COMMENT APPRECIER LA PROFONDEUR D'UNE ANESTHESIE ?

X. Viviand, S. Arnaud, C. Boisson, C. Martin. Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Nord, 13915, Marseille Cedex 20.

INTRODUCTION

La recherche d'un moyen fiable et aisé pour évaluer la profondeur de l'anesthésie a toujours fait partie des préoccupations des anesthésistes. Les techniques proposées sont nombreuses et deviennent de plus en plus sophistiquées (Tableau I). Cependant, force est de constater que la surveillance clinique demeure la méthode utilisée en routine dans les blocs opératoires. Quels sont les avantages et les inconvénients des autres moyens de monitorage ? Quelle sera leur place dans notre pratique clinique dans les prochaines années ?

1. QU'EST-CE QUE LA PROFONDEUR DE L'ANESTHESIE ?

Pinsker remarquait qu'il pouvait paraître outrecuidant de donner une définition de l'état d'anesthésie générale alors que nous sommes encore loin de connaître les mécanismes intimes de l'action des agents anesthésiques généraux [1]. Cette

modestie demeure d'actualité. Cela explique probablement les controverses de la littérature au sujet de la définition de l'état d'anesthésie générale et de son corrolaire : la profondeur de l'anesthésie [1-6].

Tableau I

Principales méthodes d'évaluation de la profondeur de l'anesthésie

Technique de l'avant-bras isolé
Signes cliniques (score PRST)
Contractilité du sphincter inférieur de l'œsophage
Electromyogramme du muscle frontal
Electroencéphalographie *
analyse spectrale
analyse bispectrale
Potentiels évoqués (auditifs)
Variabilité du rythme cardiaque
Doppler transcrânien
Relations concentrations-effet

(liste non limitative des algorithmes disponibles)*

Selon Woodbridge [6], l'état d'anesthésie générale présente quatre composantes : blocage des afférences sensitives, blocage des efférences motrices, suppression des réflexes, blocage mental. La traduction clinique est l'association d'une perte de conscience et d'une amnésie, d'une analgésie, d'une myorelaxation et d'un blocage des réactions neuro-végétatives. Pour Pinsker [1], trois composantes sont suffisantes : la myorelaxation, la perte de conscience et l'atténuation des réactions neuro-végétatives puisque par définition, une personne inconsciente ne peut ressentir la douleur. De même pour Prys-Roberts [5], la myorelaxation (tout du moins si l'on traduit cet état par l'administration de curares) ne fait pas partie stricto sensu de la définition de l'état d'anesthésie générale. Les controverses existent également au sujet de la définition de la profondeur de l'anesthésie. Classiquement, il est admis que les changements de niveau d'anesthésie sont progressifs et continus. Certains auteurs remettent en question cette notion. Griffiths [7] définit quatre paliers ou stades d'anesthésie :

1. conscience avec mémorisation explicite,
2. conscience sans mémorisation explicite,
3. perte de conscience sans mémorisation explicite mais avec une mémorisation implicite,
4. inconscience, absence de toute mémorisation.

Rappelons que l'on nomme mémorisation explicite tout rappel spontané sans aide extérieure, d'un événement peranesthésique. L'étude de la mémorisation implicite nécessite l'utilisation de tests indirects (hypnose par exemple) [8]. A

l'extrême limite, selon Prys-Roberts [5], l'état d'anesthésie générale est un phénomène binaire, de type « tout ou rien ». Ainsi est soulignée la relation étroite entre anesthésie générale et phénomènes cognitifs.

Cependant, si l'on désire demeurer pragmatique, on peut adhérer à la proposition de Kissin [4]. L'anesthésie générale peut être considérée comme l'ensemble des moyens pharmacologiques mis en œuvre pour :

- éviter les effets indésirables psychiques et somatiques du traumatisme chirurgical
- créer des conditions favorables au geste chirurgical. L'association de plusieurs agents anesthésiques (anesthésie « balancée » ou mieux équilibrée) et l'administration de produits appartenant à d'autres classes thérapeutiques (par exemple agents cardio-vasculaires) sont justifiées pour répondre à ces exigences essentielles et minimiser les effets délétères de l'anesthésie générale. Ainsi la notion de profondeur de l'anesthésie s'efface au profit du concept d'anesthésie adéquate.

En résumé, le concept de « profondeur de l'anesthésie » recouvre diverses notions, parfois contradictoires. Les méthodes proposées explorent généralement qu'un seul aspect de la question, ce qui explique d'une part le nombre et la variété des paramètres recueillis, d'autre part leur faible pertinence clinique.

2. POURQUOI MONITORER LA PROFONDEUR DE L'ANESTHESIE ?

On peut schématiquement distinguer trois raisons. Le but fondamental demeure identique depuis 150 ans : « The point requiring most skill and care in the administration of anesthetics… is to determine when it has been carried far enough » (John Snow in [9]), c'est-à-dire éviter un surdosage. En effet, les agents anesthésiques demeurent des produits à marge thérapeutique étroite et l'on est en droit de penser qu'il est de bonne pratique clinique d'administrer les doses minimales nécessaires. Il s'ensuit probablement une diminution des effets secondaires, des délais de réveil et des durées de séjour en salle de surveillance postinterventionnelle. Ceci est particulièrement recherché dans le cadre de la pratique ambulatoire. Le deuxième but du monitorage de la profondeur de l'anesthésie est de prédire un risque de survenue d'un «réveil» peropératoire (modification hémodynamique, mouvement, mémorisation). La mémorisation d'événements peropératoires, sans sensation de douleur, a une incidence estimée de 0,2 à 0,4 %. Cependant, dans 0,01 % des cas, le patient se souvient d'avoir souffert [10]. Des conséquences cliniques sont possibles : troubles du sommeil, rêves et cauchemars, anxiété et dépression [11]. Enfin, les conséquences légales ne sont pas négligeables puisque cela représente près de 10 % des plaintes dans le monde anglo-saxon [12]. Enfin, mais cela demeure expérimental et éloigné de la pratique clinique, ce monitorage est la base d'une administration en boucle fermée des agents anesthésiques [13].

Selon Thornton [9], un indice de profondeur de l'anesthésie doit remplir trois critères fondamentaux :

1. Les modifications observées doivent être corrélées à la concentration des agents anesthésiques, et ceci de façon identique quels que soient l'agent ou les associations utilisés.
2. L'indice doit être sensible aux variations d'intensité du stimulus anesthésique ou chirurgical.
3. L'indice doit pouvoir dépister la perte et le retour de la conscience ainsi que le risque de mémorisation.

Ce monitorage doit être également continu, de mise en œuvre aisée et d'un coût raisonnable. La performance de ces différents indices peut être évaluées par diverses méthodes statistiques [14]. Les techniques obsolètes (contractilité du sphincter inférieur de l'œsophage, électromyographie du muscle facial) ou du domaine de la recherche (variabilité du rythme cardiaque, doppler transcrânien [15]) ne seront pas envisagées dans cette présentation.

3. LES METHODES CLINIQUES

3.1. TECHNIQUE DE L'AVANT-BRAS ISOLE

Cette technique a été développée par Tunstall pour l'étude des risques de mémorisation pendant l'anesthésie pour césarienne [16]. Cette méthode demeure la technique de référence pour juger de l'état de conscience peranesthésique en cas d'administration de curares. Cette technique nécessite la pose d'un garrot artériel au niveau du membre supérieur avant l'injection du myorelaxant. Elle permet ainsi l'observation des réponses motrices spontanées et à la commande verbale. Elle a été améliorée par Russel pour des interventions de longue durée [17]. Les principaux inconvénients sont le risque d'ischémie du membre et l'interférence des mouvements avec l'acte chirurgical. L'existence d'une réponse, même à la commande, ne signifie pas obligatoirement un risque de mémorisation postopératoire. Inversement, une absence de réponse peut s'observer malgré une conservation de la conscience. L'observation de mouvements peropératoires, dans le cadre d'une anesthésie sans utilisation de curare, est l'équivalent de la technique de l'avant-bras isolé et présente les mêmes avantages et inconvénients.

3.2. LES SIGNES HEMODYNAMIQUES ET NEURO-VEGETATIFS

La première échelle décrite est celle de Guédel. Son but était de permettre l'administration d'éther par des « non-anesthésistes », c'est-à-dire d'éviter un surdosage et un risque vital. Cette méthode, fondée en particulier sur les réflexes pupillaires et les mouvements ventilatoires, a été rendue caduque par l'introduction des curares dans les années quarante.

Pour pallier ce défaut, Evans [18] a développé le score PRST (« pressure, rate, sweating, tears ») qui associe signes objectifs et subjectifs. Il est

indépendant du degré de myorelaxation (Tableau II). Chaque élément composant le score a une valeur comprise entre 0 et 2. Le but de ce score est de guider les réinjections d'agents anesthésiques pour maintenir un score global entre 2 et 4. Ses principales limites proviennent du fait que les agents de l'anesthésie, les pathologies sous-jacentes (trouble de la compliance diastolique du ventricule gauche, dysautonomie diabétique), ou les traitements (bêta-bloquants…) rendent aléatoire la relation entre l'intensité du retentissement hémomynamique et l'effet pharmaco-dynamique cérébral. Ceci est particulièrement démonstratif lors des modifications brutales de l'intensité du stimulus peropératoire (intubation, incision cutanée, modification du degré de la stimulation chirurgicale). Ainsi par exemple la pression artérielle est peu prédictive de la survenue de mouvements lors de l'intubation trachéale [19]. En revanche lors des phases de stabilité de l'intensité du stimulus chirurgical, ces signes vitaux sont plus performants. Associés à d'autres paramètres (âge, sexe, type de ventilation, phase de l'intervention…), et à une modélisation probabilistique (logique floue), ils apparaissent alors comme des éléments permettant de guider efficacement la profondeur de l'anesthésie [20]. Enfin ces signes peuvent être le témoin de complications de l'anesthésie ou de la chirurgie (hypoxie, hypercapnie, hypovolémie…) et devant toute variation inopinée d'un de ces paramètres, il est nécessaire de vérifier l'absence de survenue d'un tel événement critique peropératoire.

Tableau II

Le score PRST (d'après Evans [18]).
Contrôle = valeur basale avant l'induction anesthésique.

Paramètre	Valeur	Points
Pression artérielle systolique (mmHg)	< contrôle + 15 < contrôle + 30 > contrôle + 30	0 1 2
Fréquence cardiaque (batt/min)	< contrôle + 15 < contrôle + 30 > contrôle + 30	0 1 2
Sueur	absente moiteur au toucher gouttes de sueur	0 1 2
Larmes	humidité normale humidité excessive écoulement larmes, paupières closes	0 1 2

4. TECHNIQUES NEUROPHYSIOLOGIQUES

Ce sont actuellement les techniques aux perspectives les plus brillantes puisque leur principal avantage est de recueillir un signal témoignant des effets directs des agents anesthésiques sur les structures anatomiques cibles.

Elles ont cependant en commun plusieurs inconvénients :

- ce sont des techniques complexes dans leur mise en œuvre et dans le recueil de signaux de qualité (interférences électromagnétiques),
- des facteurs autres que les agents de l'anesthésie modifient le signal (hypoxie, hypercapnie, ischémie cérébrale, hypothermie…),
- leur coût élevé est un frein à une plus large diffusion.

4.1. ELECTROENCEPHALOGRAPHIE

4.1.1. PRINCIPES TECHNIQUES

La complexité d'interprétation en temps réel du tracé brut et le volume de papier nécessaire ont conduit à une reconnaissance automatique des ondes et à une représentation graphique plus adaptée à un contexte de surveillance continue. La reconnaissance de forme permet, à partir d'un tracé brut, de déterminer par périodes de temps, appelées époques (« epoch », durant 4 à 10 secondes), le nombre d'ondes observées, leurs fréquences et leurs amplitudes (passage du domaine temporel au domaine fréquentiel). Les algorithmes utilisés, après numérisation du signal, sont le plus souvent une transformation de Fourier rapide (Fast Fourier Transform ou FFT) ou une reconnaissance « à la volée » onde par onde (analyse apériodique, Lifescan®). Les ondes sont divisées en quatre bandes de fréquence : delta (0,5 à 3 Hz), théta (3 à 7 Hz), alpha (7 à 13 Hz) et bêta (13 à 30 Hz). Le rythme alpha est le rythme normal du sujet adulte éveillé et au repos. Pour chaque époque, un spectre de fréquence peut être tracé avec la fréquence en abscisse et l'amplitude en ordonnée. Des paramètres statistiques descriptifs sont alors calculés dans le but de réduire la complexité du signal à un index (fréquence médiane, fréquence seuil 95 % ou « spectral edge », puissance totale, rapport de bandes de fréquence…). L'évolution des spectres de fréquence et des paramètres statistiques peut être représentée sous forme de courbes de tendance.

Le caractère intrinsèquement aléatoire (« stochastique ») et non linéaire de l’EEG invalide en partie l'analyse par transformation de Fourier. L'analyse bispectrale de l'EEG a pour but de pallier cet inconvénient. Cette technique de traitement du signal EEG permet de prendre en compte les décalages de phase entre les différentes ondes, donc de dépister une éventuelle relation entre elles. On établit pour chaque couple d'ondes son degré de bicohérence qui varie de 0 % (aucune relation de phase entre les deux ondes) à 100 % (les deux ondes ont généré une onde harmonique). En associant ces paramètres à l'analyse classique spectrale, et grâce à une analyse statistique multivariée, un indice dit BIS (sans dimension et variant de 0 à 100) est créé [21].

4.1.2. RESULTATS CLINIQUES

L'effet EEG des anesthésiques généraux dépend en partie de l'agent étudié. Schématiquement, pour les agents halogénés et les morphiniques, on observe un ralentissement du rythme et une augmentation de l'amplitude des ondes. Cela se traduit par un décalage vers la gauche des fréquences seuils 50 % et 95 %. En revanche, les hypnotiques, comme le propofol et le midazolam, se signalent par une augmentation de l'activité dans les bandes alpha et bêta, tout du moins à faible concentration. Au fur et à mesure de l'augmentation des doses, des périodes de silence électrique (« burst-suppression ») peuvent apparaître avec au maximum un tracé isoélectrique. L'évolution du BIS est caractérisée par une diminution progressive en fonction des concentrations de l'agent anesthésique utilisé, qu'il soit intraveineux ou par inhalation (Tableau III).

Tableau III

Corrélation entre valeur de l'indice bispectral (BIS) et profondeur de l'anesthésie (d'après Aspect Medical).

BIS	PROFONDEUR ANESTHESIE	SITUATIONS CLINIQUES
100	*REVEIL* Sédation ↓ Perte de conscience	• Patient réveillé, au repos • Sédation (ALR…) • Réponse à une stimulation importante peropératoire • Réveil immédiat (ouverture yeux)
70	*EFFET HYPNOTIQUE LEGER* Faible probabilité de mémorisation	• Actes de courte durée nécessitant une anesthésie légère
60	*EFFET HYPNOTIQUE MODERE*	• Valeur habituelle pour l'entretien d'une anesthésie générale standard
40	*EFFET HYPNOTIQUE PROFOND*	• Anesthésie analgésie • Chirurgie nécessitant une profondeur d'anesthésie profonde • Coma barbiturique • Hypothermie
0	*EEG ISOELECTRIQUE*	

La fréquence seuil est corrélée aux concentrations de l'agent anesthésique [22, 23]. Elle est capable de prédire l'importance de la variation de la pression artérielle après laryngoscopie [24]. Elle s'avère en revanche décevante dans la prédiction des mouvements lors de l'incision cutanée [25] ou lors de la phase de réveil en fin d'anesthésie [26].

L'indice bispectral semble plus performant dans les mêmes situations cliniques [19, 27, 28] et en particulier dans le cadre des techniques de sédation [29]. Il existe également une corrélation entre le BIS et les concentrations sanguines de propofol [28]. Cependant, l'amplitude des variations de l'indice bispectral dépends de l'agent et des associations utilisées. Le BIS évalue principalement l'intensité de l'effet hypnotique. Il est fondamental de rappeler que l'effet hypnotique est fonction également de la qualité de l'analgésie concomitante.

4.2. POTENTIELS EVOQUES (PE)

4.2.1. PRINCIPES TECHNIQUES

Les PE sont constitués par des suites d'ondes positives et négatives traduisant les variations de potentiel recueillies en regard de certaines structures du système nerveux en réponse à une stimulation. L'attrait de cette technique réside dans le caractère provoqué de la réponse du SNC à une stimulation contrôlée. Leur principal inconvénient est la difficulté d'acquisition du signal. Cela nécessite d'éliminer tous les autres signaux parasites, en particulier ceux de l'EEG et de l'activité musculaire. Par la suite, il est nécessaire d'enregistrer plusieurs centaines de stimulations (500 à 1000) et de les moyenner pour obtenir un signal adéquat d'où des résultats différés de plusieurs minutes. Ce délai peut être raccourci à près d'une minute en utilisant des techniques de moyenne mobile. Les paramètres étudiés sont la latence et l'amplitude des ondes. Le monitorage de la profondeur de l'anesthésie utilise de façon pratiquement exclusive les potentiels évoqués auditifs (PEA). On distingue trois types de PEA : ceux de courte latence (< 10 ms) (brain steam auditory evoked potential ou BAEP), ceux de latence moyenne (entre 10 et 100 ms) (MLAEP), enfin ceux de latence tardive (> 100 ms) (LLAEP). Les MLAEP explorent le cortex auditif primaire et sont particulièrement intéressants pour évaluer l'effet des agents anesthésiques et les risques de mémorisation peropératoire.

4.2.2. RESULTATS CLINIQUES

Les PEA s'avèrent remarquables par le fait que des variations similaires sont observées lors de l'administration d'agents halogénés, d'étomidate ou de propofol. Ces modifications consistent principalement en une augmentation de la latence et une diminution de l'amplitude des ondes Pa et Nb [9]. Ces changements sont proportionnels à la concentration des agents utilisés et la stimulation chirurgicale inverse ces modifications. En revanche les benzodiazépines, le protoxyde d'azote et les morphiniques ne sont responsables que de modifications très modérées [30]. Les PEA provoqués par une stimulation à haute fréquence (40 Hz) ou ceux de longue latence (P300) permettraient de monitorer plus spécifiquement les risques de

mémorisation [31, 32]. A partir des modifications observées des PEA, il est possible de créer un indice de profondeur de l'anesthésie [33].

5. COURBES CONCENTRATION-PROFONDEUR DE L'ANESTHESIE

Les résultats cliniques encourageants précédemment décrits ont été le plus souvent obtenus à la suite de l'administration d'un seul agent anesthésique. Cependant la technique d'anesthésie balancée nécessite l'administration de plusieurs agents anesthésiques, donc de tenir compte de leurs interactions pharmacodynamiques. Des études récentes ont permis d'établir ces relations concentration-effet pharmacodynamique lors de l'administration simultanée de deux agents anesthésiques [34, 35]. On constate que cette relation est de forme parabolique, et que l'adjonction d'un morphinique diminue très fortement les concentrations d'hypnotique (CE 50 %) ou d'halogénées (MAC). Il existe pour un même effet pharmacodynamique une infinité de combinaisons équipotentes de concentrations (Figure 1).

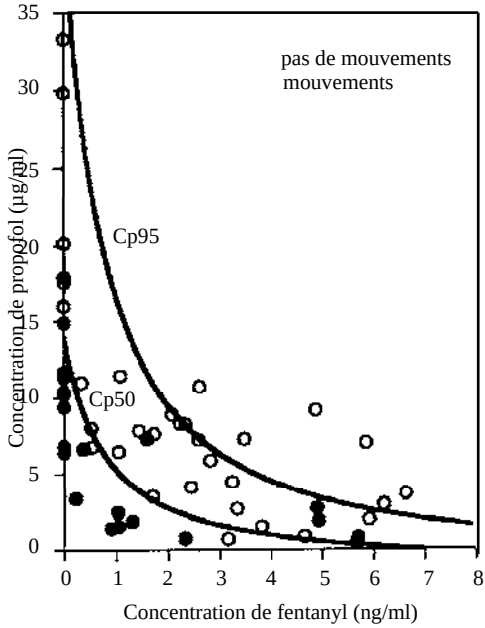

Figure 1

Relation concentration-effet pharmacodynamique [35]. Les courbes affichées correspondent aux concentrations de propofol (P) et de fentanyl (F) nécessaires à l'obtention d'une absence de mouvement lors de l'incision cutanée chez 50 % et 95 % des patients (CE50 % et CE95 %). Les 3 combinaisons suivantes sont équivalentes sur un plan pharmacodynamique : P:15 µg/ml + F:0 ng/ml ; P:0 µg/ml + F:6 ng/ml ; P:3 µg/ml + F:2 ng/ml. La dernière combinaison est optimale sur le plan pharmacocinétique.

Cependant, si l'on prend en compte des considérations pharmacocinétiques (et plus particulièrement la notion de demi-temps contextuel), certaines combinaisons s'avèrent optimales pour un objectif thérapeutique donné (par exemple un réveil rapide) [36]. L'application clinique de ces principes nécessite donc la possibilité de contrôler les concentrations des divers agents anesthésiques. C'est actuellement possible pour les agents halogénés et en cours d'application pour les agents intraveineux [37]. Le principal écueil de ces types d'administration est l'existence d'une variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. L'adjonction d'un monitorage de la profondeur de l'anesthésie permettrait de dépister rapidement les patients divergents, de corriger la consigne de concentration, voire de recalculer par méthode Bayésienne les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques individuels du patient.

CONCLUSION

Les dix dernières années ont permis un éclaircissement des idées sur les concepts d'anesthésie générale et de profondeur de l'anesthésie. La relation entre état d'anesthésie générale et phénomènes cognitifs a été reconnue. La méthode d'évaluation demeure essentiellement clinique. Elle conserve un grand intérêt en l'absence d'administration de curare (mouvements) et en cas de niveau de stimulation chirurgicale stable. Le principal avantage de la surveillance clinique est de pouvoir anticiper les différents temps opératoires. L’analyse bispectrale est à l’heure actuelle la technique électrophysiologique la plus fiable et dont la mise en œuvre est possible en pratique clinique. Le coût de ces techniques risque cependant d'être un frein à leur diffusion. L'association à la surveillance clinique des techniques d'administration à objectif de concentration et du monitorage neurophysiologique devrait permettre d’administrer plus facilement une anesthésie adéquate.

RESUME

La recherche d’un moyen fiable et aisé d'évaluer la profondeur de l'anesthésie a toujours fait partie des préoccupations des anesthésistes. Cependant la définition de l'anesthésie générale et de la profondeur de l'anesthésie demeure l'object de controverses. L'absence de mémorisation explicite en est la pierre angulaire. D'autres critères sont cependant nécessaires pour répondre aux exigences essentielles d'un état d'anesthésie adéquat : analgésie, myorelaxation et protection neuro-végétative. Les techniques de monitorage de la profondeur de l'anesthésie sont nombreuses et deviennent de plus en plus sophistiquées. Les signes cliniques

bien qu'ils demeurent les plus utilisés, sont fréquemment pris en défaut, en particulier lors de l'administration de curares. Les techniques neurophysiologiques telles que l'EEG (et en particulier l'analyse bispectrale) et les potentiels évoqués auditifs sont appelées à se développer et à compléter les signes cliniques de surveillance. Elles permettront, associées à des méthodes d'administration des agents anesthésiques fondées sur le contrôle des concentrations, d'assurer plus facilement aux patients un état d'anesthésie adéquat.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Pinsker MC. Anesthesia : a pragmatic construct. Anesth Analg 1986;65:819-820

[2] Newton D. Depth of anaesthesia. Anaesthesia 1993;48:367-368

[3] Plourde G. Depth of anaesthesia. Can J Anaesth 1991;38:270-274

[4] Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion ? Anesth Analg 1993;76:215-218

[5] Prys-Roberts C. Anaesthesia: a practical or impractical construct ? Br J Anaesth 1987;59:1341-1345

[6] Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anaesthesia. Anesthesiology 1957;536-550

[7] Griffiths D, Jones JG. Awareness and memory in anaesthetized patients. Br J Anaesth 1990;65:603-606

[8] Andrade J, Baddeley A. Human memory and anesthesia. Int Anesthesiol Clin 1993;31(4):39-51

[9] Thornton C, Jones JG. Evaluating depth of anesthesia: review of methods. Int Anesthesiol Clin 1993;31(4):53-88

[10] Jones JG. Memory of intraoperative events. BMJ 1994;309:967-968

[11] Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Anesthesiology 1993;79:454-464

[12] Aitkenhead AR. The pattern of litigation against anaesthetists. Br J Anaesth 1994;73:10-21

[13] Schwilden H, Stoeckel H, Schüttler J. Close-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. Br J Anaesth 1989;62:290-296

[14] Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. Anesthesiology 1996;84:38-51

[15] Von Knobelsderff G, Kusagaha H, Werner C, Kochs G. Schulte am esch J. The effects of surgical stimulation intracranial hemoduynamics. J Neurosurg Anesthesiol 1996;8:9-14

[16] Tunstall ME. Detectiong wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. Br Med J 1977;1(6072):1321

[17] Russel IF. Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated arm movements as guide of depth of anaesthesia. In: Jones JG, ed. Depth of anaesthesia. Londres: Baillère, 1989:511-532

[18] Evans JM. Clinical signs and autonomic responses. In: Rosen M, Lunn JN, eds. Consciousness awareness and pain in general anaesthesia. Londres: Butterworths, 1987:18-33

[19] Vernon JM, Lang E, Sebl PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. Anesth Analg 1995;80:780-785

[20] Greenhow SG, Linkens DA, Asbury AJ. Pilot study of an expert system adviser for controlling general anaesthesia. Br J Anaesth 1993;71:359-365

[21] Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the EEG. J Clin Monit 1994;10:392-404

[22] Hudson RJ, Stanski DR, Saidman LJ, Meath E. A model for studying depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental. Anesthesiology 1983;59:301-308

[23] Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantification of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. Anesthesiology 1985;62:234-241
[24] Rampil IJ, Matteo RS. Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. Anesthesiology 1987;67:139-142
[25] Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI, Bennett HL. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. Anesthesiology 1994;81:103-409
[26] Traast HS, Kalkman CJ. Electroencephalographic characteristics of emergence from propofol/sufentanil total intravenous anesthesia. Anesth Analg 1995;81:366-371
[27] Flaishon R, Sebel PS, Sigl J. Detection of consciousness following thiopental: isolated forearm and bispectral EEG (BIS). Anesthesiology 1995;83(3A):A515
[28] Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GNC. Relationship between calcultated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory potential index. Br J Anaesth 1997;78:180-184
[29] Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalograhic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. Anesth Analg 1997;84:185-189
[30] Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials and cognitive function during general anesthesia. Int Anesthesiol Clin 1993;31(4):89-106
[31] Plourde G. Clinical use of the 40-Hz auditory steady state response. Int Anesthesiol Clin 1993;31(4):107-120.
[32] Jessop J, Griffiths DE, Furness P, Jones JG, Sapsford DJ, Breckon DA. Changes in amplitude and latency of the P300 component of the auditory evoked potential with sedative and anaesthetic concentrations of nitrous oxide. Br J Anaesth 1991;67:524-531
[33] Thornton C, Creagh-Barry P, Jordan C, Newton DEF. Anaesthetic depth and auditory evoked potentials. Acta Anaesthesiol Scand 1993;37(S100):105-108
[34] Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. Anesthesiology 1994;81:820-828
[35] McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Glass PSA. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. Anesthesiology 1993;78:864-869
[36] Stanski DR, Shafer SL. Quantifying anesthetic drug interaction. Anesthesiology 1995;83:1-5
[37] Viviand X, Guidon-Attali C, Granthil C, Martin C, François G. Anesthésie intraveineuse assistée par ordinateur : intérêt, méthode et application. Ann F Anesth Réanim 1993;12:38-47