British Journal of Anaesthesia* 100 (1): 82–7 (2008)  
doi:10.1093/bja/aem339

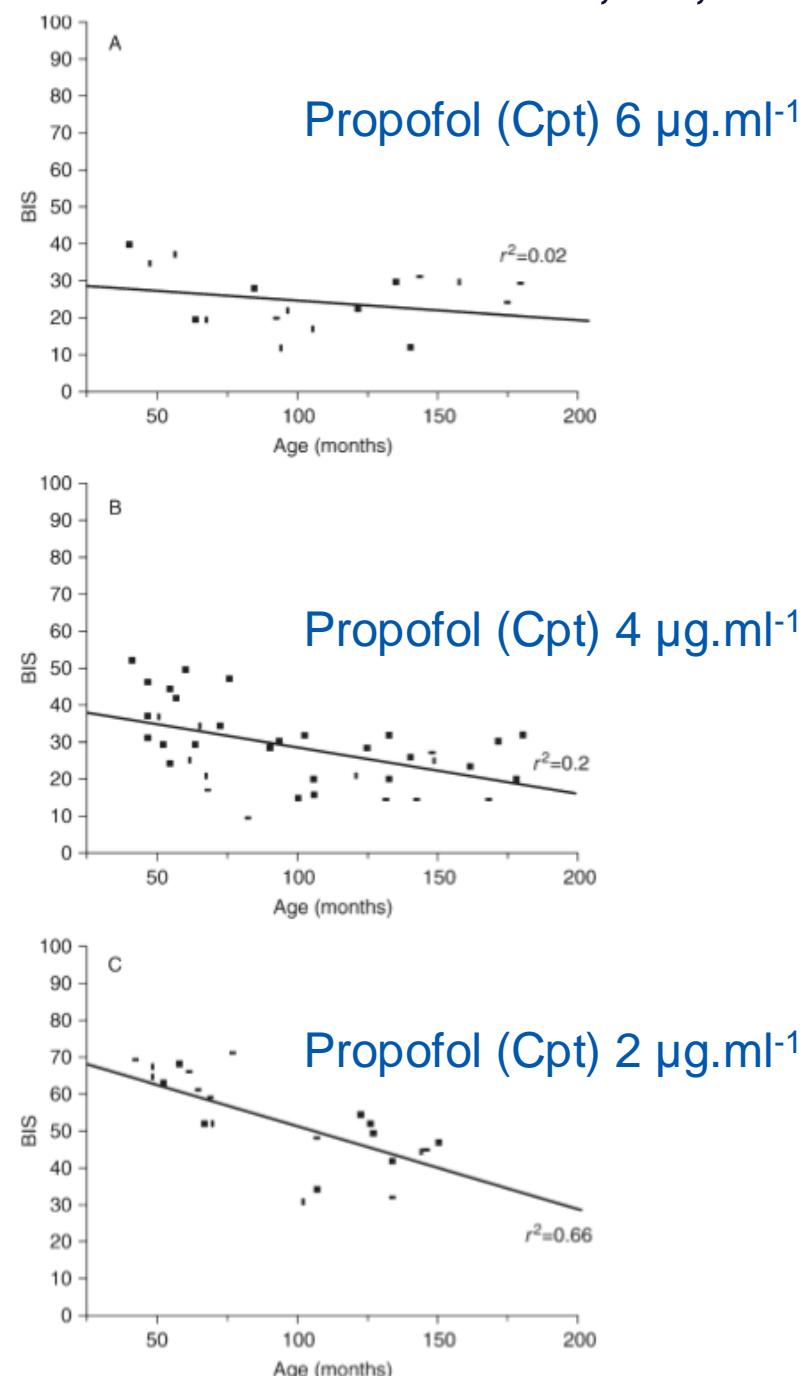
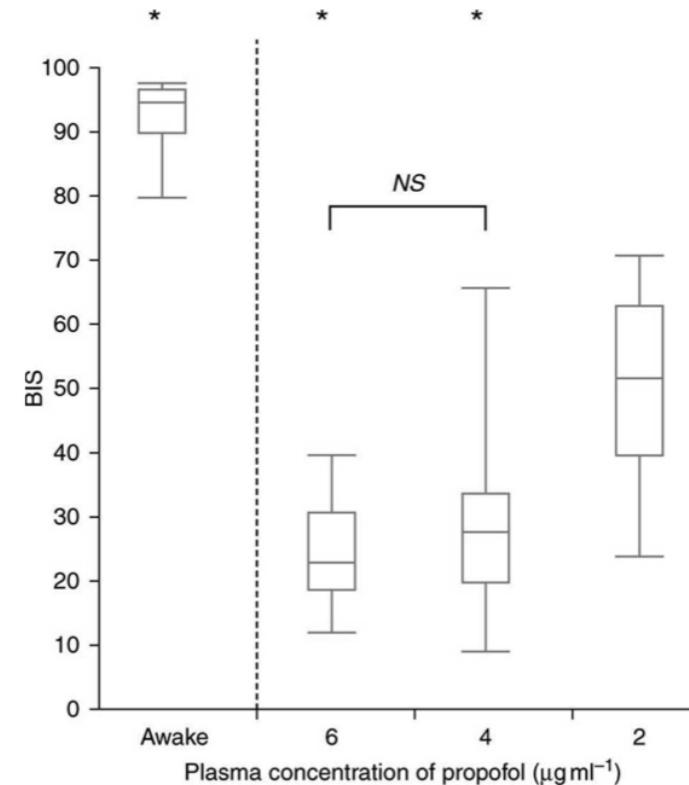
BJA

PAEDIATRICS

## Variation of bispectral index under TIVA with propofol in a paediatric population

O. Tirel<sup>1–3\*</sup>, E. Wodey<sup>1–3</sup>, R. Harris<sup>4</sup>, J. Y. Bansard<sup>1,2</sup>, C. Ecoffey<sup>2,3</sup> and L. Senhadji<sup>1,2</sup>

- Non développé chez les enfants
- BIS identiques pour des concentrations plasmatiques de propofol différentes
- Varie avec l'âge

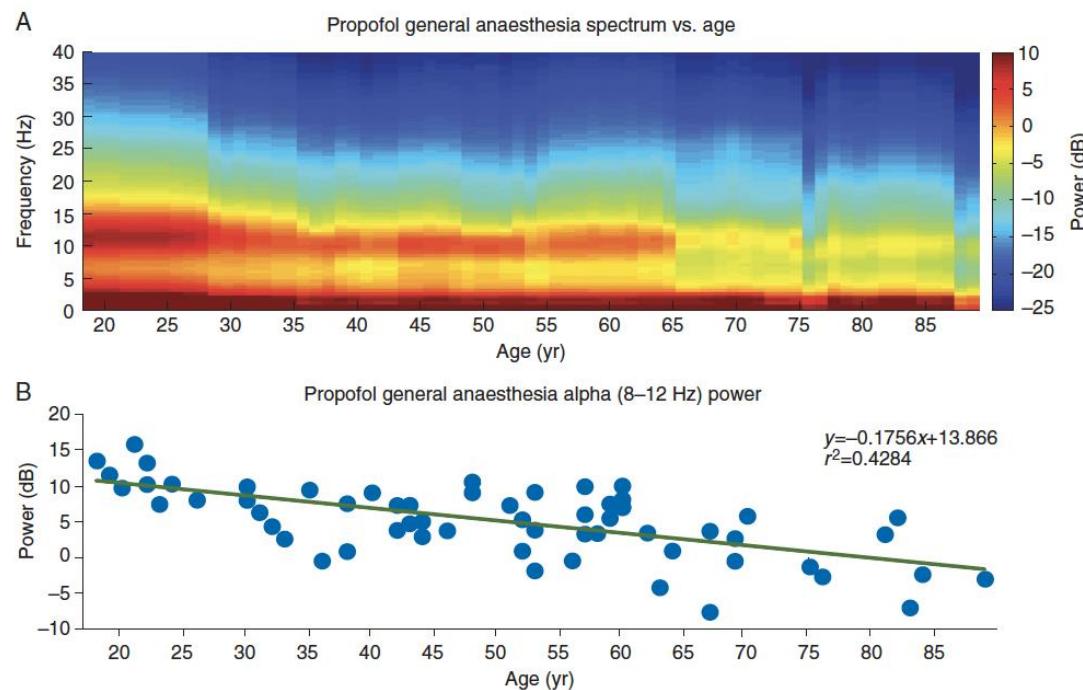


# BIS chez les patients âgés

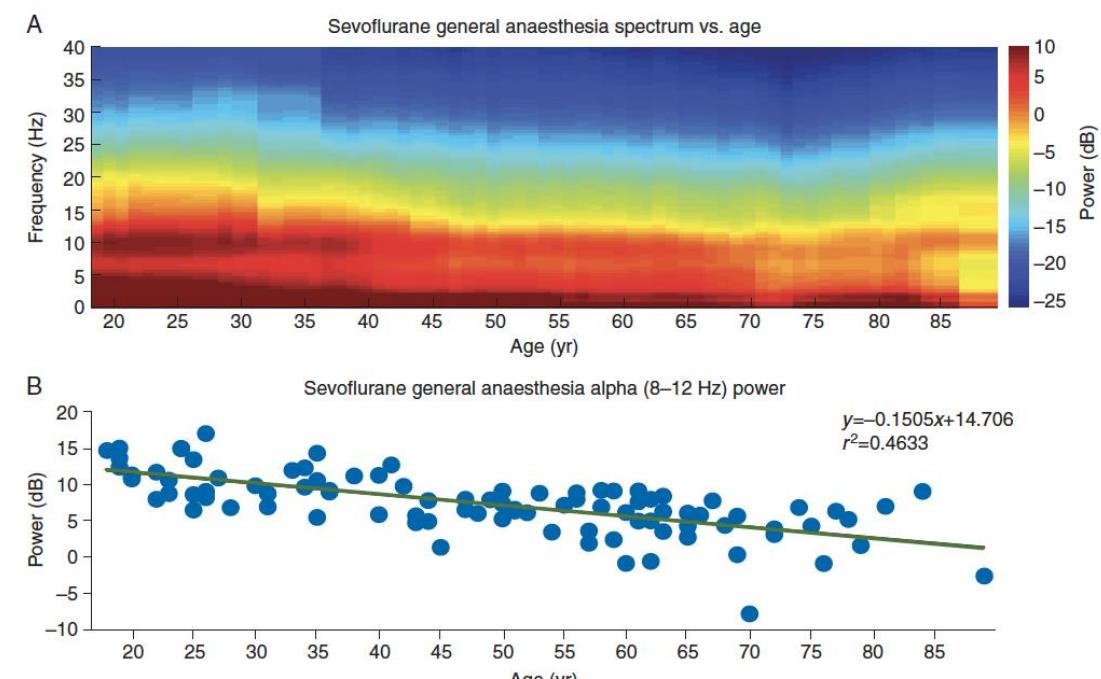
ARTICLE

## The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia

P. L. Purdon<sup>1,2,3,\*</sup>, K. J. Pavone<sup>1</sup>, O. Akeju<sup>1,2</sup>, A. C. Smith<sup>3</sup>, A. L. Sampson<sup>1</sup>, J. Lee<sup>4</sup>, D. W. Zhou<sup>1</sup>, K. Solt<sup>1,2</sup> and E. N. Brown<sup>1,2,3,4,5,\*</sup>



- 155 patients de 18 à 90 ans
- Propofol ( $n = 60$ )
- Sévoflurane ( $n = 95$ )



# BIS chez les patients âgés

Original Contribution

The influence of age on EEG-based anaesthesia indices

David P. Obert <sup>a</sup>, Catrin Schweizer <sup>a</sup>, Sebastian Zinn <sup>b</sup>, Stephan Kratzer <sup>a</sup>, Darren Hight <sup>c</sup>, Jamie Sleigh <sup>d</sup>, Gerhard Schneider <sup>a</sup>, Paul S. García <sup>e</sup>, Matthias Kreuzer <sup>a,\*</sup>

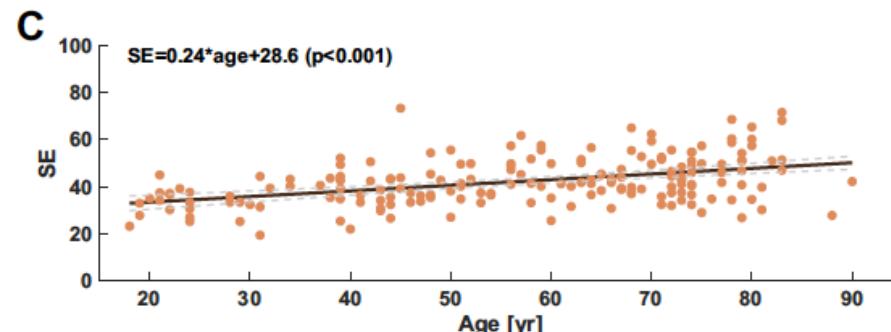
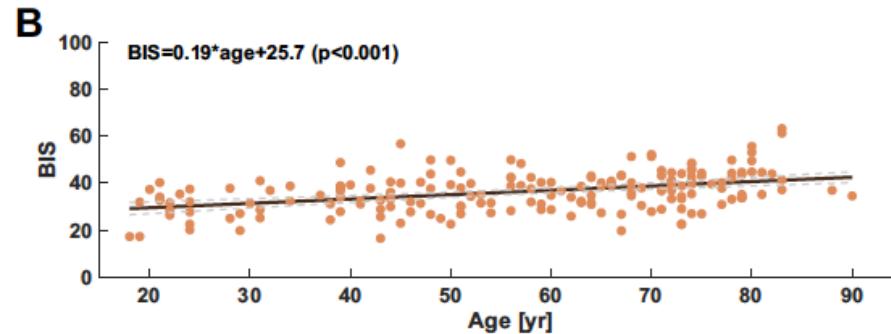
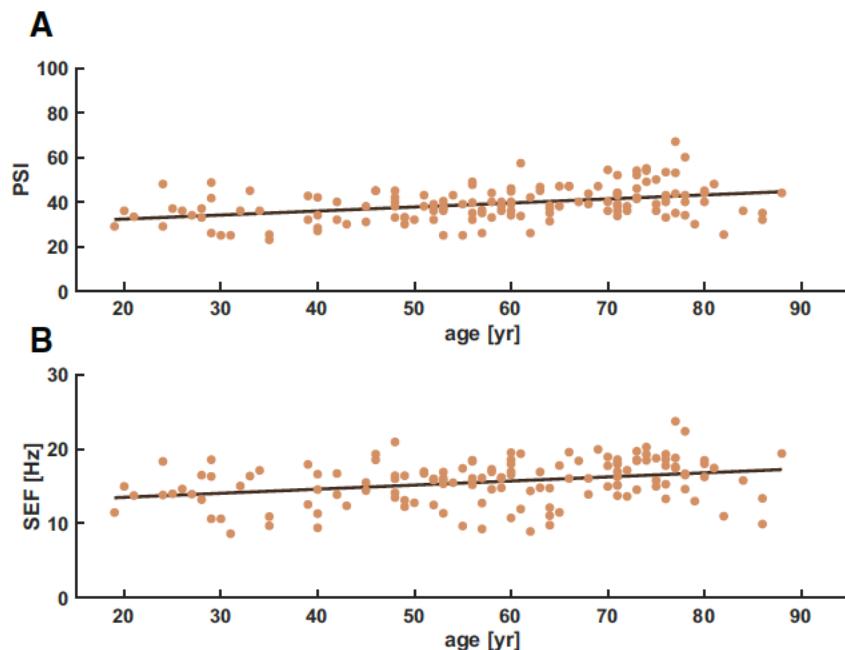
<sup>a</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Technical University of Munich, School of Medicine, Munich, Germany

<sup>b</sup> Department of Anesthesiology, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

<sup>c</sup> Department of Anaesthesiology and Pain Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland

<sup>d</sup> Department of Anaesthesia, Waikato Clinical School, University of Auckland, Hamilton, New Zealand

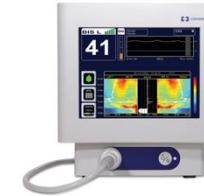
<sup>e</sup> Department of Anesthesiology, Columbia University, New York, NY, USA



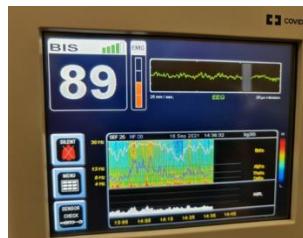


## Pourquoi c'est problématique ?

- Changements EEG âge-dépendant
- Probabilité plus importante de faire des épisodes de burst-suppression



Pour indiquer la perte de conscience et la profondeur d'anesthésie utilise : puissance fréquences et BS



**BIS élevé** pour des concentrations d'agents anesthésiques qui sont suffisantes pour la maintenance de l'anesthésie (car la puissance de l'EEG dans les zones hautement informatives, (alpha++), est faible)



**Burst suppression** ( puisque la BS est le seul indicateur quantitatif qui va faire baisser le BIS)

# COMMUNICATIONS BIOLOGY

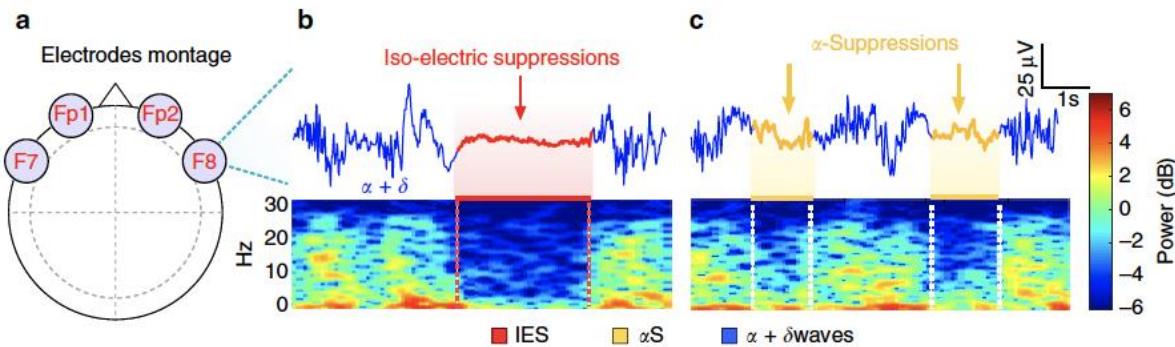
## ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s42003-019-0575-3>

OPEN

## Alpha rhythm collapse predicts iso-electric suppressions during anesthesia

Jérôme Cartailler<sup>1,4</sup>, Pierre Parutto<sup>1,4</sup>, Cyril Touchard<sup>2</sup>, Fabrice Vallée<sup>2</sup> & David Holcman<sup>1,3</sup>



## Per-operative

MAP (mmHg) at SEF95: 8-13 Hz

80 [75; 85]

85 [78; 85]

78 [75; 85]

0.255

T(C°) at SEF95: 8-13 Hz

36.3 [36; 36.6]

36.2 [36; 36.4]

36.4 [36.2; 36.8]

0.423

TCI ( $\mu\text{g/ml}$ ) at SEF95: 8-13 Hz

3.25 [3.0; 3.50]

3.5 [3.0; 3.9]

3 [2.50; 3.0]

&lt;0.001

AP (dB) at SEF95: 8-13 Hz

7.56  $\pm$  3.168.88  $\pm$  2.995.62  $\pm$  2.34

&lt;0.001

HELP Score (%) at SEF95: 8-13 Hz

35.2 [10.5; 70.4]

10.8 [2.2; 36.9]

71.9 [45.8; 91.5]

&lt;0.001

Cumul. IES (s) (total time)

210 [64; 408]

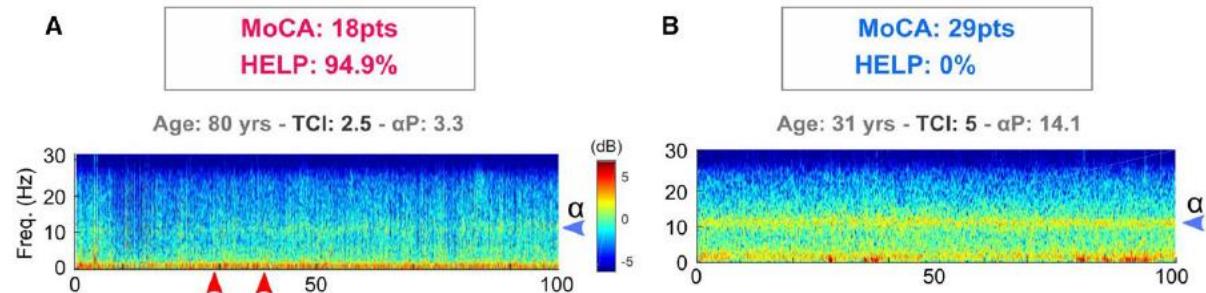
132 [14; 346]

267 [184; 428]

0.151

## Propofol Requirement and EEG Alpha Band Power During General Anesthesia Provide Complementary Views on Preoperative Cognitive Decline

Cyril Touchard<sup>1,\*†</sup>, Jérôme Cartailler<sup>1,2\*†</sup>, Charlotte Levé<sup>1</sup>, José Serrano<sup>1</sup>, David Sabbagh<sup>3</sup>, Elsa Manquat<sup>1</sup>, Jona Joachim<sup>1</sup>, Joaquim Mateo<sup>1</sup>, Etienne Gayat<sup>1,2</sup>, Denis Engemann<sup>3,4</sup> and Fabrice Vallée<sup>1,2,3</sup>



# Temps de latence

■ ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT

## Performance of the SEDLine Monitor: Age Dependency and Time Delay

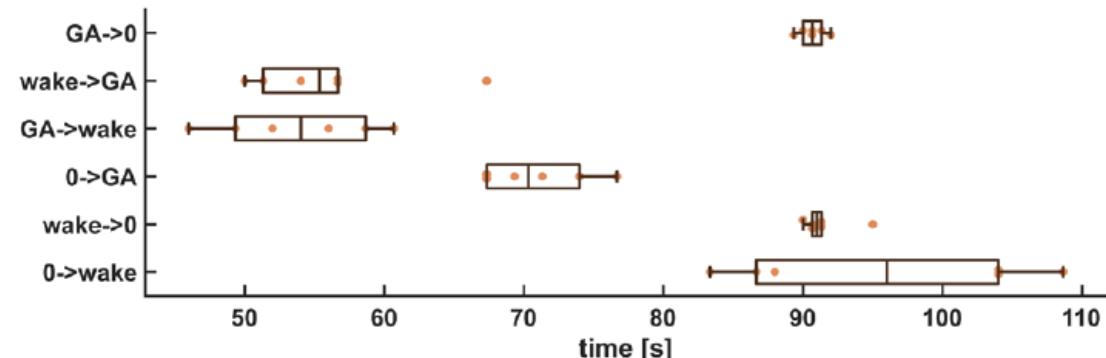
David P. Obert, MD,\* Frederick Schneider, MD,\* Gerhard Schneider, MD, PhD,\* Falk von Dincklage, MD,†  
Pablo Sepulveda, MD,‡ Paul S. García, MD, PhD,§ Stephan Kratzer, MD,\* and Matthias Kreuzer, PhD\*

- Segments d'EEG concaténés et rejoués en différé
- PSI tient compte du BSR (calculé sur les 60 dernières secondes)

**Table 3. Time Delays for the Various Transitions**

	Mean	SD
isoEEG -> wake (s)	96	10
wake -> isoEEG (s)	92	2
isoEEG -> GA (s)	71	3
GA -> wake (s)	54	5
wake -> GA (s)	56	6
GA -> isoEEG (s)	91	1

Obert et al.,  
Anesth & Analg,  
2023



## Time Delay of Monitors of the Hypnotic Component of Anesthesia: Analysis of State Entropy and Index of Consciousness

Matthias Kreuzer, MSc,\* Robert Zanner, MD,† Stefanie Pilge, MD,† Sabine Paprotny, MD,\*  
Eberhard F. Kochs, MD,\* and Gerhard Schneider, MD†

**Table 1. Time Delays for Simulated Electroencephalogram Sequences**

Change of input signal	Time delay of monitor [s]	
	SE	IoC
Suppression → awake	107 (3)	51 (5)
Awake → suppression	23 (4)	119 (11)
Suppression → anesthesia	61 (3)	48 (3)
Anesthesia → suppression	21 (3)	49 (1)
Anesthesia → awake	39 (3)	68 (10)
Awake → anesthesia	24 (4)	152 (3)

**Table 5. Time Delay of BIS, NCT, and CSI for Replayed Real Electroencephalogram Sequences as Published in Zanner et al. (Ref. 4)**

Change of input signal	Time delay of monitor [s]		
	BIS	NCT	CSI
Suppression → awake	63 (13)	90 (14)	106 (28)
Suppression → anesthesia	49 (6)	57 (16)	122 (23)
Anesthesia → awake	25 (7)	49 (20)	90 (32)
Awake → anesthesia	25 (8)	24 (7)	28 (11)
Awake → suppression	61 (7)	26 (5)	55 (1)
Anesthesia → suppression	64 (3)	45 (17)	56 (1)

# Temps de latence

■ ORIGINAL CLINICAL RESEARCH REPORT

## Performance of the SEDLine Monitor: Age Dependency and Time Delay

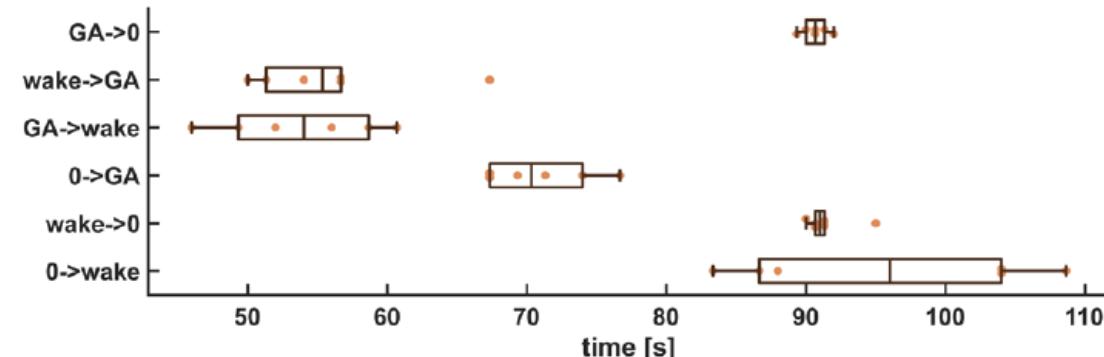
David P. Obert, MD,\* Frederick Schneider, MD,\* Gerhard Schneider, MD, PhD,\* Falk von Dincklage, MD,†  
Pablo Sepulveda, MD,‡ Paul S. García, MD, PhD,§ Stephan Kratzer, MD,\* and Matthias Kreuzer, PhD\*

- Segments d'EEG concaténés et rejoués en différé
- PSI tient compte du BSR (calculé sur les 60 dernières secondes)

**Table 3. Time Delays for the Various Transitions**

	Mean	SD
isoEEG -> wake (s)	96	10
wake -> isoEEG (s)	92	2
isoEEG -> GA (s)	71	3
GA -> wake (s)	54	5
wake -> GA (s)	56	6
GA -> isoEEG (s)	91	1

Obert et al.,  
Anesth & Analg,  
2023



## Time Delay of Monitors of the Hypnotic Component of Anesthesia: Analysis of State Entropy and Index of Consciousness

Matthias Kreuzer, MSc,\* Robert Zanner, MD,† Stefanie Pilge, MD,† Sabine Paprotny, MD,\* Eberhard F. Kochs, MD,\* and Gerhard Schneider, MD†

**Table 1. Time Delays for Simulated Electroencephalogram Sequences**

Change of input signal	Time delay of monitor [s]	
	SE	IoC
Suppression → awake	107 (3)	51 (5)
Awake → suppression	23 (4)	119 (11)
Suppression → anesthesia	61 (3)	48 (3)
Anesthesia → suppression	21 (3)	49 (1)
Anesthesia → awake	39 (3)	68 (10)
Awake → anesthesia	24 (4)	152 (3)

**Table 5. Time Delay of BIS, NCT, and CSI for Replayed Real Electroencephalogram Sequences as Published in Zanner et al. (Ref. 4)**

Change of input signal	Time delay of monitor [s]		
	BIS	NCT	CSI
Suppression → awake	63 (13)	90 (14)	106 (28)
Suppression → anesthesia	49 (6)	57 (16)	122 (23)
Anesthesia → awake	25 (7)	49 (20)	90 (32)
Awake → anesthesia	25 (8)	24 (7)	28 (11)
Awake → suppression	61 (7)	26 (5)	55 (1)
Anesthesia → suppression	64 (3)	45 (17)	56 (1)

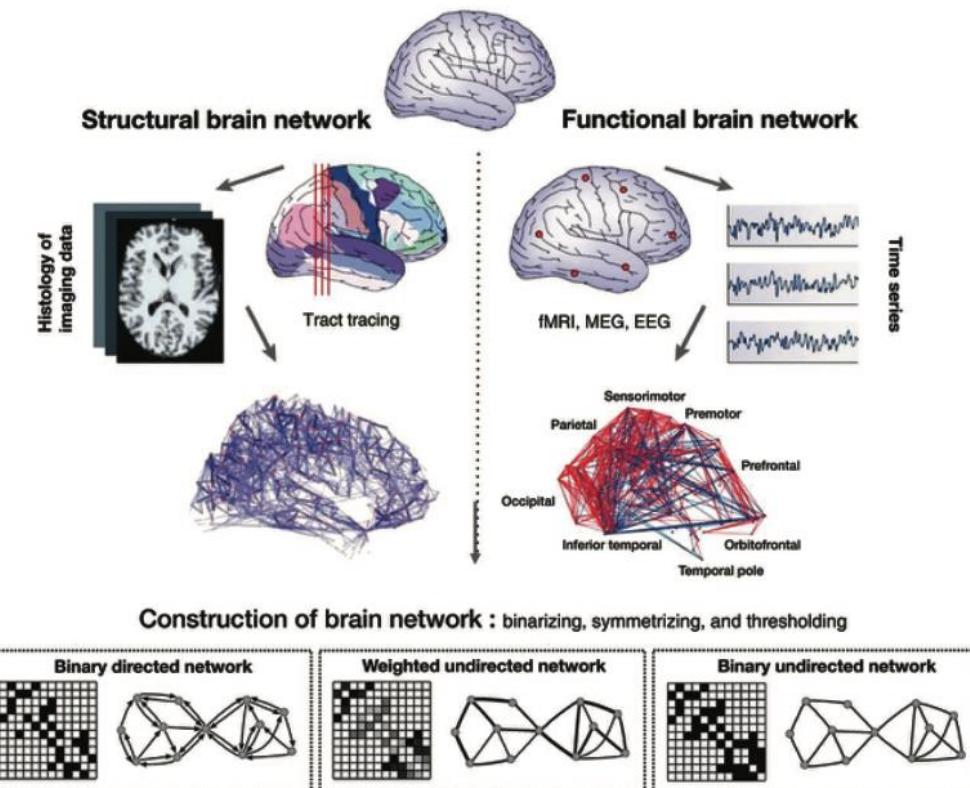
# Neurophysiologie

- Les moniteurs de profondeur d'anesthésie ne sont pas directement reliés à la neurophysiologie de la perte de conscience
- Revient à se poser la question : quel est le substrat neurologique (*neural correlate*) de la conscience ?
- Pas de zone anatomique unique associée à la conscience
- La conscience émerge **à travers des interactions complexes** entre des régions cérébrales aux fonctions distinctes

=> Réseau cérébral fonctionnel

## Role of Network Science in the Study of Anesthetic State Transitions

UnCheol Lee, Ph.D., George A. Mashour, M.D., Ph.D.



# Neurophysiologie

**Fragmentation du réseau cérébral fonctionnel  
⇒ Mécanisme commun pour la perte  
de conscience induite par l'anesthésie**

## Agents anesthésiques

- Perturbent le traitement de l'information
- Inhibent sélectivement la connectivité entre les régions frontales et pariétales
- Diminuent la complexité spatiotemporelle du réseau fonctionnel
- Restreignent le répertoire des configurations possibles de connectivité

## Disruption of Frontal–Parietal Communication by Ketamine, Propofol, and Sevoflurane

UnCheol Lee, Ph.D.,\* SeungWoo Ku, M.D., Ph.D.,† GyuJeong Noh, M.D., Ph.D.,‡  
SeungHye Baek, M.D., Ph.D.,§ ByungMoon Choi, M.D., Ph.D.,§ George A. Mashour, M.D., Ph.D.||

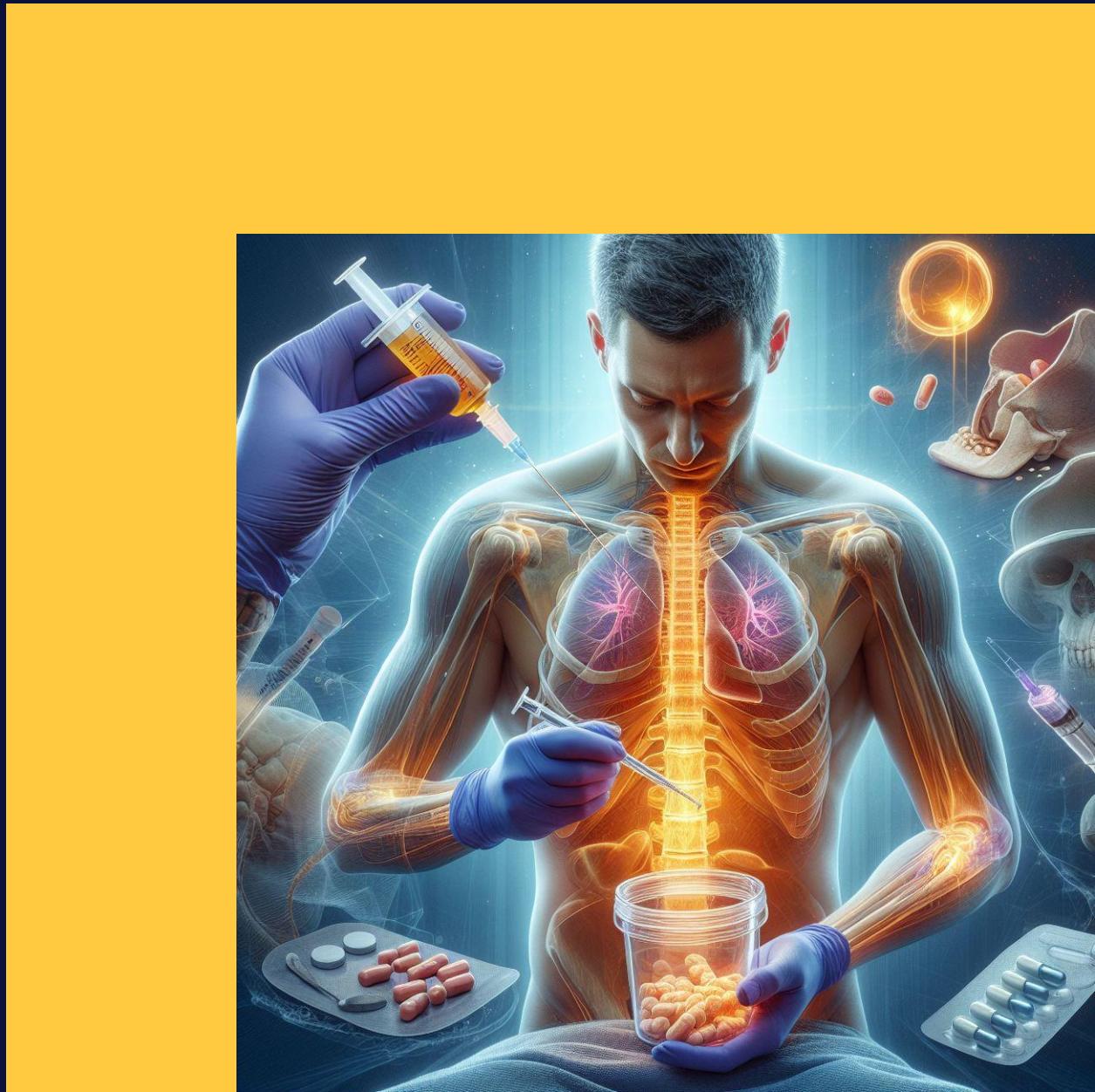
**Table 2.** Select Characteristics of Three Major Classes of General Anesthetics

Explanatory Level		Group 1 (e.g., Propofol)	Group 2 (e.g., Ketamine)	Group 3 (e.g., Sevoflurane)
Molecular	Major GABA receptor agonist?	Yes	No	Yes
Neuroanatomic target	Depression of the thalamus?	Yes	No	Yes
Systems neuroscience	VLPO activation?	Yes	No	Yes
Neurophysiology	Increased alpha power?	Yes	No	Yes
Information theory	Inhibition of cortical feedback connectivity?	Yes	Yes	Yes

# Conclusion 1ère partie

- Moniteurs de profondeur d'anesthésie ont un réel impact clinique
- Doivent être combinés à l'analyse visuelle de l'EEG brut et du spectrogramme
- Attention jeunes enfants / personnes âgés
- Attention kétamine / dexmédétomidine
- Temps de latence : l'analyse de l'EEG brut permet de s'affranchir de cette limite
- Plus de recherches nécessaires pour comprendre le lien entre anesthésie / BS et troubles cognitifs (incluant le délirium)

# A nalgésie intraopératoire



# Plan

1. Pourquoi mesurer la nociception en intraopératoire ?
2. Moniteurs disponibles
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



# Plan

1. Pourquoi mesurer la nociception en intraopératoire ?
2. Moniteurs disponibles
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



# La douleur

*« Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes de cette lésion »*

Définition de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP), 2020

# La douleur

- La douleur implique la cognition (la conscience)
- Par définition, on est inconscient sous anesthésie générale
- On parle donc de **Nociception**

# La nociception

« *La nociception, contrairement à la douleur, fait référence à l'activité du système nerveux en réponse à un stimulus nocif/délétère*»

Définition de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP), 2020

# Gestion de la nociception en périopératoire

Centrée sur l'administration des **opioïdes**

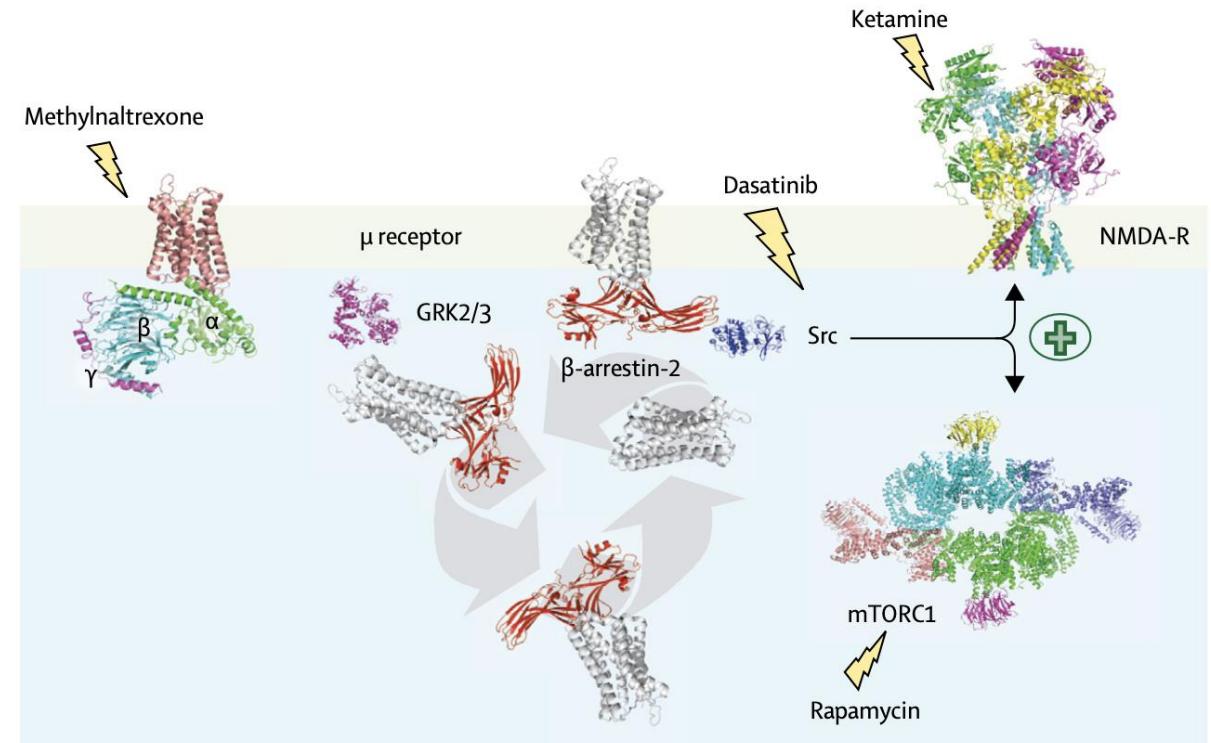
Histoire des opioïdes :

- Opium utilisée depuis **5000 ans** par les Sumériens (actuelle Irak)
- Diffusée dans toute l'Europe, la Perse et l'Empire Indien en 330 av. JC par **Alexandre le Grand**
- Merck commence l'extraction de la morphine en **1820**
- 1916 : premier opioïde de Synthèse = **Oxycodone**
- 1950 : Fentanyl

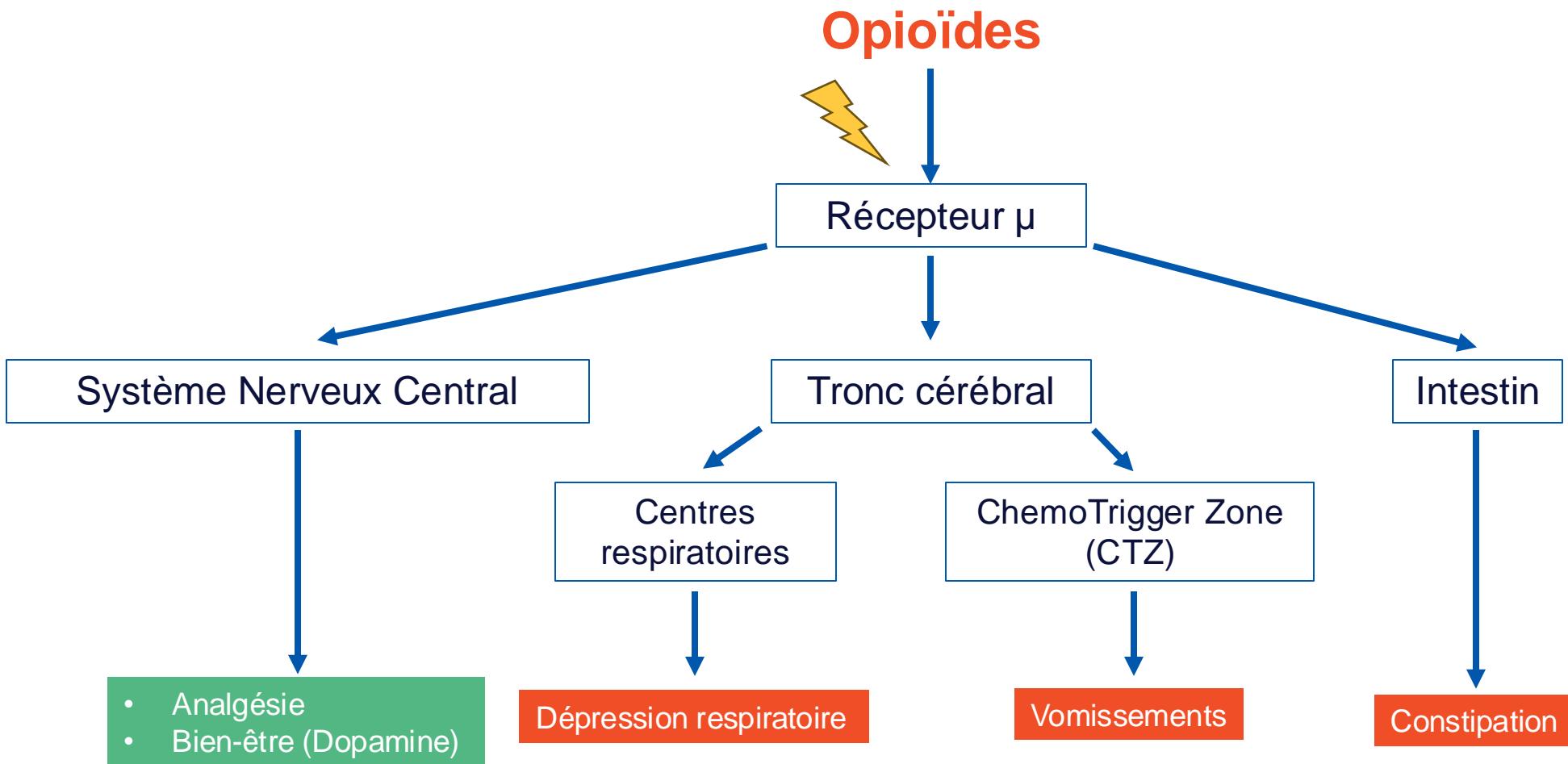
# Effets des opioïdes

## Agonistes des récepteurs $\mu$

- Cascade intracellulaire qui entraîne une diminution de la sécrétion des neurotransmetteurs **excitateurs des voies de la douleur**
- Supprime les composantes reflexes et affectives de la douleur



# Effets des opioïdes

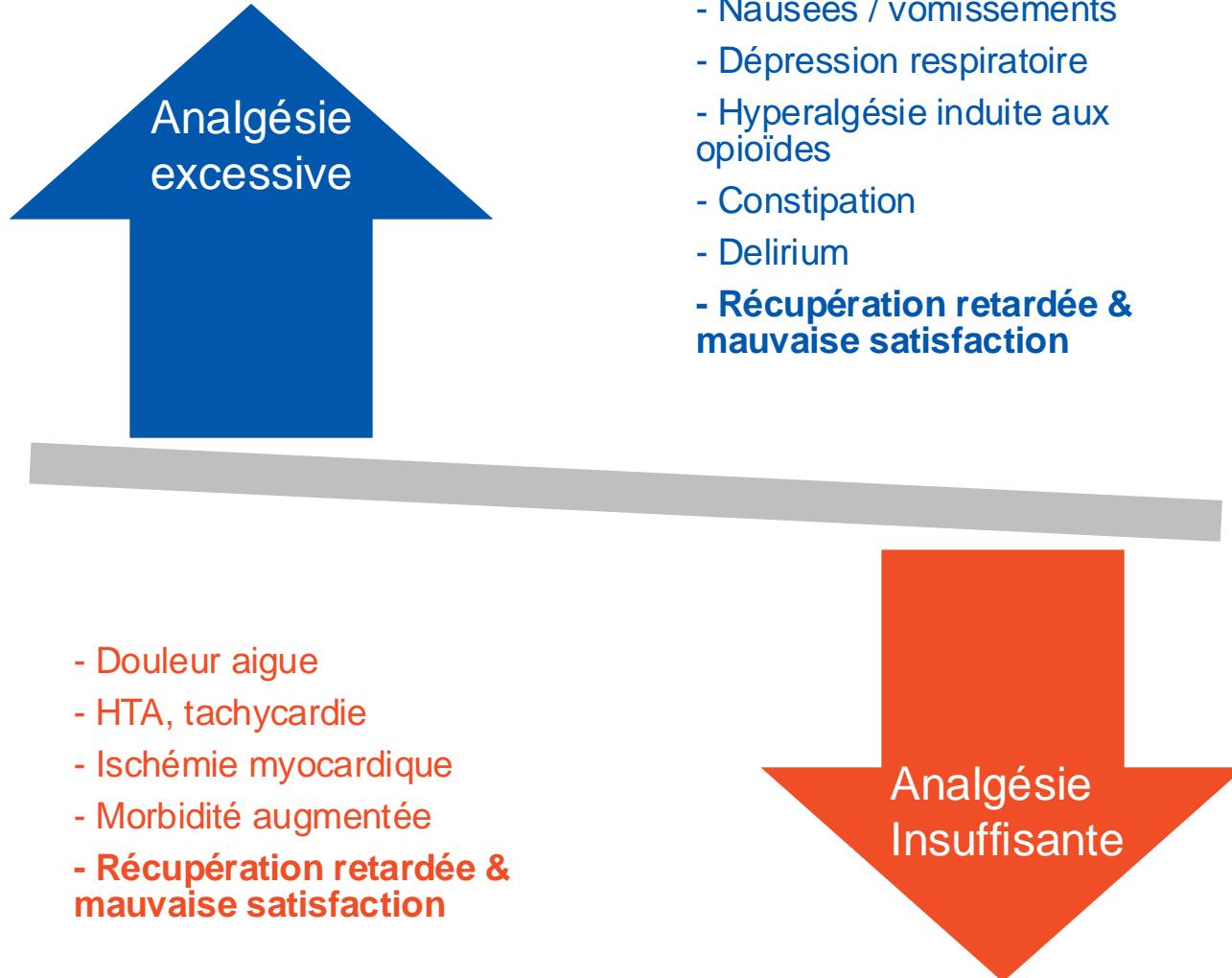


# Autres Effets des opioïdes

- **Tolérance** (doses croissantes pour maintenir l'analgésie)
- **Dépendance** (physique et psychologique)
- **Hyperalgésie** (Sensibilité augmentée à la douleur paradoxale)
- **Addiction** (incapacité à contrôler son utilisation malgré des conséquences négatives sur la personne)



# Impacts en périopératoire



## A moyen/long terme

Douleur aiguë



Douleur chronique

Surgery	Moderate to Severe Pain beyond 3 Months
Amputation <sup>94</sup>	30 to 81%
Cesarean section <sup>178</sup>	15.4%
Cholecystectomy <sup>17</sup>	3 to 56%
Hernia repair <sup>8</sup>	5 to 35%
Hysterectomy <sup>179</sup>	5 to 32%
Mastectomy <sup>8</sup>	20 to 50%
Hip replacement <sup>180</sup>	7 to 23%
Thoracotomy <sup>17</sup>	61 to 70%

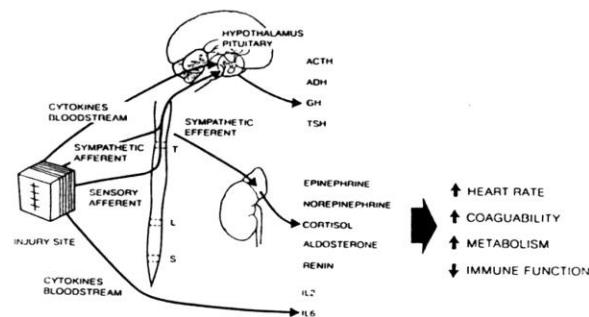
Richebé et al., Anesthesiology, 2018

# Alors pourquoi monitorer la nociception pendant la chirurgie ?

- **Analgésie trop faible** : forte sensibilisation du SNC à la douleur (même si le patient dort)
- **Analgésie trop importante** : hyperalgésie induite aux opioïdes (HIO).
- **Intérêt d'une analgésie bien balancée et adaptée aux stimuli nociceptifs**

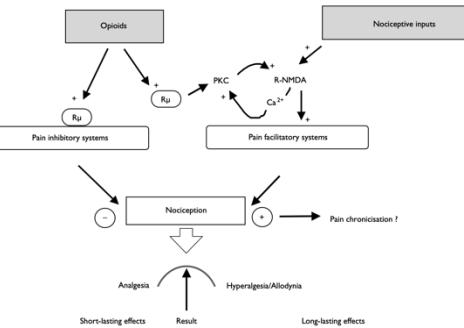
# Sensibilisation à la douleur

Trauma chirurgical  
Manque d'analgésie (bloc, analgésie multimodale)



Stimuli nociceptifs

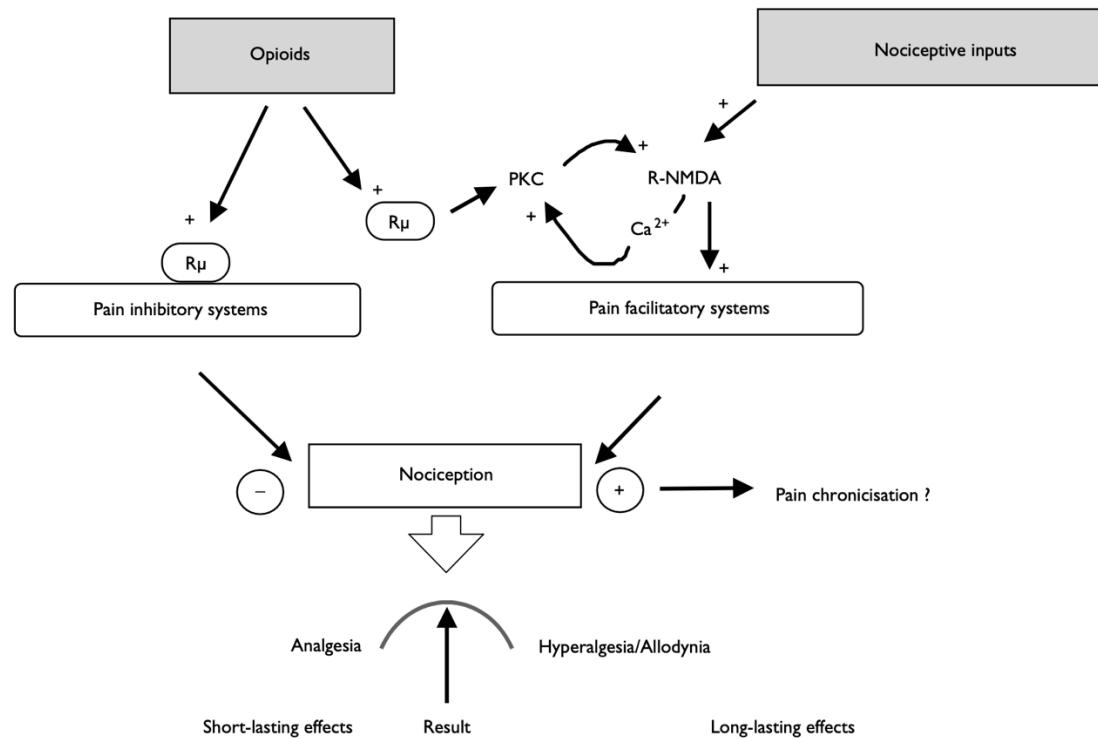
Fortes doses d'opioïdes intraopératoires  
Manque de stratégie anti-hyperalgesie induite aux opioïdes



Opioïdes

Douleur postopératoire persistante

# Comment les opioïdes peuvent-ils être en même temps le problème et la solution ?



Simmonet et al., NeuroReport, 2003

# Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance

Yuan-Yi Chia MD,\*  
Kang Liu MD,\*  
Jhi-Joung Wang MD PhD,†  
Mei-Ching Kuo MD,\*  
Shung-Tai Ho MD†

- Etude randomisée
- 60 HAT
- Groupe *low* (fentanyl  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  induction) vs *high* (fentanyl  $15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  induction +  $100 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ )
- ACP fentanyl post op

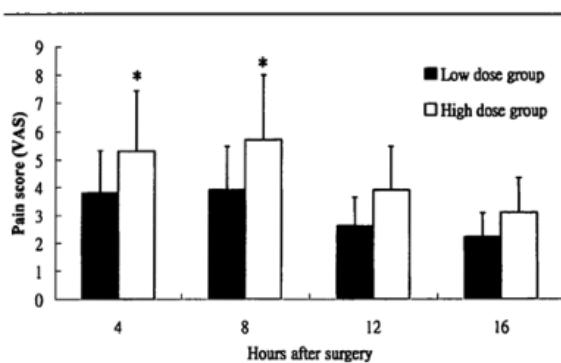


FIGURE 1 Postoperative visual analogue scores (VAS) (mean  $\pm$  SD) during the first postoperative 16 hr. \*:  $P < 0.05$ .

## Douleur postopératoire majorée

## Consommation fentanyl accrue

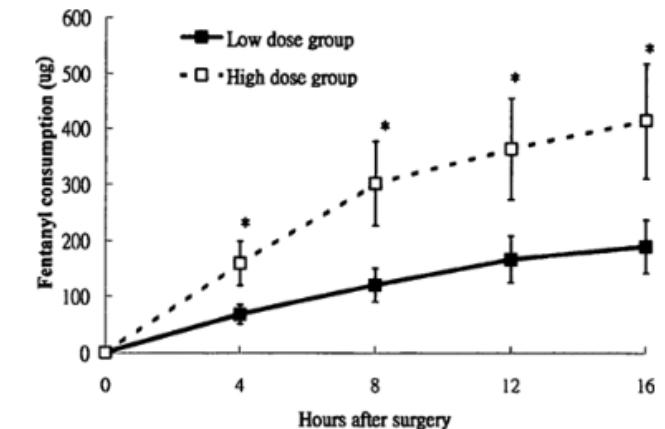


FIGURE 2 Postoperative accumulated fentanyl consumption ( $\mu\text{g}$ ) (mean  $\pm$  SD) during the first 16 hours after surgery. \*:  $P < 0.05$ .

TABLE II Hemodynamic outcomes and sedation scores during the first postoperative 16 hr

Hours postoperatively	Low dose group (n = 30)	High dose group (n = 30)
RR	4 $19 \pm 3$	18 $\pm 3$
	8 $19 \pm 2$	20 $\pm 2$
	12 $19 \pm 1$	20 $\pm 1$
	16 $19 \pm 2$	20 $\pm 2$
HR	4 $78 \pm 8$	83 $\pm 12$
	8 $76 \pm 13$	87 $\pm 10$
	12 $76 \pm 10$	82 $\pm 12$
	16 $76 \pm 10$	82 $\pm 11$
SBP	4 $119 \pm 13$	120 $\pm 16$
	8 $125 \pm 9$	123 $\pm 16$
	12 $118 \pm 12$	124 $\pm 14$
	16 $122 \pm 11$	121 $\pm 12$
DBP	4 $65 \pm 10$	76 $\pm 13$
	8 $74 \pm 8$	78 $\pm 9$
	12 $76 \pm 9$	81 $\pm 9$
	16 $75 \pm 11$	78 $\pm 10$
Sedation score	4      0 (0-1)	1 (0-2)
	8      0 (0-0)	0 (0-1)
	12     0 (0-0)	0 (0-0)
	16     0 (0-0)	0 (0-0)

Idem

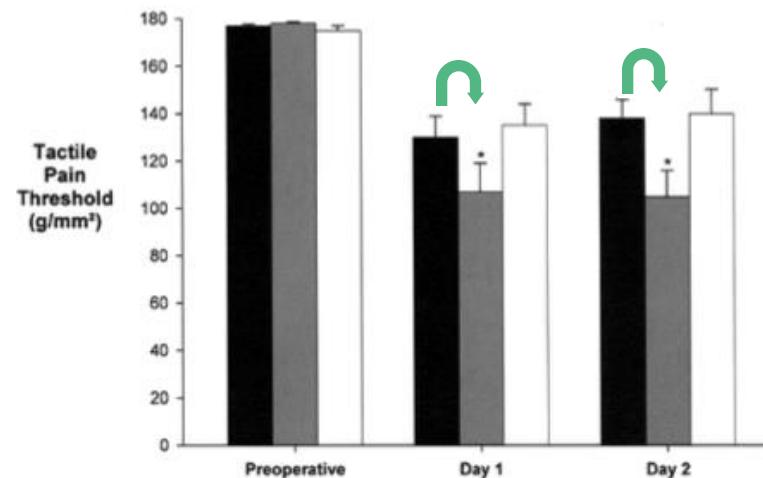
## ***Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine***

Vincent Joly, M.D.,\* Philippe Richebe, M.D.,† Bruno Guignard, M.D.,\* Dominique Fletcher, M.D.,‡ Pierre Maurette, M.D.,§  
Daniel I. Sessler, M.D.,|| Marcel Chauvin, M.D.¶

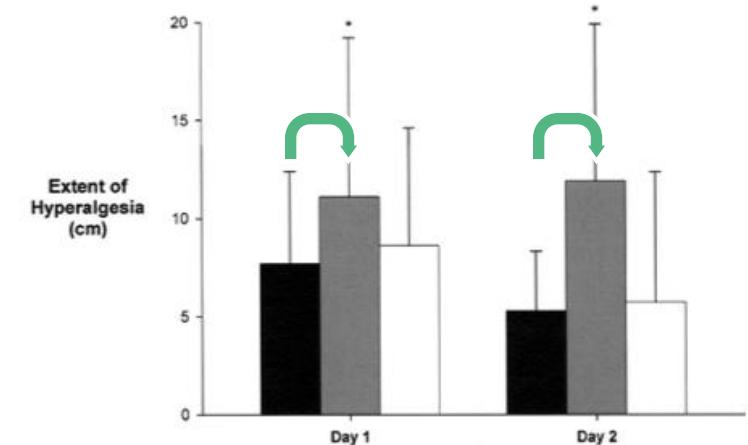
	Small-dose Remifentanil (n = 25)	Large-dose Remifentanil (n = 25)	Large-dose Remifentanil-Ketamine (n = 24)
Remifentanil dose, mg	0.9 ± 0.3*	6.7 ± 3.1	6.5 ± 3.4
Desflurane, MAC/h	0.8 ± 0.2*	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2
Ephedrine, No. of doses/No. of patients	9/17	10/13	50/15†
Final intraoperative temperature, °C	36.6 ± 0.7	36.3 ± 0.8	36.3 ± 0.9
Awakening time, min	14 ± 6	13 ± 5	14 ± 6
Extubation time, min	16 ± 6	14 ± 6	15 ± 4
Time to first postoperative morphine, min	35 (28-46)	24 (20-33)	41 (32-52)
Morphine given in PACU, mg	16 (10-24)	20 (17-27)	20 (14-23)
0-48 h cumulative postoperative morphine consumption, mg	68 (50-91)	86 (59-109)‡	62 (48-87)
Postoperative nausea and vomiting, No. of patients	7	8	8
Droperidol, No. of doses/No. of patients	8/7	8/8	8/8

**Consommation d'opioïdes postopératoires augmentée**

- Faibles doses de remifentanil ( $0.05 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )
- Fortes doses de remifentanil ( $0.4 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )
- Fortes doses de remifentanil + Kétamine ( $0.5\text{mg}.\text{kg}^{-1} + 0.3\text{ mg}.\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ )



**Seuil de nociception diminué**



**Zone d'hyperalgésie augmentée**

## Different Anesthetic Techniques Associated with Different Incidences of Chronic Post-thoracotomy Pain: Low-Dose Remifentanil Plus Presurgical Epidural Analgesia is Preferable to High-Dose Remifentanil with Postsurgical Epidural Analgesia

Jean-Corentin Salengros, MD,\* Isabelle Huybrechts, MD,\* Anne Ducart, MD,\* David Faraoni, MD,\* Corinne Marsala, MD,\* Luc Barvais, PhD,\* Matteo Cappello, PhD,† and Edgard Engelman, MD\*

- Etude randomisée
- 38 thoracotomies
- Groupe **high** (Ce remifentanil max =  $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) + péridurale postop vs.
- Groupe **low** (Ce remifentanil max =  $2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) + péridurale préop 4

Table 2. Anesthetic Drugs

	High-Dose Group N = 20	Low-Dose Group N = 18	p Value (Mann-Whitney test)	95% Confidence Interval for the Difference
<b>Propofol</b>				
Maximal effect-site concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	$3.02 \pm 1.29$	$2.72 \pm 0.61$	0.89	-0.38 to +0.98
Amount during anesthesia/body weight (mg/kg)	$17.6 \pm 5.9$	$16.8 \pm 5.6$	0.70	-3.0 to +4.6
<b>Remifentanil</b>				
Average effect-site concentration (ng/mL)	$5.61 \pm 0.84$	$1.99 \pm 0.02$	<0.001	+3.2 to +4.0
Maximal effect-site concentration (ng/mL)	$8.80 \pm 1.24$	$2.00 \pm 0.00$	<0.001	+6.2 to +7.4
Amount during anesthesia (mg)	$2.90 \pm 0.86$	$0.88 \pm 0.18$	<0.001	+1.60 to +2.44
Average normalized rate of infusion ( $\mu\text{g/kg/min}$ )	$0.190 \pm 0.039$	$0.063 \pm 0.015$	<0.001	+0.107 to +0.147
Ropivacaine 0.5%: Volume during anesthesia (mL)	$5 \pm 0^*$	$19.5 \pm 5.4$	<0.001	-16.9 to -12.0

\*Injected at the end of surgery, before end of anesthesia.

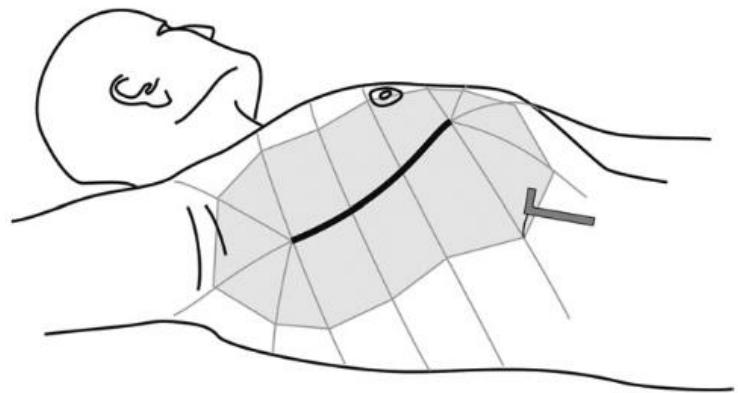
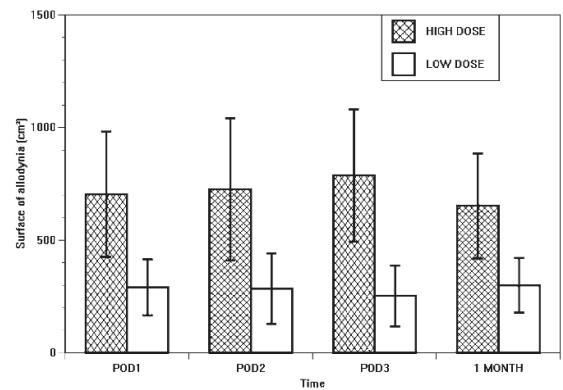


Fig 1. Representation of the area of mechanical allodynia (grey area) determined by testing along radial lines around the incision (the grey lines radiating from the intercostal incision). Then, the total mechanical allodynia surface area was calculated by translating the cutaneous mapping onto a transparency film sheet.

## Allodynie augmentée



## Douleur chronique

Table 3. Number of Patients with Pain

	High-Dose Group N = 20	Low-Dose Group N = 18	RR [95% CI]	p Value
1 month postop	16 (80%)	12 (66.7%)	1.2 [0.81-1.78]	0.364
3 months postop	15 (75%)	5 (27.8%)	2.7 [1.23-5.93]	0.013
6 months postop	16 (80%)	5 (27.8%)	2.9 [1.32-6.26]	0.008
End of study	14 (70%)	3 (16.7%)	4.2 [1.44-12.27]	0.009

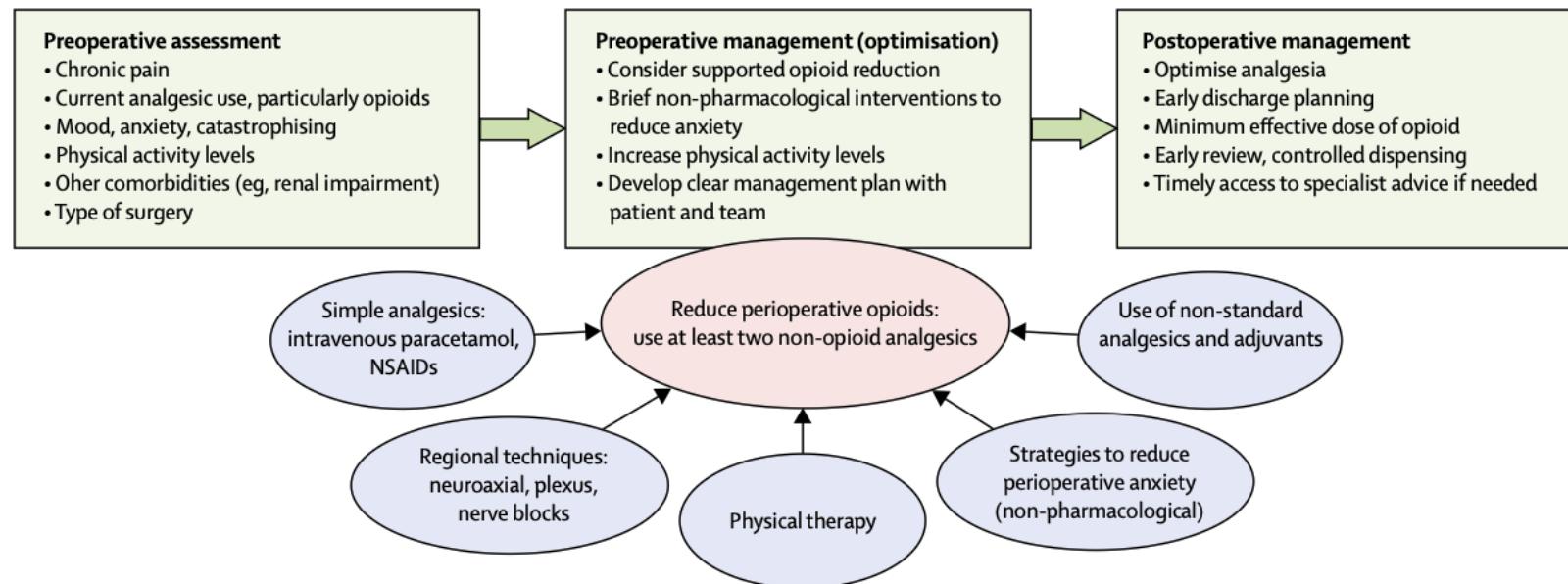
# Stratégies pour réduire la consommation périopératoire d'opioïdes

## Postoperative pain management and opioids 3

### Perioperative opioid analgesia—when is enough too much?

#### A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia

Lesley A Colvin, Fiona Bull, Tim G Hales



# Stratégies pour réduire la consommation périopératoire d'opioïdes

## Approche Multimodale

	Postulated mechanisms of analgesia	Comments
<b>Simple analgesics</b>		
Paracetamol	Possibly central inhibition of COX-mediated prostaglandin production	High-quality evidence for analgesic benefit of intravenous paracetamol and scarce opioid-sparing effects <sup>22,74</sup>
NSAIDs	Inhibition of COX enzymes to reduce inflammatory cytokines and chemokines	Potential issues with renal dysfunction and GI irritation <sup>75</sup>
<b>Anti-neuropathic drugs and non-standard analgesics</b>		
Gabapentin; pregabalin	Inhibition of presynaptic Ca <sup>2+</sup> channels	Unclear as to optimum dose, timing, and duration <sup>76</sup>
Ketamine; magnesium	NMDAR inhibition	Unlikely to be sufficient in isolation <sup>77,78</sup>
Dexmedetomidine; clonidine	α2 adrenergic agonist	Sedative; postural hypotension <sup>72</sup>
Steroids	Reduce inflammatory response to surgery	Consider effect on immune function <sup>79</sup>
Intravenous lidocaine	Na <sup>+</sup> channel blockade	Low to moderate quality evidence of reduced pain, but variable reports of effects on opioid use <sup>80</sup>
<b>Invasive techniques</b>		
Nerve blocks with local anaesthetic	Blockade of action potentials through Na <sup>+</sup> channel blockade	Extent depends on type of local anaesthetic used, dose, volume, route, etc; single shot, catheter-based, or infusion-based techniques or PCEA <sup>81</sup>
Ca <sup>2+</sup> =calcium. COX=cyclooxygenase. GI=gastrointestinal. Na <sup>+</sup> =sodium. NMDAR=N-methyl-D-aspartate receptor. NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs. PCEA=patient-controlled epidural analgesia.		
<i>Table 3: Some suggested analgesic approaches for multimodal analgesia to reduce opioid use</i>		

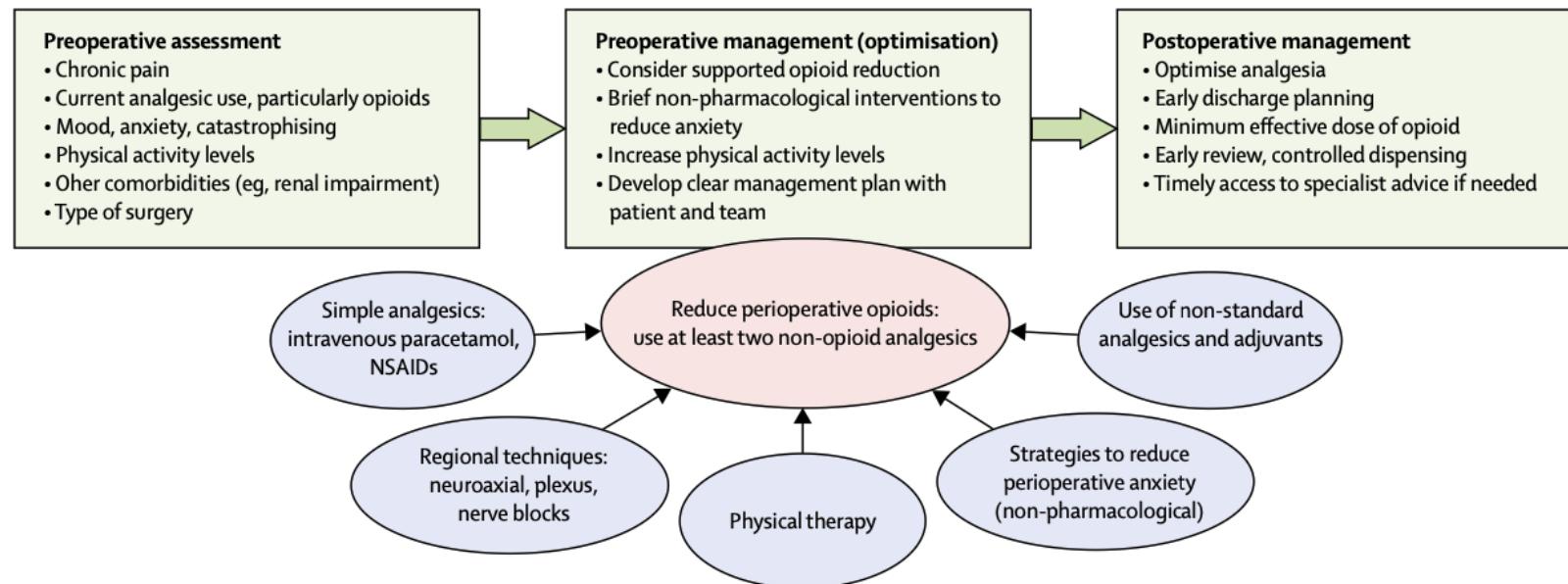
# Stratégies pour réduire la consommation périopératoire d'opioïdes

## Postoperative pain management and opioids 3

### Perioperative opioid analgesia—when is enough too much?

#### A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia

Lesley A Colvin, Fiona Bull, Tim G Hales



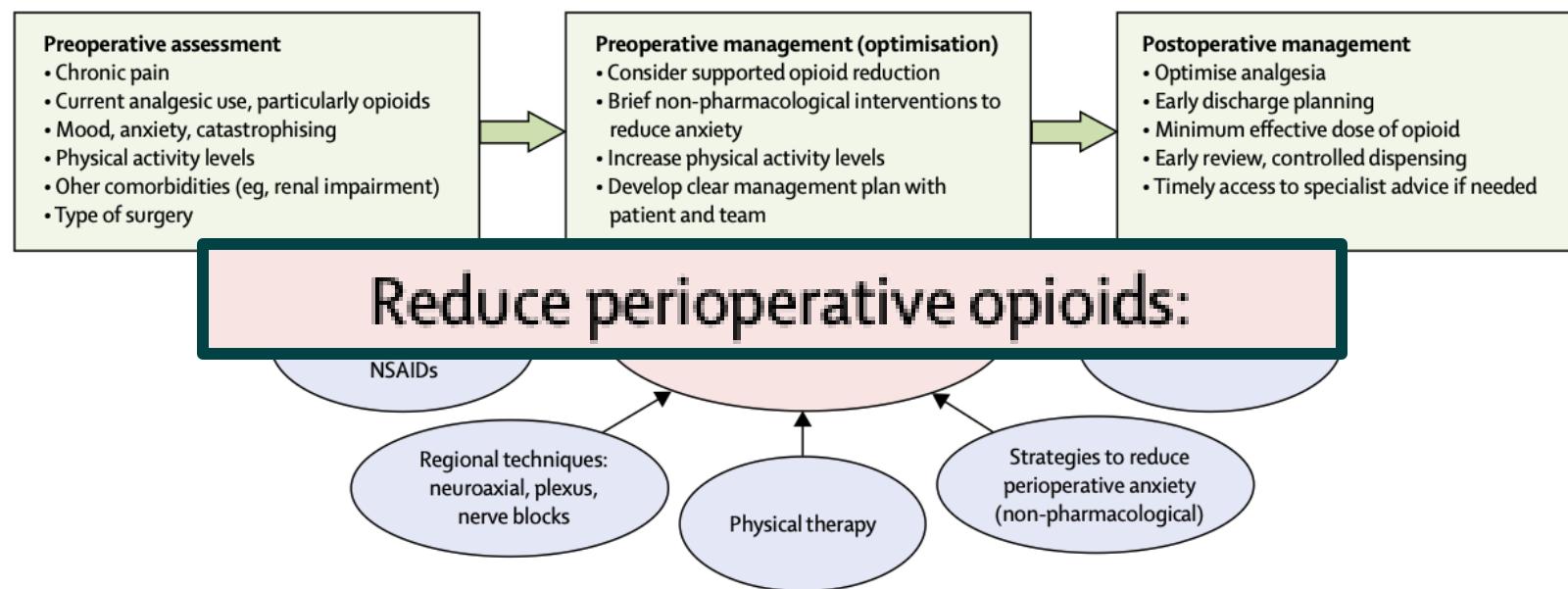
# Stratégies pour réduire la consommation périopératoire d'opioïdes

## Postoperative pain management and opioids 3

### Perioperative opioid analgesia—when is enough too much?

#### A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia

Lesley A Colvin, Fiona Bull, Tim G Hales



**Comment réduire la consommation d'opioïdes sous anesthésie générale ?**

**Comment évaluer la nociception sous anesthésie générale ?**

# Évaluation de la nociception sous anesthésie générale

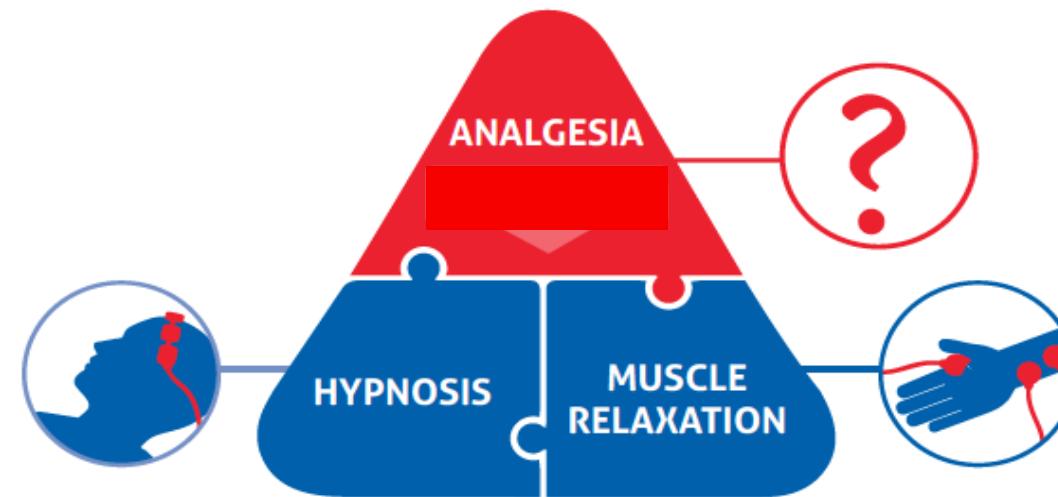
- Fréquence cardiaque /  $\Delta FC$
- Pression artérielle /  $\Delta PA$
- Larmes
- Sueur
- Mouvements
- Mouvements respiratoires

Mais TOUS ces signes sont peu sensibles et peu spécifiques à la nociception sous anesthésie générale

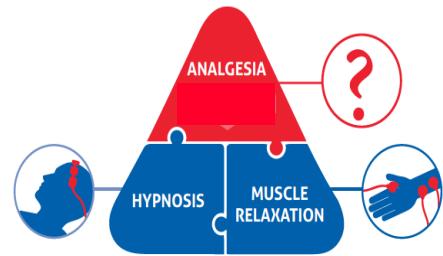
# Évaluation de la nociception sous anesthésie générale

- Fréquence cardiaque /  $\Delta FC$
  - Pression artérielle /  $\Delta PA$
  - Larmes
  - Sueur
  - Mouvements
  - Mouvements respiratoires
- 
- Influencés par la volémie, les pertes sanguines, les médicaments, le positionnement**
- Difficile à apprêhender**
- Inhibés par l'anesthésie générale et les curares**

# Moniteurs en anesthésie



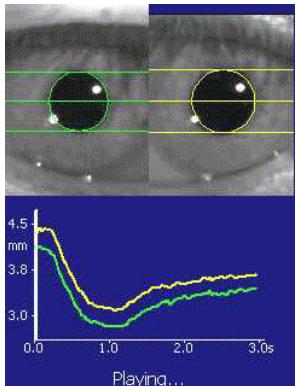
# Plan



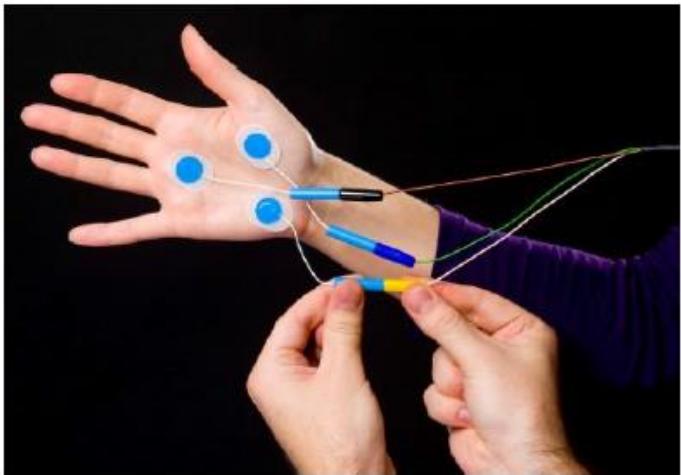
1. Pourquoi mesurer la nociception en intraopératoire ?
2. Moniteurs disponibles
3. Bénéfices à leur utilisation
4. Limites



# Pupillométrie

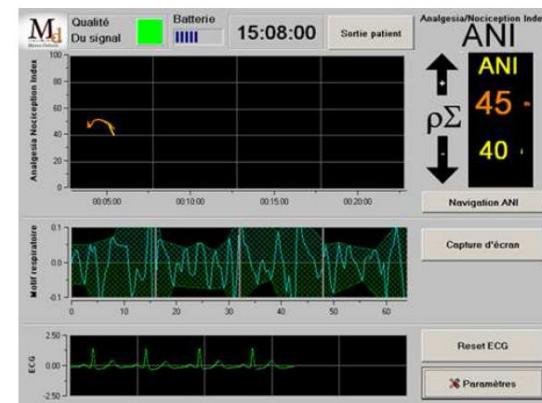
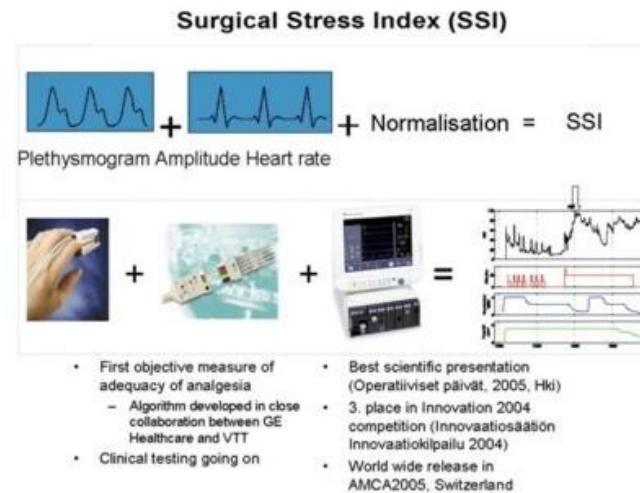


# Conductance cutanée



WHITE: 0.00 - 0.07 peaks per sec	No pain
LIGHT YELLOW: 0.13 - 0.21 peaks per sec	No pain or VAS 1-3
YELLOW: 0.27 peaks per sec	Patient is active, can be pain VAS 4-5 or other stressors
ORANGE: 0.33 peaks per sec	Patient is possibly in pain, VAS 6-8, go and evaluate the situation
RED: 0.40-0.70 peaks per sec	The patient is probably in pain, VAS 8-10, go and find out how to help the patient

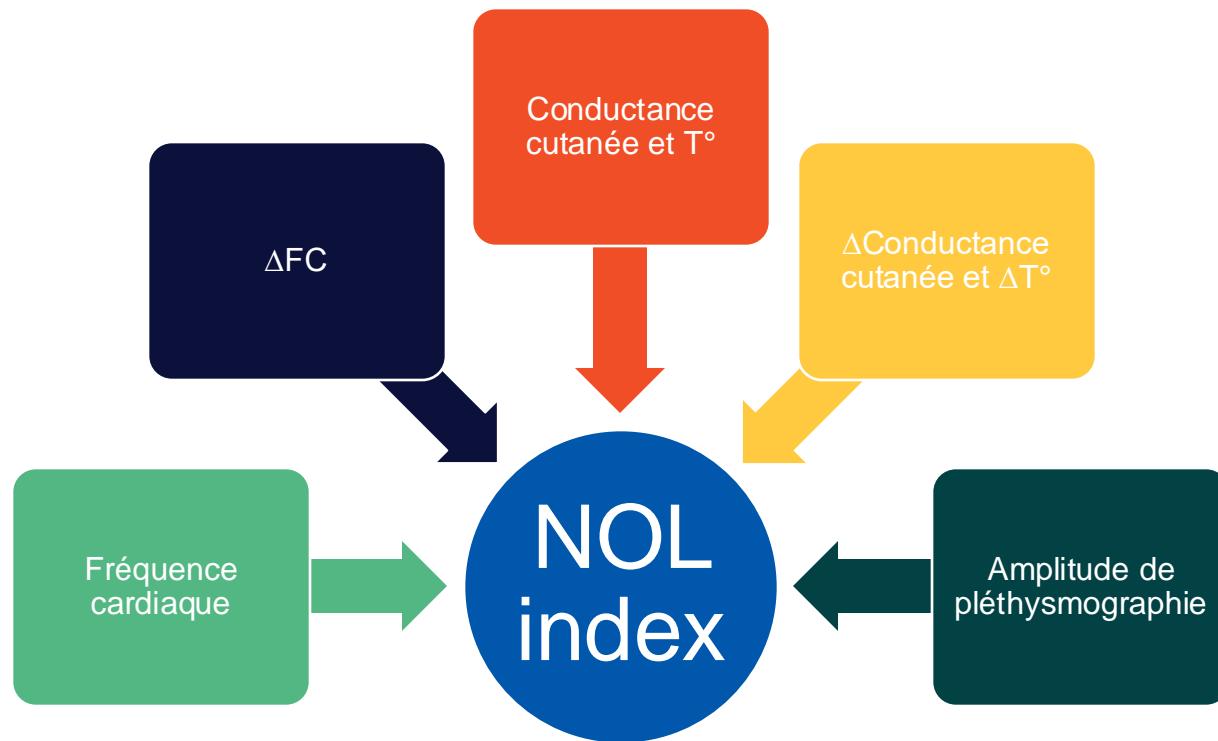
# SPI / SSI



=> Mesurent l'activité du système nerveux autonome

# Nociception Level (NoL) index

Multiparamétrique



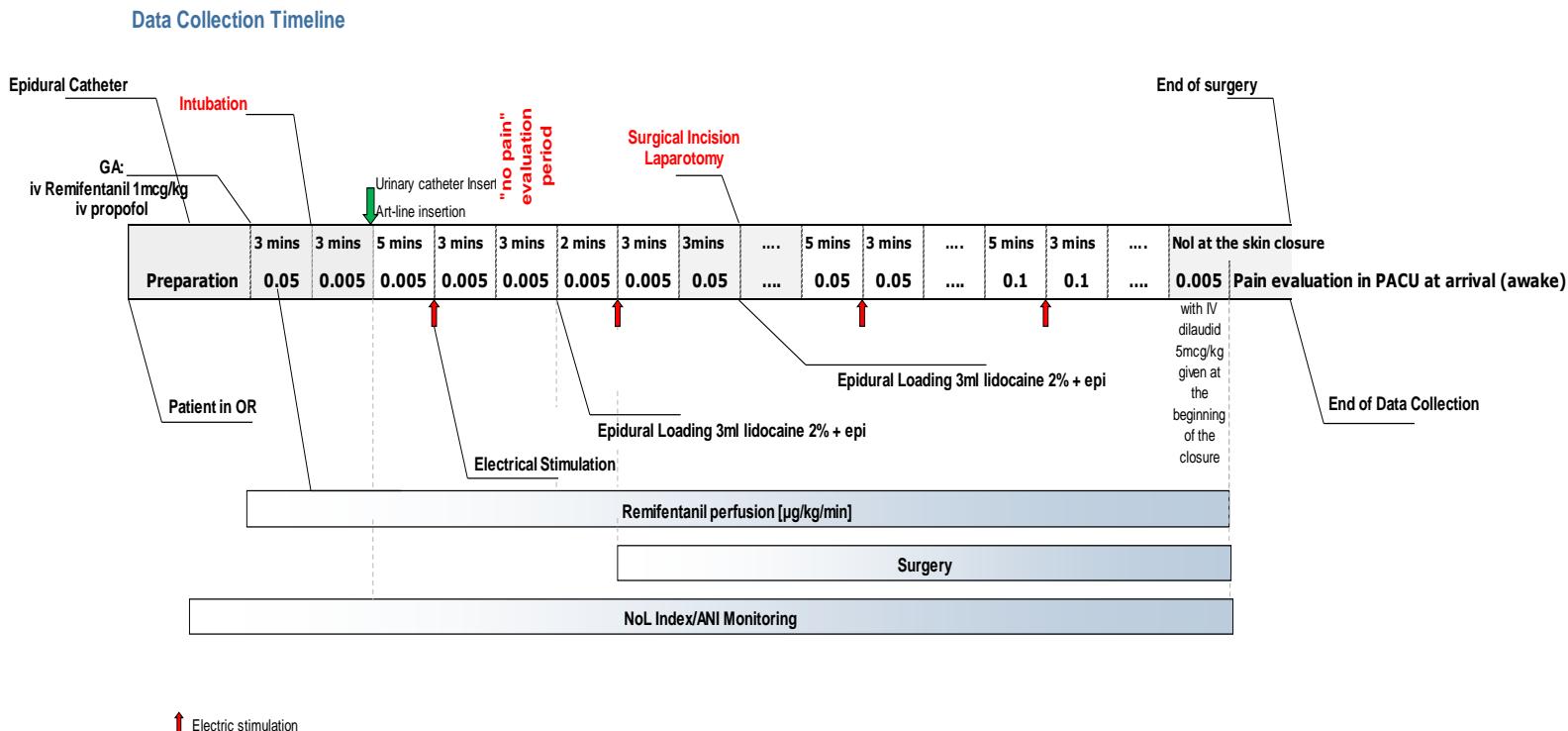
# Monitorage multimodal



## Corrélation entre des doses croissantes de rémifentanil et la réponse de l'indice de nociception NOL après des stimuli peropératoires douloureux

Etienne Renaud-Roy, MD · Pierre-André Stöckle, MD, MSc, DESAR · Sarah Maximos, MSc, MD · Véronique Brulette, MD, MSc, FRCPC · Lucas Sideris, MD, FRCSC · Pierre Dubé, MD, MSc, FRCSC, FACS · Pierre Drolet, MD, FRCPC · Issam Tanoubi, MD, MA(ed), DESAR · Rami Issa, BEng, MD, FRCPC · Olivier Verdonck, MD, MSc, DESAR · Louis-Philippe Fortier, MD, MSc, FRCPC · Philippe Richebé, MD, PhD, DESAR

Can J Anesth/J Can Anesth (2019) 66:1049–1061

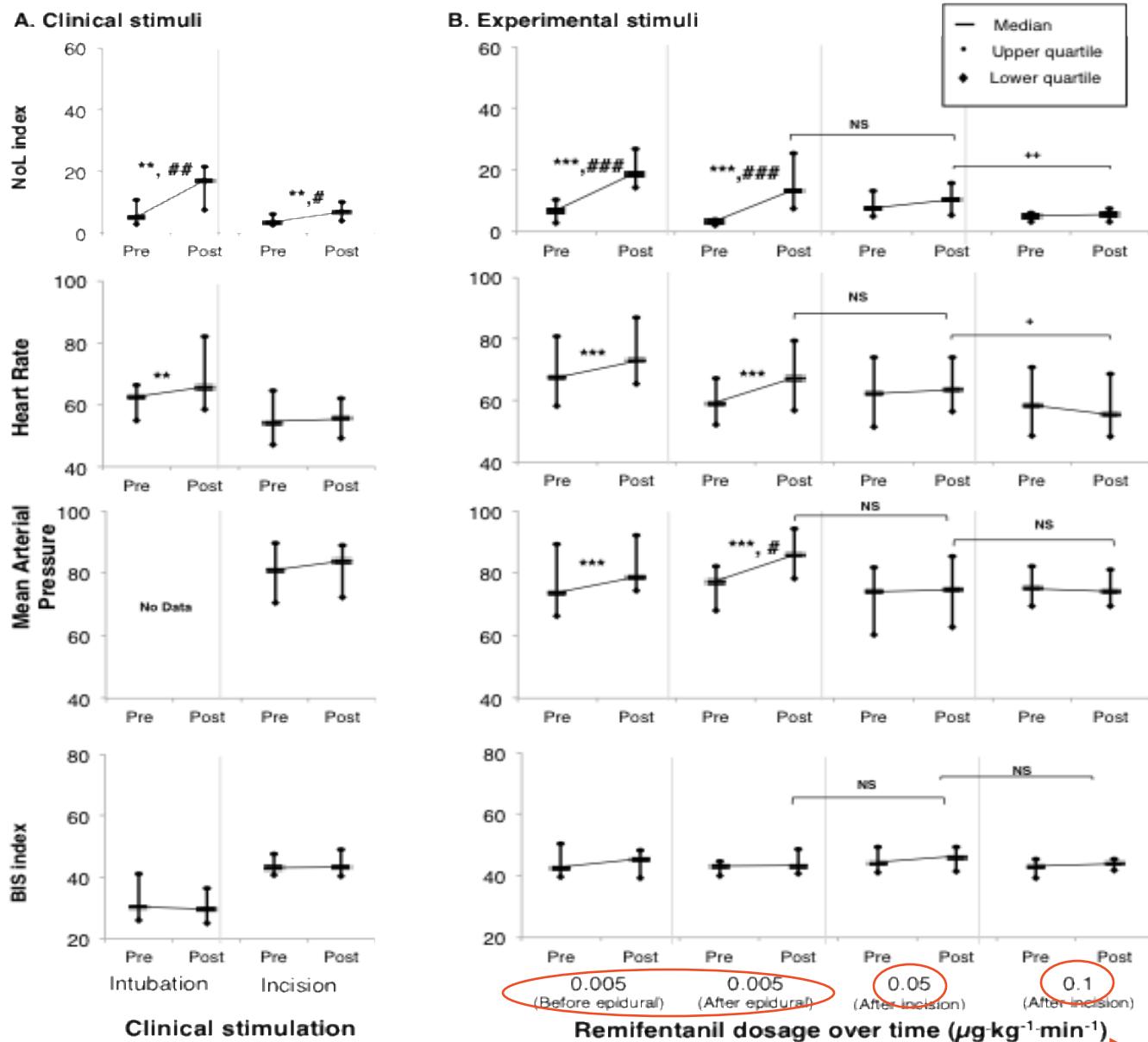


## NoL Index

Fréquence cardiaque

Pression artérielle moyenne

## BIS Index

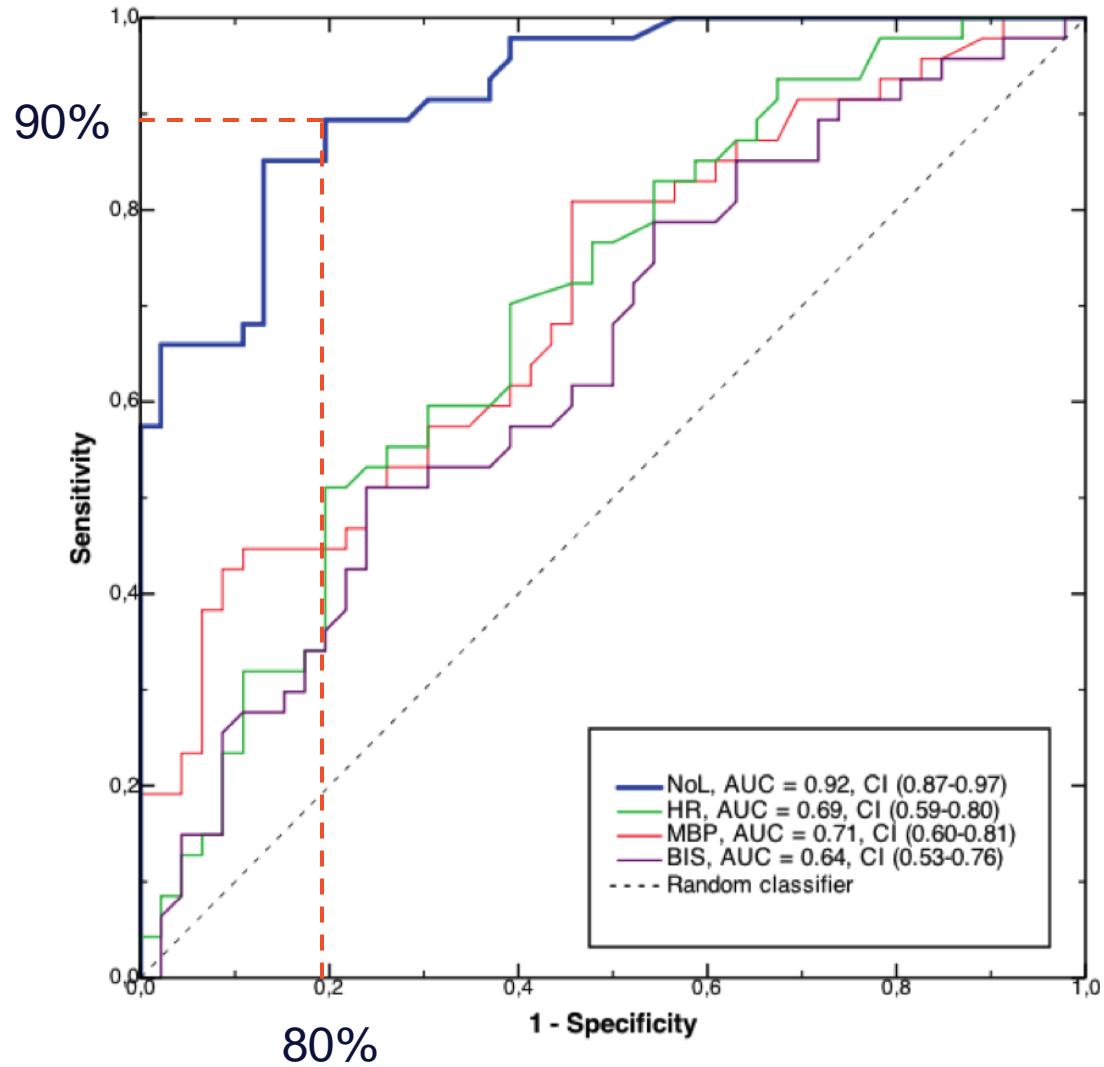


Pre to post-stimulation comparison of NoL index, Heart rate, Mean Arterial Pressure and Bis index.

Comparison with Wilcoxon rank signed test. \*P<0.0042, \*\*P<0.001, \*\*\*P<0.0001 (paired test)

Comparison with Mann Whitney U test (rank sum test). # P<0.0125 (Bonferroni correction - 4 hypothesis), ##P<0.001, ###P<0.0001 (unpaired test)

Post-hoc analysis with Wilcoxon rank signed test + P<0.025, ++ P<0.001.



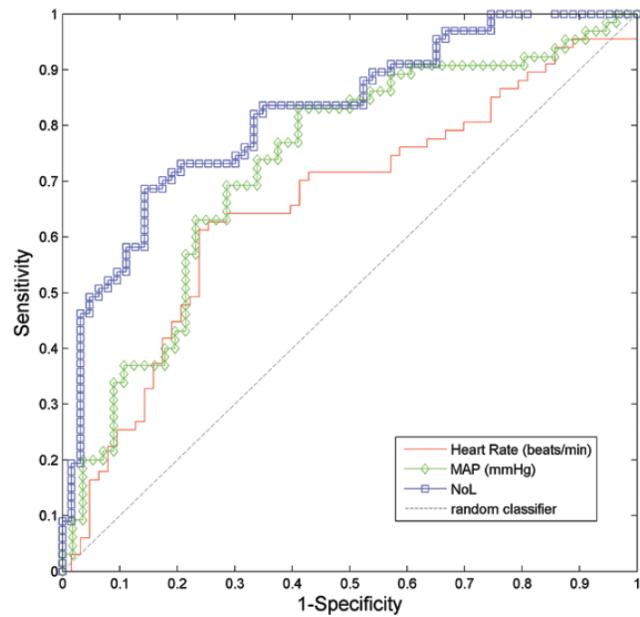
Courbes ROC (Sensibilité et Spécificité) pour la réponse à une **stimulation électrique** sous anesthésie générale (70mA, 30s) avec une perfusion de rémifentanil à  $0.005 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

## Validation du NOL index

### Ability of the Nociception Level, a Multiparameter Composite of Autonomic Signals, to Detect Noxious Stimuli during Propofol–Remifentanil Anesthesia

Chris H. Martini, M.D., Martijn Boon, M.D., Suzanne J. L. Broens, M.D., Evelien F. Hekkelman, M.D., Lisanne A. Oudhoff, M.D., Anna Willemijn Buddeke, M.D., Albert Dahan, M.D., Ph.D.

Anesthesiology 2015; 123:524-34

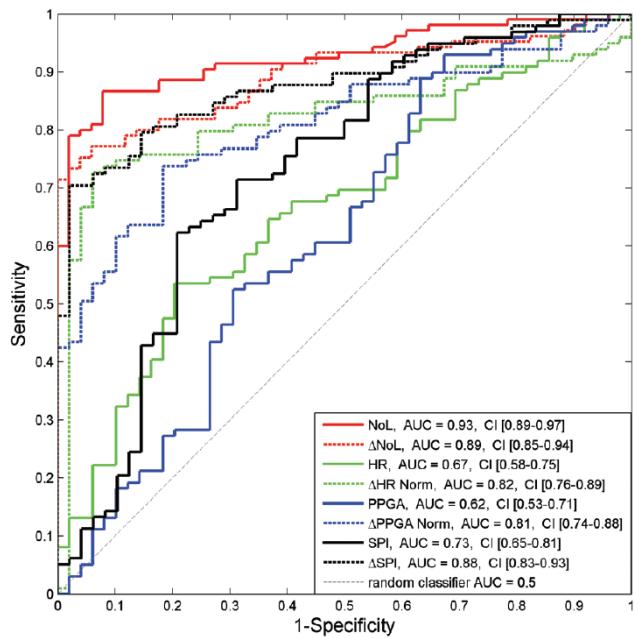


### Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index

#### A Noninvasive Nociception Monitor

Ruth Edry, M.D., Vasile Recea, M.D., Yuri Dikust, M.D., Daniel I. Sessler, M.D.

Anesthesiology 2016; 125:193-203



### Validation of the PMD100TM and its NOL™ Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anaesthesia.

Pierre-André STÖCKLE, Marco JULIEN, Rami ISSA, Elizabeth DÉCARY, Véronique BRULOTTE, Pierre DROLET, Margaret HENRI, Madeleine POIRIER, Jean-François LATULIPPE, Marc DORAIS, Olivier VERDONCK, Louis-Philippe FORTIER, Philippe RICHEBE

Minerva Anestesiologica 2018 May 14

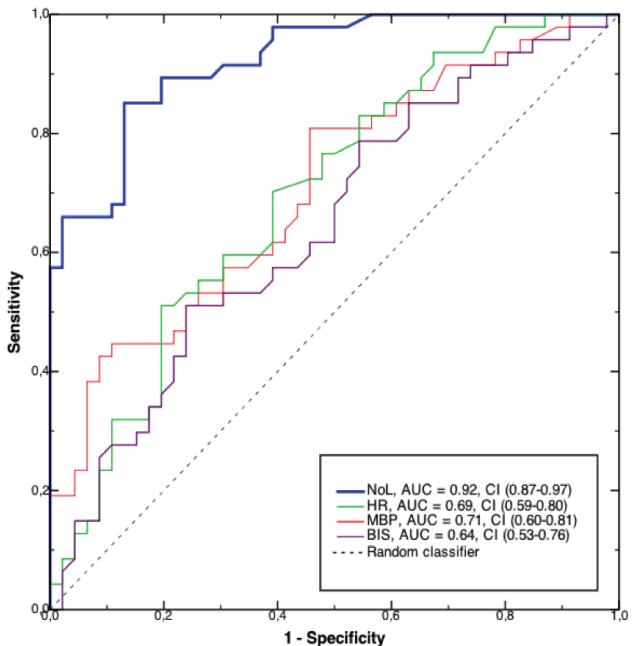
DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12720-9

### Correlation between incremental remifentanil doses and the Nociception Level (NOL) index response after intraoperative noxious stimuli

#### Corrélation entre des doses croissantes de rémifentanil et la réponse de l'indice de nociception NOL après des stimuli peropératoires douloureux

Etienne Renaud-Roy, MD · Pierre-André Stöckle, MD, MSc, DESAR · Sarah Maximos, MSc, MD · Véronique Brulotte, MD, MSc, FRCPC · Lucas Sideris, MD, FRCSC · Pierre Dubé, MD, MSc, FRCSC, FACS · Pierre Drolez, MD, FRCPC · Issam Tanoubi, MD, MA(ed), DESAR · Rami Issa, BEng, MD, FRCPC · Olivier Verdonck, MD, MSc, DESAR · Louis-Philippe Fortier, MD, MSc, FRCPC · Philippe Richebé, MD, PhD, DESAR

Can J Anesth/J Can Anesth (2019) 66:1049–1061



# Quel est l'impact de l'utilisation d'un moniteur de nociception ?



# Sur la consommation d'opioïdes en intraopératoire

**Comparison of Surgical Stress Index-guided Analgesia with Standard Clinical Practice during Routine General Anesthesia**

Anesthesiology 2010; 112:1175-83

*A Pilot Study*

Xinzhong Chen, M.D.,\* Carsten Thee, M.D.,† Matthias Gruenewald, M.D.,† Jan Wnent, M.D.,†  
 Christoph Illies, M.D.,† Jan Hoecker, M.D.,‡ Robert Hanss, M.D.,§ Markus Steinfath, M.D.,||  
 Berthold Bein, M.D., D.E.A.A.§

- 80 patients
- Chirurgie ORL
- Analgésie guidée par le **SSI** versus guidée par la fréquence cardiaque/ pression artérielle

	SPI	Control	P
Remifentanil doses $\mu\text{g}.\text{kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$	$9.5 \pm 3.8$	$12.3 \pm 5.2$	<0,05
Episodes unwanted (n)	84	556	< 0.01
Extubation time (min)	$8.9 \pm 4.3$	$10.6 \pm 4.3$	NS

↙ 23%

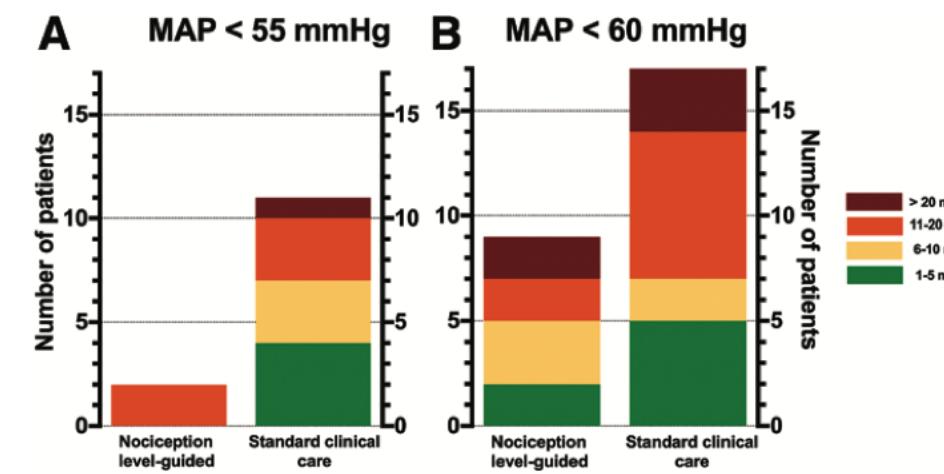
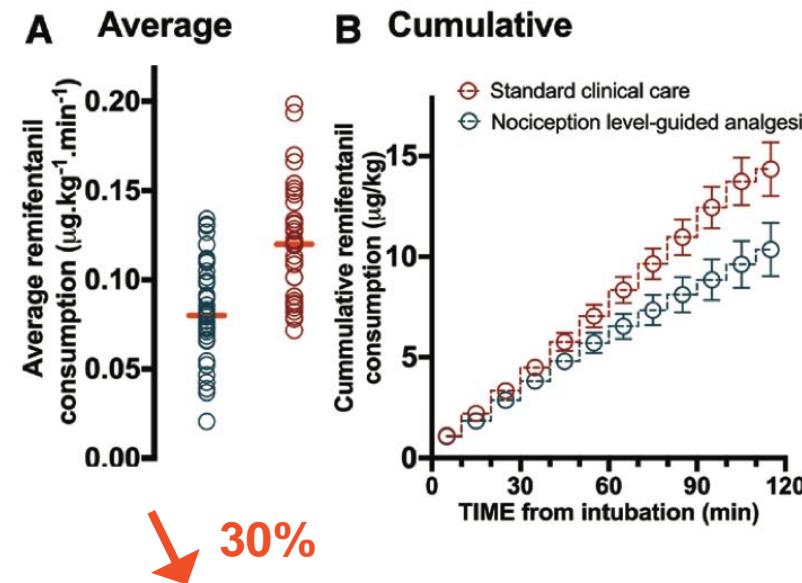
# ANESTHESIOLOGY

## Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil– Propofol Anesthesia

A Randomized Controlled Trial

Fleur S. Meijer, M.D., Chris H. Martini, M.D., Ph.D.,  
Suzanne Broens, M.D., Martijn Boon, M.D.,  
Marieke Niesters, M.D., Ph.D., Leon Aarts, M.D., Ph.D.,  
Erik Olofsen, Ph.D., Monique van Velzen, Ph.D.,  
Albert Dahan, M.D., Ph.D.

ANESTHESIOLOGY 2019; 130:745–55



Moins d'hypotension et de  
vasopresseurs

**"Impact of Nociception Level (NOL) index intraoperative guidance of fentanyl administration on opioid consumption, postoperative pain scores and recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. A randomized controlled trial"**

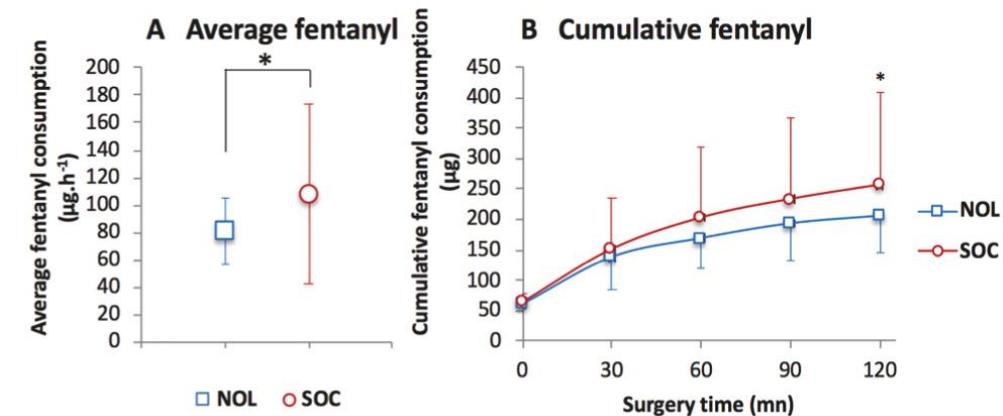
Fabien Espitalier, MD, PhD, DESAR<sup>a,d</sup>, Moulay Idrissi, BEng, MSc<sup>a</sup>, Annik Fortier, MSc<sup>b</sup>, Marie-Ève Bélanger, MD, PGdip(ed), FRCPC<sup>a</sup>, Lucie Carrara, MD, DESAR<sup>a</sup>, Sarah Dakhllallah, MD<sup>c</sup>, Chantal Rivard, MD, FRCSC<sup>c</sup>, Véronique Brulotte, MD, MSc, FRCPC<sup>a</sup>, Valérie Zaphiratos, MD, MSc, FRCPC<sup>a</sup>, Christian Loubert, MD, FRCPC<sup>a</sup>, Nadia Godin, RN, Research Coordinator<sup>a</sup>, Louis-Philippe Fortier, MD, MSc, FRCPC<sup>a</sup>, Olivier Verdonck, MD, MSc, DESAR<sup>a</sup>, Philippe Richebé, MD, PhD, DESAR<sup>a,\*</sup>

Journal of Clinical Anesthesia 75 (2021) 110497

- 66 patientes
- Chirurgie gynécologique
- Analgésie guidée par la **NOL index** versus paramètres hémodynamiques

	Nociception Level-guided analgesic care (NOL)	Standardized analgesic care (SOC)	P Value
Total Fentanyl consumption ( $\mu\text{g}$ ) for the entire surgery	217 (70) ( $n = 33$ )	280 (210) ( $n = 33$ )	0.11
Average fentanyl consumption per hour ( $\mu\text{g.h}^{-1}$ )	81 (24) ( $n = 33$ )	108 (66) ( $n = 33$ )	0.03
Average fentanyl bolus number	5 (4–6) ( $n = 33$ )	6 (2–9) ( $n = 33$ )	0.52

Fentanyl intraopératoire  25%



Nociception Level-guided analgesic care (NOL) n = 32	Standardized analgesic care (SOC) n = 30	P Value
Hydromorphone consumption (mg) on H24 1.03 (1.51)	1.70 (1.97)	0.14

Dilaudid à H24  39%

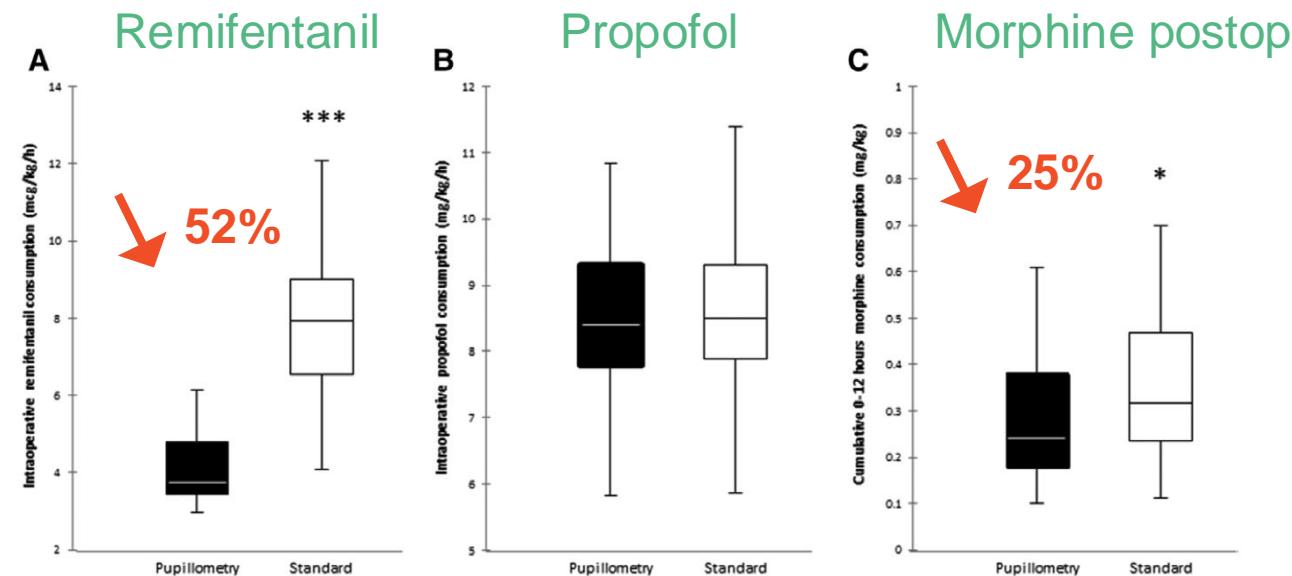
# Sur la consommation d'opioïdes en postopératoire

# Pupilometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use

## A Randomized Study

Nada Sabourdin, M.D., Jérôme Barrois, M.D., Nicolas Louvet, M.D., Agnès Rigouzzo, M.D., Marie-Laurence Guye, M.D., Christophe Dadure, M.D., Ph.D., Isabelle Constant, M.D., Ph.D.

- 55 patientes
- Chirurgie gynécologique
- Analgésie guidée par la **pupilométrie** versus à la discrétion de l'anesthésiologue

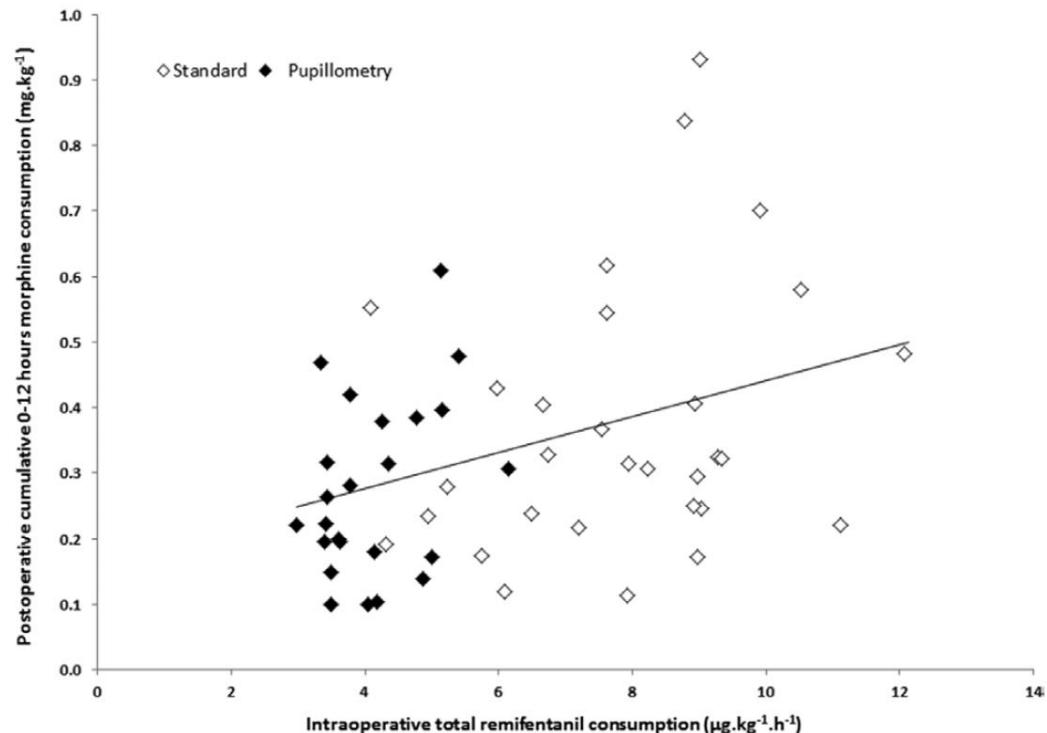


# Pupilometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use

A Randomized Study

Nada Sabourdin, M.D., Jérôme Barrois, M.D., Nicolas Louvet, M.D., Agnès Rigouzzo, M.D., Marie-Laurence Guye, M.D., Christophe Dadure, M.D., Ph.D., Isabelle Constant, M.D., Ph.D.

(ANESTHESIOLOGY 2017; 127:284-92)



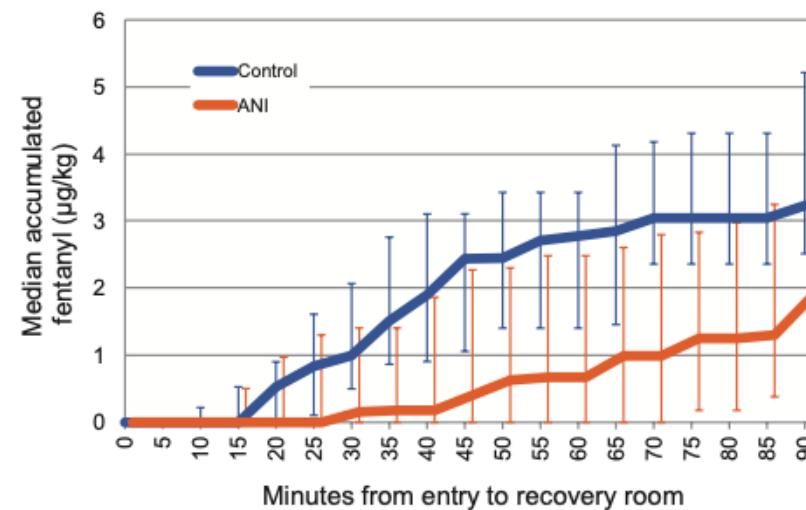
Plus de rémi intraop.  
=  
plus de morphine postop.

## Intraoperative “Analgesia Nociception Index”– Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial

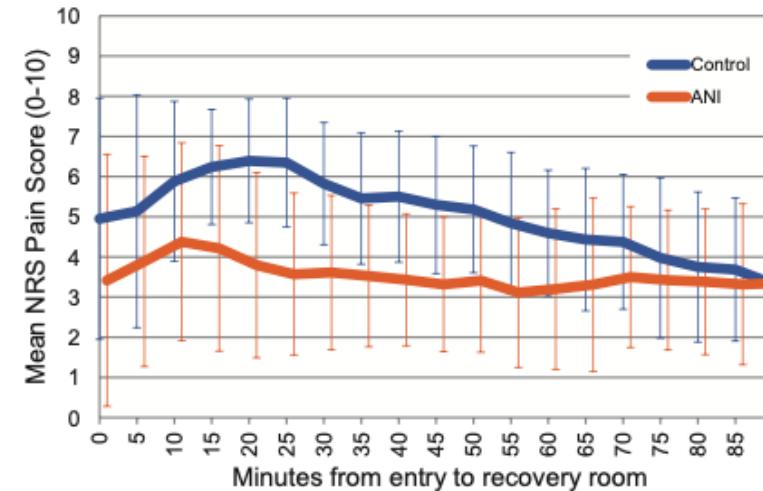
Anesth Analg 2017;125:81-90

Henry D. Upton, MBBS, BMedSc (Hons),\* Guy L. Ludbrook, MBBS, FANZCA, PhD,\*  
Andrew Wing, BMBS (Hons), BSci (Hons), FANZCA,\* and Jamie W. Sleigh, MD†

- 50 patients
- Discectomie et laminectomie lombaire
- Analgésie guidée par l'**ANI** versus à la discrétion de l'anesthésiologue



Fentanyl PACU   
105 Université de Montréal



Score de douleur

# Sur la douleur postopératoire

# Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial

Fleur Meijer<sup>1</sup>, Maarten Honing<sup>1</sup>, Tessa Roor<sup>1,2</sup>, Samantha Toet<sup>1,2</sup>, Paul Calis<sup>2</sup>, Erik Olofsen<sup>1</sup>, Chris Martini<sup>1</sup>, Monique van Velzen<sup>1</sup>, Leon Aarts<sup>1</sup>, Marieke Niesters<sup>1</sup>, Martijn Boon<sup>1</sup> and Albert Dahan<sup>1,\*</sup>

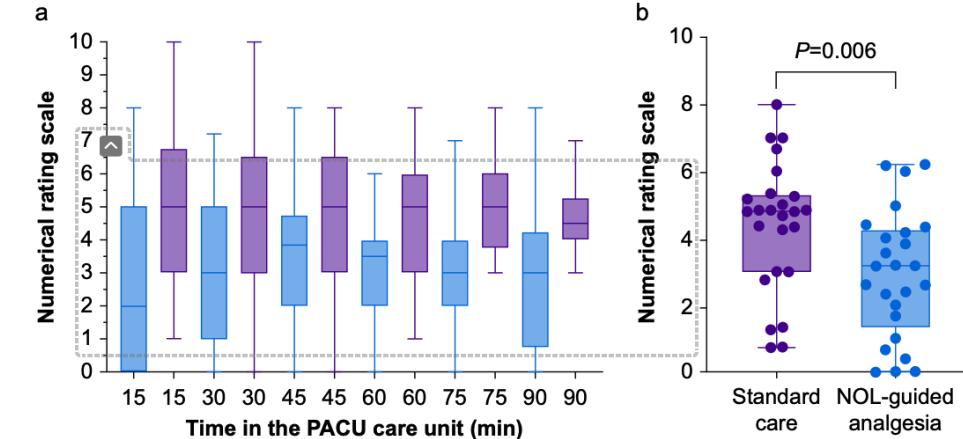
<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands and <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Alrijne Hospital, Leiderdorp, Netherlands

\*Corresponding author. E-mail: [a.dahan@lumc.nl](mailto:a.dahan@lumc.nl)

*British Journal of Anaesthesia*, 125 (6): 1070–1078 (2020)

- 50 patients
- Chirurgie générale
- Analgésie guidée par la **NOL index** versus paramètres hémodynamiques

	Nociception Level-guided analgesia	Standard clinical care	Mean or actual difference (95% CI)	P-value
Anaesthesia time (min)	148 (67)	133 (45)	14 (−18 to 46)	0.377
Surgery time (min)	130 (63)	119 (44)	10 (−21 to 41)	0.512
End-tidal sevoflurane conc. (%)	1.6 (0.3)	1.5 (0.3)	0.06 (−0.1 to 0.2)	0.509
Mean bispectral index during surgery	44 (5)	44 (6)	0.05 (−3 to 3)	0.975
Cumulative fentanyl dose ( $\mu\text{g kg}^{-1}$ )*	6.4 (4.2)	6.0 (2.2)	0.35 (−1.93 to 2.654)	0.749
Morphine equivalents during surgery ( $\text{mg kg}^{-1}$ )	0.13 (0.04)	0.14 (0.05)	−0.003 (−0.03 to 0.02)	0.812
Reversal time (min) <sup>t</sup>	9.5 (3.3)	9.3 (4.8)	0.2 (−3 to 4)	0.920
Median pain score in PACU	3.2 (1.3–4.3)	4.8 (3–5.3)	1.6 (0.5–2.7)	0.006
Morphine equivalents consumed in the PACU ( $\text{mg kg}^{-1}$ )	0.06 (0.07)	0.09 (0.09)	0.03 (−0.02 to 0.08)	0.204
Aldrete score 15 min into PACU	9 (8–9)	9 (8–9)	0	0.613
Time spent in the PACU (min)	120 (45)	115 (44)	5 (−21 to 31)	0.711

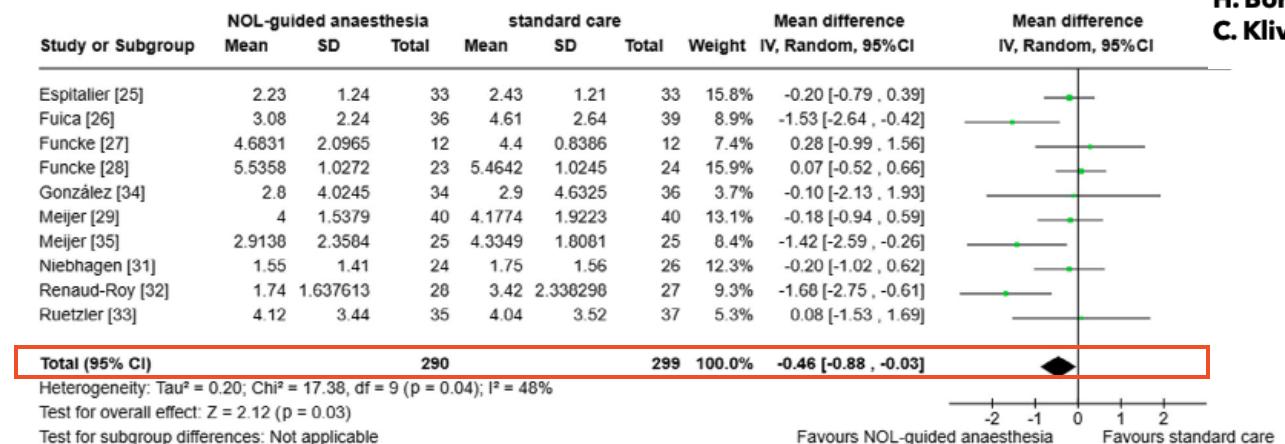


# Méta-analyse

## Effect of nociception level index-guided intra-operative analgesia on early postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis

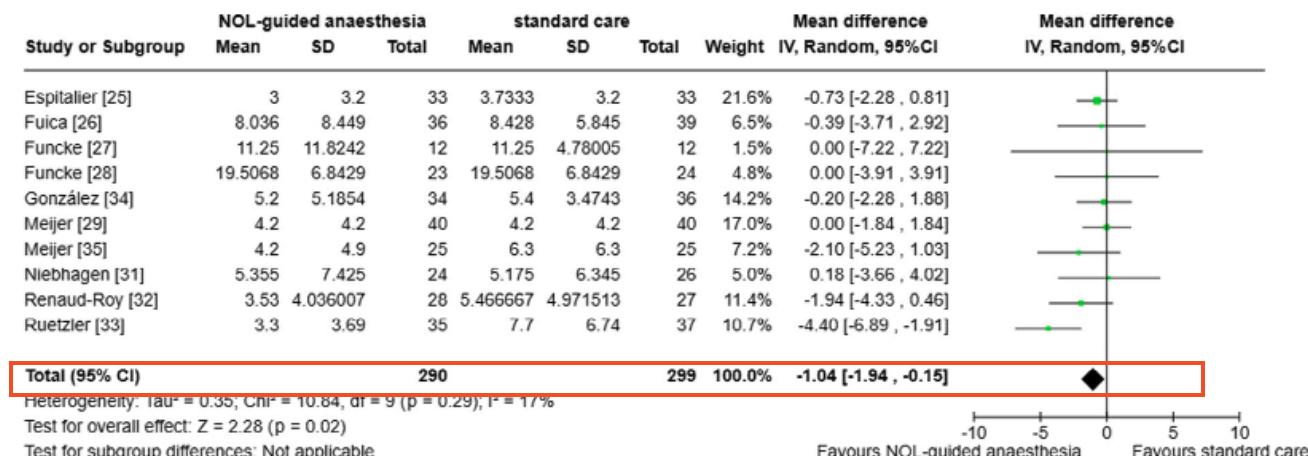
H. Bornemann-Cimenti,<sup>1</sup>  K. Lang-Illievich,<sup>2</sup>  K. Kovalevska,<sup>2</sup> C. T. A. Brenna<sup>3</sup>  and C. Klivinyi<sup>2</sup> 

Anaesthesia 2023, 78, 1493–1501



**Figure 4** The effect of nociception level index-guided intra-operative analgesia on postoperative pain intensity compared with the effect of standard care in the first 60–120 min after surgery. IV, inverse variance; NOL, nociception level.

- Diminue la douleur postopératoire
- Diminue la consommation d'opioïdes postopératoire



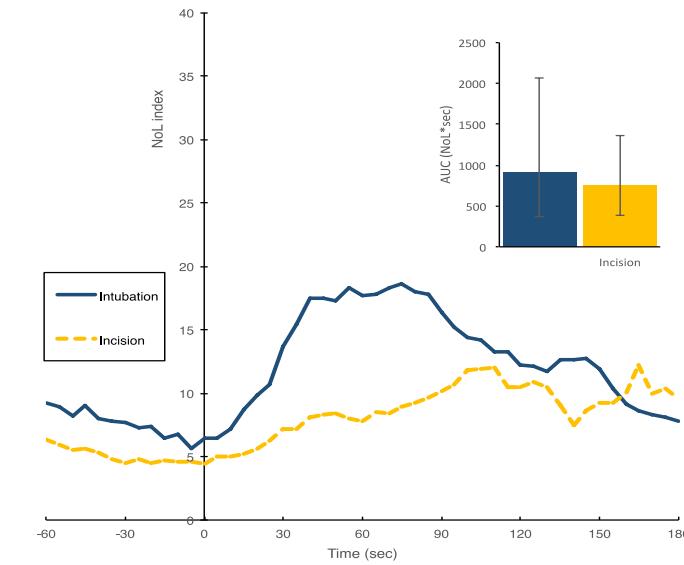
**108 figure 5** The effect of nociception level index-guided intra-operative analgesia on postoperative opioid consumption compared with the effect of standard care in the first 60–120 min after surgery. IV, inverse variance; NOL, nociception level.

# Cas cliniques

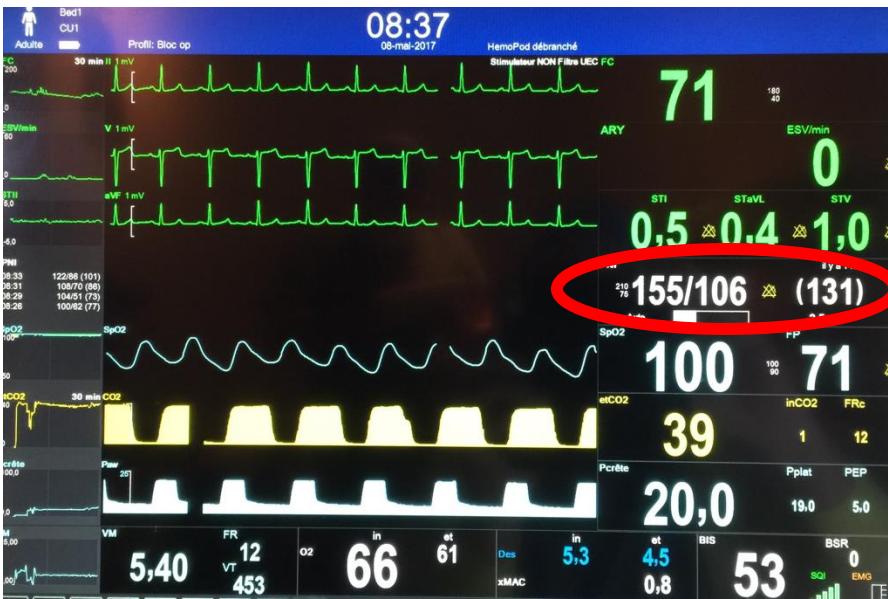


Intubation faite 3 min après l'induction IV  
(opioïdes: bolus remifentanil 1mcg/kg +  
infusion 0.05 mcg/kg/min)

## Stimulus clinique

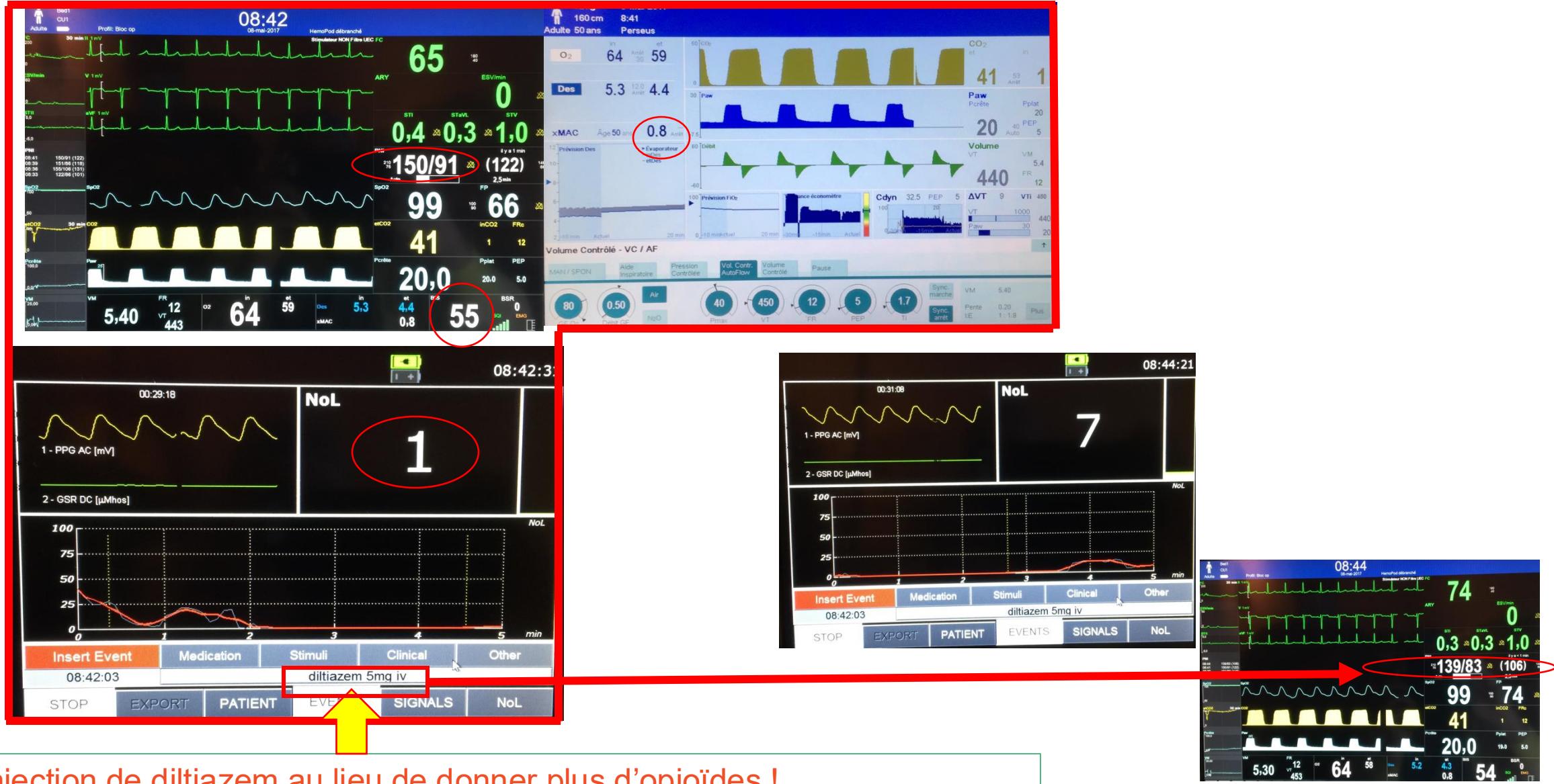


Réaction du NOL à  
l'intubation

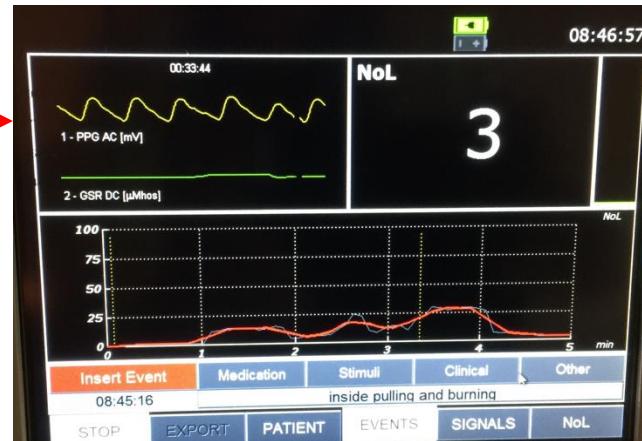
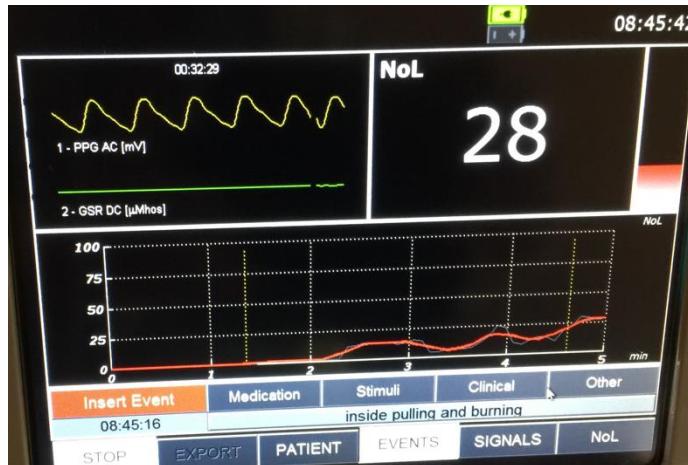


Réaction du NOL à l'incision

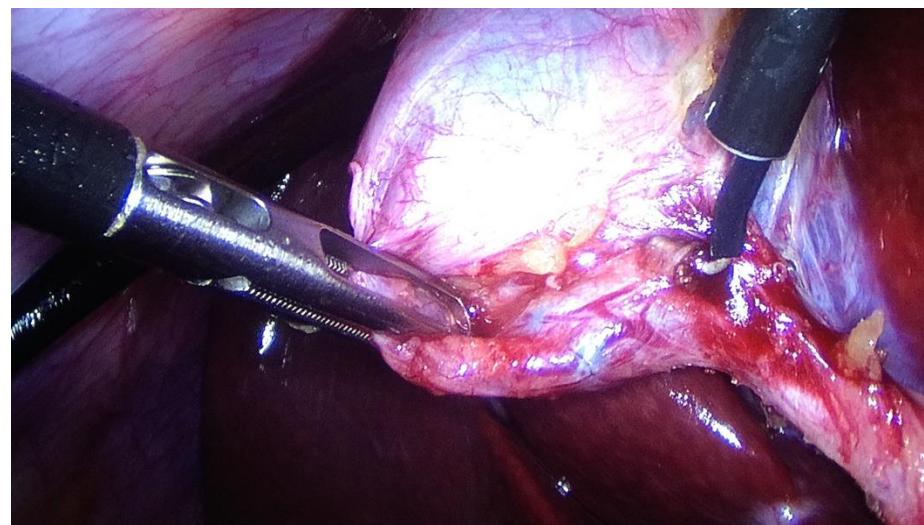
# Aide à la décision



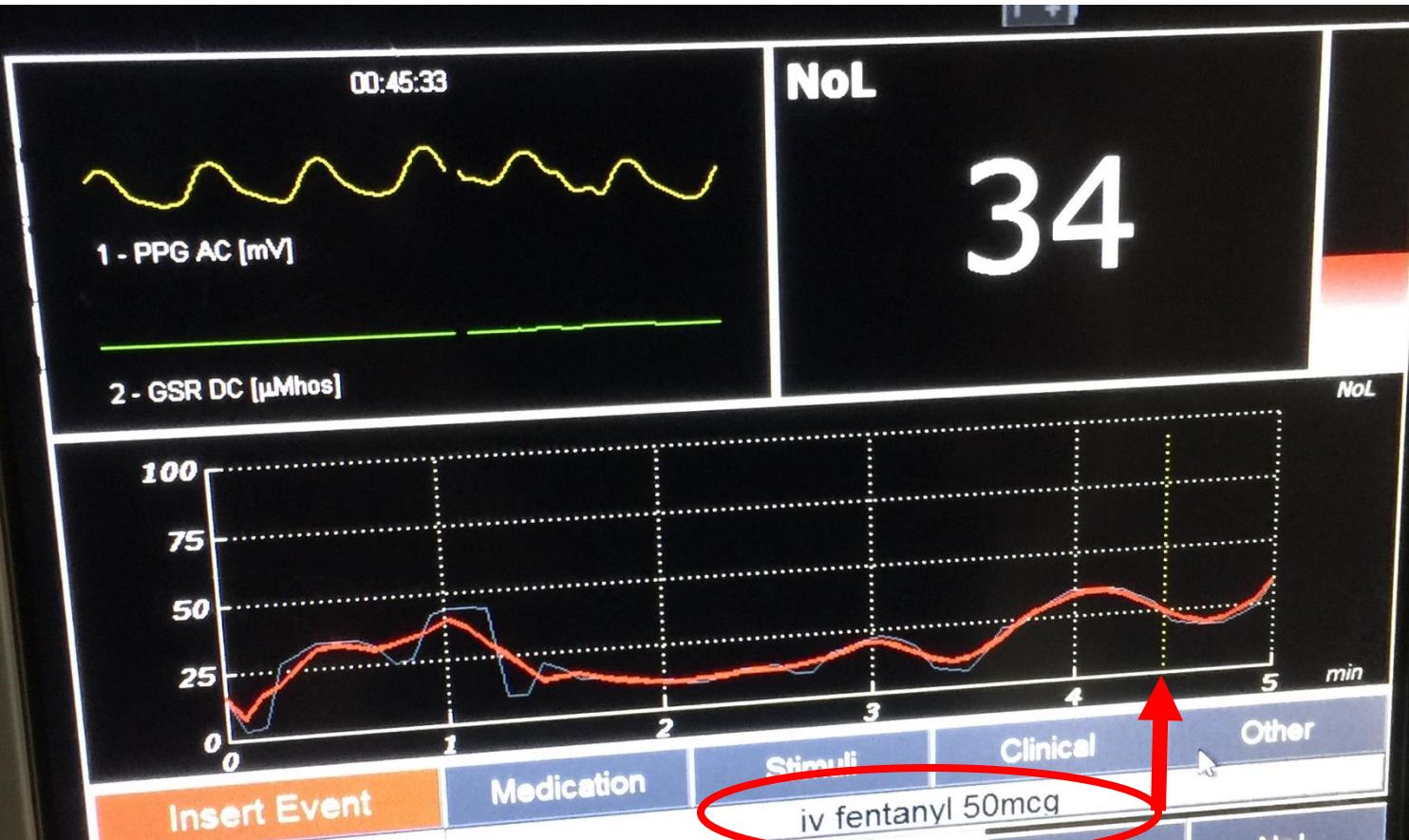
# Aide à la décision (2)



- Traction sur la vésicule biliaire
- Le stimulus douloureux ne dure pas
- Le NOL revient rapidement à la normale
- => Pas besoin de donner plus d'opioïdes



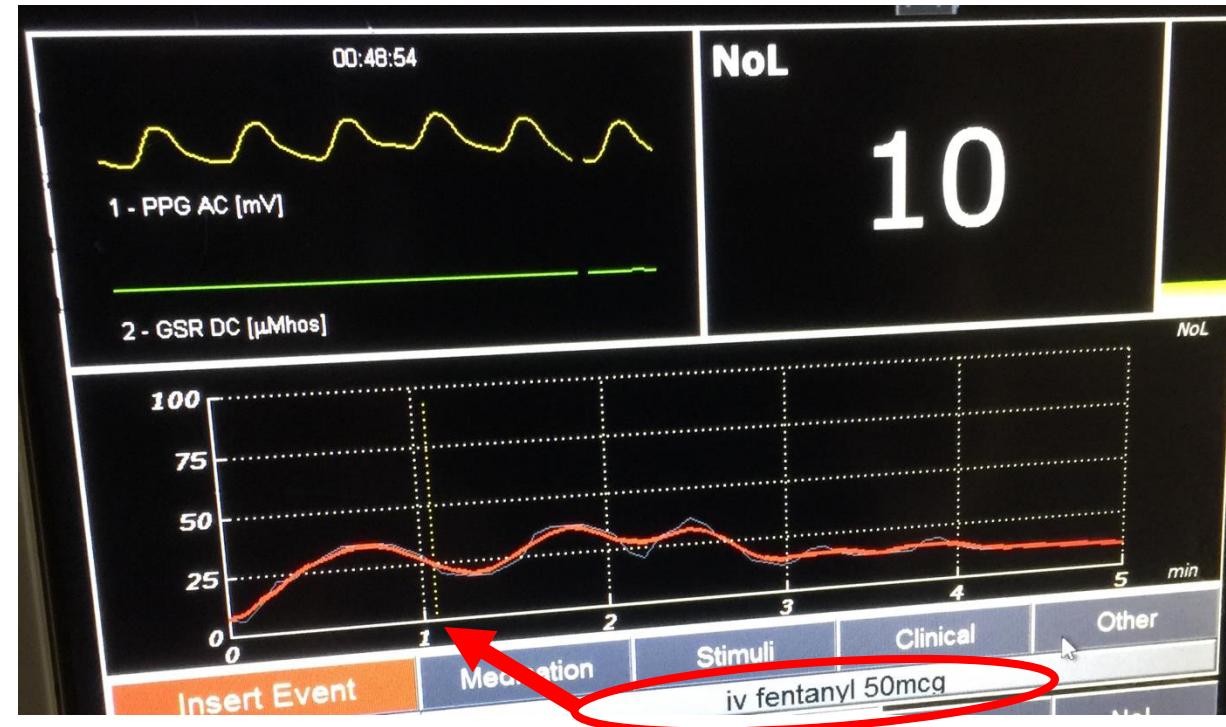
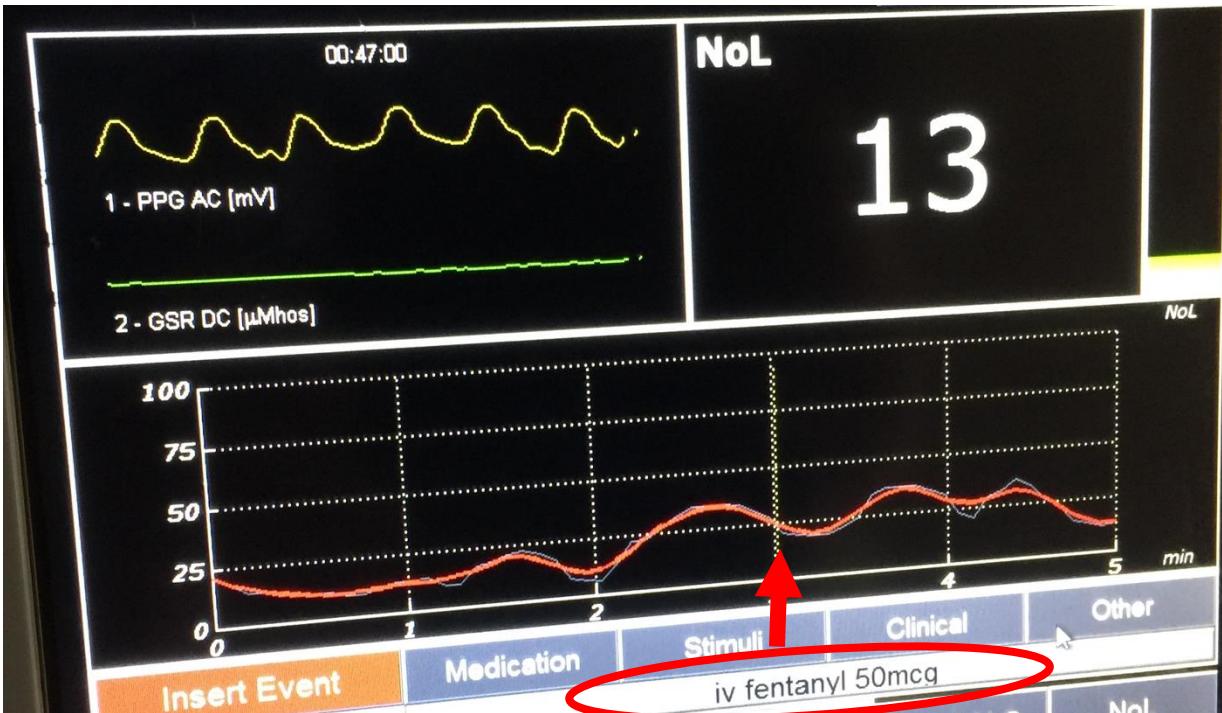
# Aide à la décision (3)



- Traction et cautérisation de la vésicule biliaire
  - Le stimulus nociceptif dure **plusieurs minutes**
  - Le NOL reste **élévé**
  - **=> Besoin d'opioïdes**



# Aide à identifier l'effet analgésique d'un bolus



# Conclusion sur la gestion de la nociception intraopératoire

- Mauvaise gestion de la **nociception intraopératoire** = **mauvaise récupération postopératoire**
- La gestion de l'analgésie sous anesthésie générale devrait se faire à l'aide d'un moniteur de nociception
- Car les signes cliniques de nociception sous AG sont **frustres et peu discriminants** (FC et MAP)
- L'analgésie guidée par un moniteur de nociception permet
  - De personnaliser l'administration des opioïdes
  - De réduire la consommation intraopératoire d'opioïdes
  - De réduire la douleur postopératoire
  - De réduire la consommation d'opioïdes postopératoires
- Les données sur l'évolution à long terme (incidence de douleurs chirurgicales persistantes, douleur chronique) sont encore inexistantes.

# Merci pour votre attention



Questions ?  
[louis.morisson@umontreal.ca](mailto:louis.morisson@umontreal.ca)

# Prédiction de la douleur postopératoire

## Nociception level index: do intra-operative values allow the prediction of acute postoperative pain?

Thomas Ledowski<sup>1,2</sup> · Paul Schlueter<sup>3</sup> · Nyomi Hall<sup>2</sup>

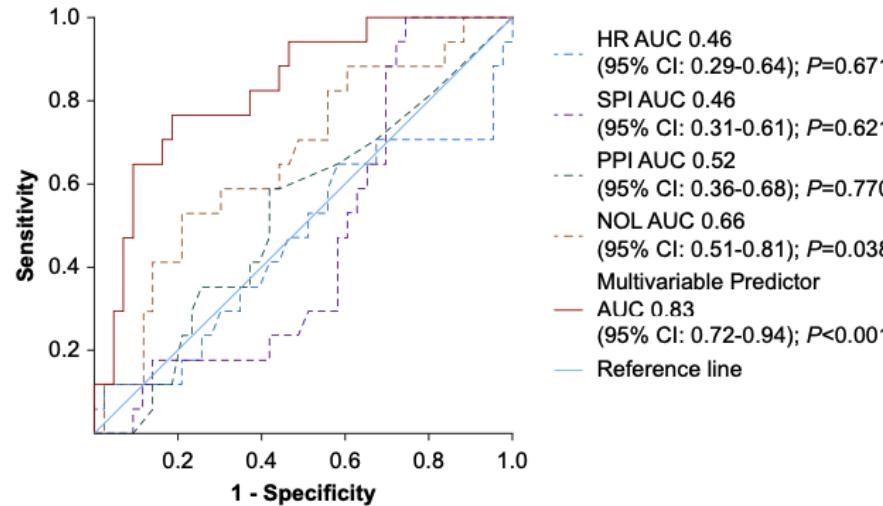
Parameter	NRS 0–3 (median (percentiles))	NRS 4–10 median (percentiles)	P
NOL post knife to skin	18 (11/35)	27 (19/43)	0.01
NOL reaction to knife to skin (pre- vs post [%])	400 (110/1670)	1423 (304/2880)	0.036
NOL during surgery	4 (2/9)	6 (4/13)	0.119
NOL TWA < 10	5 (3/6)	4 (3/5)	0.117
NOL TWA > 20	1 (0/3)	2 (0/4)	0.213
NOL TWA > 25	1 (0/2)	1 (0/3)	0.167
NOL TWA > 30	0 (0/1)	0 (0/2)	0.239
NOL TWA > 35	0 (0/0)	0 (0/1)	0.250
NOL TWA > 40	0 (0/0)	0 (0/0)	0.133
NOL TWA > 45	0 (0/0)	0 (0/0)	0.140
NOL max within 5 min at end of surgery	14 (10/24)	22 (11/29)	0.078
HR max within 5 min at end of surgery	61 (55/71)	65 (52/70)	0.873
MAP max within 5 min at end of surgery	75 (70/86)	81 (72/89)	0.177

*Journal of clinical monitoring and computing, 2021*

- Un NOL > 20 après l'incision prédit la douleur modérée à sévère en PACU avec une **sensibilité de 73%** et une **spécificité de 58%**
- Un NOL < 10 après l'incision exclut une douleur modérée à sévère en PACU avec une **valeur prédictive négative de 83%**
- Permet d'évaluer la « sensibilité à la douleur »

## Validation of three nociception indices to predict immediate postoperative pain before emergence from general anaesthesia: a prospective double-blind, observational study

Kim C. Koschmieder<sup>1,†</sup>, Sandra Funcke<sup>1,†</sup>, Mahshid Shadloo<sup>1</sup>, Hans O. Pinnschmidt<sup>2</sup>, Gillis Greiwe<sup>1</sup>, Marlene Fischer<sup>1</sup> and Rainer Nitzschke<sup>1,\*</sup>



*British Journal of Anaesthesia, 130 (4): 477–484 (2023)*

Independent variable	Initial model (Nagelkerke's $R^2=0.439$ )		Final model (Nagelkerke's $R^2=0.378$ )	
	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age	0.96 (0.90–1.03)	0.245	—	—
Sex	0.77 (0.14–4.12)	0.759	—	—
BMI	1.05 (0.86–1.29)	0.629	—	—
ASA physical status	4.84 (0.98–23.81)	0.053	4.70 (1.27–17.35)	0.020
Preoperative NRS	1.60 (0.66–3.89)	0.298	—	—
Supplemental regional anaesthesia	0.12 (0.02–0.70)	0.018	0.13 (0.03–0.54)	0.005
Sufentanil dose adjusted to BW and DA ( $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1} 10^3$ )	0.98 (0.51–1.90)	0.957	—	—
Heart Rate (HR)	0.95 (0.86–1.04)	0.258	—	—
Surgical Pleth Index (SPI)	0.98 (0.91–1.06)	0.607	—	—
Pupillary Pain Index (PPI)	1.23 (0.76–2.00)	0.395	—	—
Nociception Level (NOL)	1.07 (1.00–1.14)	0.057	1.06 (1.00–1.12)	0.037

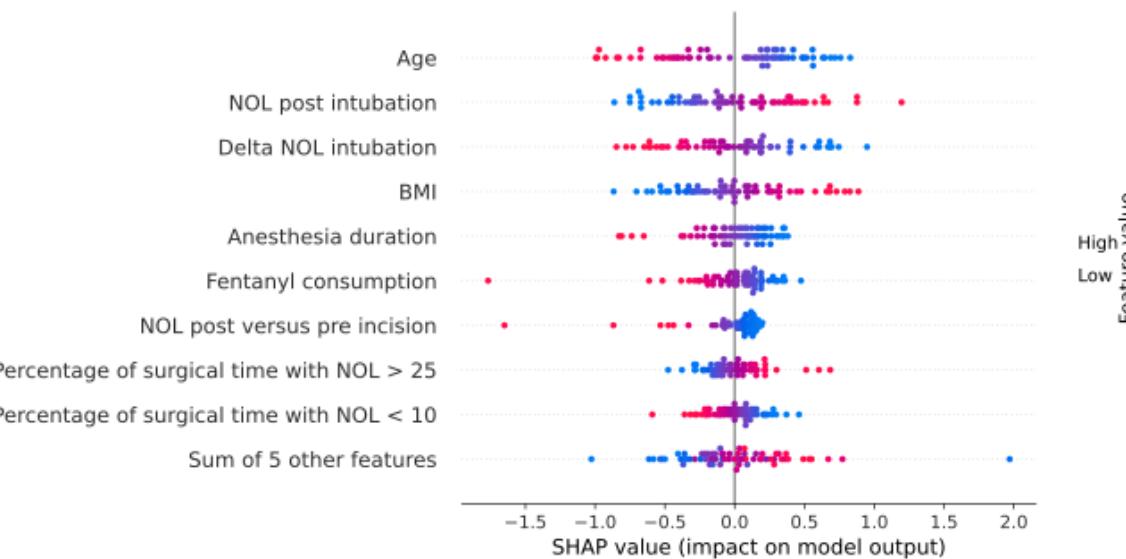
- NOL > à tous les autres moniteurs de nociception
- Douleur postop mieux prédite par un modèle multivarié

## Prediction of acute postoperative pain based on intraoperative nociception level (NOL) index values: the impact of machine learning-based analysis

Louis Morisson<sup>1,2</sup>  · Mathieu Nadeau-Vallée<sup>1,2</sup> · Fabien Espitalier<sup>3</sup> · Pascal Laferrière-Langlois<sup>1,2</sup> · Moulay Idrissi<sup>1</sup> · Nadia Lahrichi<sup>4</sup> · Céline Gélinas<sup>5</sup> · Olivier Verdonck<sup>1,2</sup> · Philippe Richebé<sup>1,2</sup>

Parameter	AUC [95% CI]	p-value
<b>Intubation</b>		
Peak NOL intubation	0.530 [0.381–0.679]	0.349
<b>NOL post intubation</b>	<b>0.647 [0.507–0.787]</b>	<b>0.025</b>
NOL reaction to intubation (post/pre (%))	0.571 [0.426–0.717]	0.826
Delta NOL intubation (Peak–baseline)	0.585 [0.431–0.738]	0.869
AUC NOL intubation ( $\text{min}^{-1}$ )	0.577 [0.433–0.720]	0.156
<b>Incision</b>		
Peak NOL incision	0.572 [0.422–0.722]	0.171
NOL post incision	0.624 [0.483–0.766]	0.05
NOL reaction to incision (post/pre (%))	0.566 [0.411–0.721]	0.191
Delta NOL incision (Peak–baseline)	0.557 [0.402–0.711]	0.227
AUC NOL incision ( $\text{min}^{-1}$ )	0.581 [0.435–0.728]	0.142
<b>Overall surgery</b>		
<b>NOL during surgery</b>	<b>0.664 [0.523–0.805]</b>	<b>0.014</b>
TWA NOL > 25	0.608 [0.464–0.752]	0.075
<b>Surgery time NOL &gt; 25 (%)</b>	<b>0.656 [0.519–0.793]</b>	<b>0.018</b>
<b>TWA NOL &lt; 10</b>	<b>0.650 [0.508–0.791]</b>	<b>0.021</b>
Surgery time NOL < 10 (%)	0.671 [0.531–0.810]	<b>0.01</b>
TWA > 30	0.588 [0.441–0.736]	0.120
TWA > 35	0.575 [0.427–0.724]	0.158
TWA > 40	0.543 [0.391–0.694]	0.287
TWA > 45	0.481 [0.329–0.634]	0.403

Journal of Clinical Monitoring and Computing (2023) 37:337–344



- Algorithme d'intelligence artificielle pour prédire la douleur modérée à sévère en postopératoire
- La douleur postopératoire est mieux prédite quand on tient compte de la « sensibilité à la douleur » mais également de la gestion de l'analgésie pendant la chirurgie