

NOUVEAUTÉS EN ANESTHÉSIE : « TRIPLE LOW » : IMPORTANT OU FUTILE ?

Dan Longrois (1,2,4) Jean Guglielminotti (1,3,4)

(1) Département d'Anesthésie-Réanimation. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18 ; E-mail : dan.longrois@bch.aphp.fr

(2) Unité Inserm U698 ; (3) Unité Inserm UMR 738, (4) Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France

INTRODUCTION

Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie reste un défi pour les anesthésistes. L'adoption, de plus en plus répandue du monitoring fondé sur l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) cortical, encouragé par plusieurs recommandations émanant des sociétés savantes nationales dont la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [1] (www.sfar.org/_docs/articles/RFEProfondeurAnesthesie.pdf), a permis l'accumulation d'une expérience clinique et la création de bases de données qui incluent de nombreux patients.

Dès que l'expérience clinique autour du monitoring de l'EEG cortical pour la surveillance de la profondeur de l'anesthésie s'est accumulée, au-delà du surcroît d'informations fournies par le monitoring, les cliniciens se sont posés le problème du bénéfice clinique lié à son utilisation en routine. Plusieurs domaines ont été explorés. Historiquement c'était d'abord :

- La prévention du surdosage anesthésique estimé par la diminution des doses cumulées d'hypnotiques.
- La prévention du sous-dosage anesthésique, estimé par la diminution de l'incidence de la mémorisation explicite peranesthésique.
- L'analyse de la relation entre le surdosage anesthésique estimé par des valeurs basses de d'index bispectral (BIS) et la mortalité à distance. C'est dans ce dernier contexte, qu'une étude publiée en juin 2012 [2], a mis en évidence une relation statistiquement significative entre d'un côté trois variables (des valeurs basses de BIS et de pression artérielle ainsi que des concentrations télé expiratoires faibles d'halogénés soit le Triple Low) et de l'autre un risque accru de mortalité à distance.

L'objectif de ce texte est d'expliquer la démarche, l'intérêt et les limites des résultats de l'article « Triple Low ».

1. HISTORIQUE CONCERNANT L'UTILISATION DU MONITORAGE DE L'EEG CORTICAL POUR LA DÉTECTION ET LA CORRECTION DU SURDOSAGE ANESTHÉSIQUE

Plusieurs études ont prouvé que l'utilisation du monitoring de l'EEG cortical s'accompagnait d'une diminution des doses cumulées d'hypnotiques (propofol, sévoflurane, desflurane) d'environ 30 %. Une méta-analyse portant sur l'anesthésie pour chirurgie ambulatoire a confirmé le fait que l'utilisation du monitoring BIS s'accompagne d'une diminution de 20 % des doses cumulées d'hypnotiques [3]. La diminution des doses cumulatives était accompagnée d'une diminution des durées de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle et d'une diminution de l'incidence des nausées/vomissements postopératoires (NVPO) [3]. Une méta-analyse publiée en 2007 a confirmé l'ensemble des résultats énumérés plus haut pour le moniteur BIS [4]. L'ensemble de ces résultats suggère que l'utilisation du BIS permet de diminuer le surdosage anesthésique. Néanmoins, l'impact clinique de la diminution des doses cumulées des hypnotiques est modeste (voire absent), à l'exception possible de la diminution de l'incidence des nausées et vomissements postopératoires. Une étude publiée en 2012, a montré, sur un faible nombre de patients de plus de 60 ans que l'utilisation du BIS s'accompagnait d'une diminution de 40 % des doses cumulées d'isoflurane [5].

Il est important de mentionner que plusieurs autres études qui ont suivi n'ont pas confirmé le fait que l'utilisation des moniteurs de profondeur de l'anesthésie permettait de diminuer les doses cumulées d'hypnotiques. Ainsi, une étude qui a randomisé les médecins anesthésistes pour l'utilisation ou la non-utilisation du monitoring BIS (1580 patients hospitalisés dont 749 qui ont bénéficié du monitoring BIS), n'a pas retrouvé de diminution des doses cumulées d'hypnotiques en relation avec l'utilisation du monitoring BIS [6], à l'exception d'une diminution statistiquement significative ($p = 0,04$) mais cliniquement discutable (4,7 % de diminution) ; l'étude n'a pas retrouvé non plus de différence significative entre les deux groupes pour ce qui concerne la durée de séjour en SSPI [6]. Les explications proposées par les auteurs concernant l'absence de diminution des doses cumulées d'hypnotiques sont les suivantes :

- Les valeurs de BIS des patients monitorés étaient probablement trop basses (47 de valeur médiane) et il n'y avait pas eu de monitoring caché du BIS dans le groupe contrôle (en fait, l'utilisation du monitoring BIS n'étant pas fondée sur un algorithme de titration formalisé ne s'était pas accompagnée d'une diminution du surdosage anesthésique).
- Les anesthésistes qui avaient pris en charge le groupe de patients monitorés par le BIS n'étaient pas motivés pour la titration de l'anesthésie car les patients étaient hospitalisés (et non en ambulatoire).
- Les 69 médecins anesthésistes qui avaient été randomisés pour utiliser ou non le monitoring BIS représentaient un groupe hétérogène avec des pratiques trop diverses [6].

Un essai multicentrique européen a comparé les concentrations téléexpiratoires de desflurane (associé au rémifentanyl) entre un groupe de patients monitorés par le BIS ou le monitoring fondé sur les potentiels évoqués auditifs

(moniteur AAI) et un groupe de patients sans monitoring instrumental [7]. Un algorithme de titration avait été défini pour maintenir les valeurs de BIS à 50 et les valeurs de AAI à 30 et d'ajuster les doses de desflurane et de rémifentanil. De surcroît, les patients du groupe dont l'anesthésie était menée sans connaître les valeurs du BIS ou de AAI avaient bénéficié du monitoring par les deux moniteurs (les informations des moniteurs n'étaient pas visibles par les médecins anesthésistes). L'utilisation des deux moniteurs ne s'accompagnait pas d'une diminution des concentrations de desflurane ni d'une diminution des délais de récupération [7]. Ces résultats remettent en cause les effets du monitoring par le BIS/AAI sur la diminution des doses cumulatives des hypnotiques. Les raisons des discordances entre les études anciennes citées plus haut et faisant partie des méta-analyses et les études plus récentes sont probablement complexes. Une explication plausible est que lorsque le monitoring BIS/AAI/SE-RE est adopté par un groupe de médecins anesthésistes qui l'utilisent régulièrement, il se produit un biais d'apprentissage qui modifie la gestion de l'anesthésie dans le sens d'une diminution des concentrations et des doses cumulées d'hypnotiques même lorsque le monitoring EEG n'est pas utilisé pour un patient donné. Enfin, une étude publiée en 2012, incluant près de 20000 patients n'a pas montré un bénéfice du BIS en termes de diminution des durées de séjour en SSPI, ni d'incidence des nausées/vomissements postopératoires, tout en montrant une diminution significative ($P < 0,001$) par un facteur 5 de l'incidence des épisodes de mémorisation explicite confirmées ou possibles [8]. Enfin, une autre étude publiée en 2013, ne montrait pas un effet statistiquement significatif de l'utilisation du BIS sur la récupération postopératoire [9].

Les résultats des études qui ont montré que l'utilisation du monitoring BIS permettait de diminuer les doses cumulatives d'agents hypnotiques suggèrent que dans la pratique anesthésique quotidienne, beaucoup de patients subissent un surdosage anesthésique. Les conséquences les plus visibles de ce surdosage sont le retard de réveil avec ses corrélats (durée accrue de séjour en SSPI) et éventuellement l'hypotension artérielle. L'utilisation des médicaments de durée d'action courte comme le propofol ou le rémifentanil permettent d'éviter les retards de réveil mais leur effet hypotensif pourrait persister à cause de leurs effets pharmacodynamiques.

2. RELATION ENTRE UNE ANESTHÉSIE TROP « PROFONDE » ET LE RISQUE DE MORTALITÉ À DISTANCE DE L'ANESTHÉSIE

En 2005, Monk et al. ont publié les résultats d'une étude rétrospective qui a analysé les causes de mortalité à un an après une anesthésie générale, sur un collectif de 1064 patients [10]. La mortalité à un an était de 5,5 % dans l'ensemble du collectif et de 10,3 % pour les patients âgés de plus de 65 ans au moment de l'acte anesthésique [10] ; plus de la moitié des décès étaient en relation avec un cancer. En analyse multivariée les auteurs ont montré que trois facteurs étaient significativement associés à une augmentation du risque de mortalité à un an :

- Un score de comorbidités préopératoires (Odds Ratio ou OR : 16).
- Chaque minute de pression artérielle systolique en dessous de 80 mmHg (OR : 1,03).
- Chaque heure passée en dessous d'une valeur du BIS à 45 (OR : 1,24) [10].

Ces résultats nécessitent plusieurs commentaires. L'association statistique n'est pas une preuve de relation de cause à effet et il est impossible, dans une étude rétrospective, d'incriminer l'anesthésie comme cause de la mortalité à un an. Le fait que l'hypotension artérielle et le surdosage anesthésique (estimé par les valeurs de BIS < 45) soient des facteurs indépendants (analyse multivariée) du risque accru de mortalité à un an suggère qu'il est probablement utile d'inclure dans les algorithmes de titration anesthésique à la fois les informations fournies par le monitoring hémodynamique et celles fournies par le monitoring de la profondeur de l'anesthésie. Cette étude devrait être interprétée comme la première à attirer l'attention sur les effets potentiellement néfastes à long terme du surdosage anesthésique.

L'article de Monk et al. [10] a initié un débat entre les « enthousiastes » (qui avaient de facto transformé la relation statistique entre surdosage anesthésique et mortalité en relation causale et formulé des explications mécanistiques sur un effet potentiellement immunodépresseur des médicaments anesthésiques [11]) et les « sceptiques » (qui ont souligné le caractère rétrospectif de l'étude et ont rappelé que relation statistique ne veut pas dire relation causale [12, 13]). En même temps, l'attention des experts était attirée par les résultats d'une étude présentée au Congrès 2003 de l'American Society of Anesthesiologists par une équipe dirigée par Rolf Sandin au Karolinska Institute à Stockholm. Cette étude a été publiée dans *Anesthesia Analgesia* en 2009 par Lindholm et al. [14]. Les auteurs avaient analysé de manière rétrospective 4087 dossiers d'anesthésie des patients monitorés avec le moniteur BIS® (A2000®, version 3.4). La mortalité de ces patients était de 4,3 % à un an et de 6,5 % à deux ans soit 26 patients ; parmi eux 190 (71 %) étaient décédés dans les suites d'un cancer. Dans l'analyse statistique initiale, Lindholm et al. [14] ont étudié, comme Monk et al. [10], la relation entre la mortalité à 1 et 2 ans (variable dépendante) et plusieurs caractéristiques des patients, de l'anesthésie et des procédures chirurgicales. Comme Monk et al. [10], ils ont retrouvé une association statistiquement significative entre le surdosage anesthésique (BIS < 45) et la mortalité à 1 an (OR : 1,13 ; IC 95 % : 1,01-1,27) et à 2 ans (OR : 1,18 ; IC 95 % : 1,08-1,29). D'autres facteurs prédictifs de mortalité à 2 ans étaient la classe ASA, le sexe féminin, la chirurgie intra-abdominale, l'âge avancé et un index de masse corporelle bas [14]. Dans une deuxième analyse statistique Lindholm et al. [14] ont inséré la pathologie chirurgicale comme covariable (M0 : pas de cancer, M1 : cancer avec bon pronostic, M2 : cancer avec mauvais pronostic). Un cancer de mauvais pronostic était retrouvé comme un facteur indépendant de mortalité à 2 ans (OR 9,3 ; IC 95 % : 6,6-13,1) ; ces patients représentaient 9 % de la cohorte mais 55 % de ceux qui étaient décédés. Il faut souligner que l'insertion de la pathologie chirurgicale comme covariable du modèle statistique faisait disparaître la significativité statistique de l'association entre surdosage anesthésique (BIS < 45) et la mortalité (à l'exception de la relation entre mortalité à 2 ans et seulement dans le groupe des patients M2). Les auteurs concluaient que la durée cumulée de valeurs basses de BIS était associée statistiquement à la mortalité à long terme mais que cette association était de faible valeur clinique ; l'association statistique était modulée par les covariables insérées dans le modèle d'analyse multivariée. Une relation causale entre le surdosage anesthésique et la mortalité à long terme ne pouvait être mise en évidence que par une étude prospective, randomisée.

En 2010, plusieurs autres études ont été publiées avec un design comparable. Kertai et al. ont analysé 460 patients qui avaient bénéficié d'une chirurgie

cardiaque [15] dans une sous-étude de l'étude B-Unaware [16]. Ces auteurs ont également démontré une relation statistiquement significative entre les valeurs basses de BIS (< 45) et la mortalité à moyen et long terme [15]. Il est important de souligner le fait que les auteurs ont mis en évidence que les concentrations télé-expiratoires, d'isoflurane et de desflurane étaient identiques dans les trois groupes avec surdosage de « courte durée » (< 2 h 50 minutes), de durée intermédiaire ou longue (> 4 h 10 minutes). Parce que cette étude concernait des patients de chirurgie cardiaque 45 des 82 décès avaient une cause cardiovasculaire. Comme dans l'étude de Monk et al., Kertai et al. ont montré qu'en plus des valeurs basses de BIS, une hypotension artérielle peropératoire (évaluée par les besoins en noradrénaline) était aussi un facteur indépendant de surmortalité à moyen et long terme [15]. En analysant un sous-groupe des patients publiés dans l'étude B-Aware [17]), Leslie et al. ont démontré que des valeurs basses de BIS (< 40 pendant plus de 5 minutes) étaient associées de manière indépendante avec un risque accru d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mortalité à long terme [18]. Pour résumer, depuis la publication de l'étude de Monk et al. [10], les questions concernant une association statistique entre valeurs basses de BIS et un risque accru de mortalité à long terme n'ont pas changé. Il est difficile d'expliquer comment un événement de relativement courte durée comme l'anesthésie peut modifier la mortalité un ou deux ans après. Encore plus difficile à expliquer est le fait que l'association concerne la mortalité toutes causes confondues et pas seulement un type de cause (cancer versus pathologies cardiovasculaires). Ce dernier point semble essentiel car il ne permettra pas d'imaginer des stratégies de prévention faciles à mettre en œuvre. Enfin, les spéculations quant à un effet immunodépresseur de faibles concentrations additionnelles d'hypnotiques (à l'origine du surdosage) ont été mises en défaut par les résultats de Kertai et al. qui ont montré que les concentrations télé-expiratoires d'isoflurane et de desflurane étaient identiques dans les groupes avec surdosage de durée courte, intermédiaire ou longue [15].

3. LA DERNIÈRE « PIERRE À L'ÉDIFICE » A ÉTÉ APPORTÉE PAR L'ÉTUDE DITE « TRIPLE LOW » [2].

3.1. QUELQUES DONNÉES CHIFFRÉES

Cette étude, a analysé des données recueillies de manière prospective, dans une base de données électroniques, créée à partir des dossiers informatisés d'anesthésie, dans un seul centre, la Cleveland Clinic. L'hypothèse de travail est une suite logique des précédents travaux qui ont retrouvé une association statistique entre une anesthésie « trop profonde » (valeurs basses de BIS et de PAM) et un risque accru de mortalité à distance. L'étude « Triple Low » [2] rajoute un troisième paramètre « bas », les concentrations « basses » (CAM ou concentrations alvéolaires minimum) d'halogénés, ajustées, de manière imparfaite, sur la présence (mais pas les concentrations en temps réel) de protoxyde d'azote, la présence de fentanyl (dont les concentrations au site effet ont été prédites en tant que variable moyennée sur la durée de la procédure, à partir des doses administrées en bolus par les praticiens) et celles de propofol utilisées pour l'induction.

Les patients analysés (24120 sur 103324 potentiellement incluables) étaient âgés de plus de 16 ans, avaient bénéficié d'une chirurgie non cardiaque et avaient été hospitalisés. Pour être inclus les patients devaient avoir eu pour l'entretien

de l'anesthésie un halogéné (exclusif) et avoir eu un monitoring par le BIS. La différence entre le grand nombre de patients incluables et les patients inclus était expliquée par : l'absence de monitoring du BIS (35686) ; l'utilisation non exclusive d'un halogéné (6810) ; des données manquantes (8354). Le protoxyde d'azote avait été utilisé chez 38 % des patients à des doses et pour des durées variables. La mortalité à 30 jours était de 0,8 % soit 192 décès.

3.2. DÉFINITIONS DES VALEURS SEUIL DE « LOW »

Les auteurs ont d'abord analysé l'ensemble des 24120 patients et ont calculé les valeurs moyennes de PAM, de BIS et de CAM ajustée. Les valeurs (moyenne \pm écart type) qui séparaient les groupes étaient de $87 \pm 5,3$ pour la PAM, de $46 \pm 4,3$ pour le BIS et de $0,56 \pm 0,11$ pour la valeur de CAM ajustée. La distribution des patients dans les différentes catégories est présentée dans le Tableau I.

PAM	BIS	CAM	N (%)	Mortalité à 30 jours (%)	OR (IC 95 % ; valeur de P) par rapport à la référence	Commentaires
Référence	Référence	R é f é - rence	8034 (33)	0,5	1	Patients ayant des besoins habituels et des réserves cardiovasculaires intactes
Haute	Haut	Basse	1653 (6,8)	1,1	2,1 (1,2-3,7 ; P= 0,008)	« Single Low » CAM. Patients « peu » anesthésiés
Basse	Haut	Haute	2070 (8,5)	0,4	0,7 (0,3-1,5 ; P= 0,41)	« Single Low » PAM. Patients bien endormis mais référence BIS trop basse ?
Haute	Bas	Haute	2985 (12,3)	0,2	0,3 (0,1-0,9 P= 0,03)	« Single Low » BIS. Patients ayant trop d'hypnotiques, probablement hypertendus (analgie imparfaite ? ; référence de PAM trop basse ?)
Basse	Haut	Basse	2332 (9,7)	1,6	2,5 (1,6-3,9 ; P <0,001)	« Double Low » PAM, CAM. Patients pas assez endormis avec réserves cardiovasculaires altérées (hypovolemiques ?)
Haute	Bas	Basses	1782 (7,3)	1	1,9 (1,08-3,3 ; P= 0,02)	« Double Low » BIS, CAM. Patients ayant des besoins très faibles en hypnotiques, normotendus
Basse	Bas	Haut	1798 (7,5)	1	1,49 (0,8-2,12 ; P= 0,16)	« Double Low » PAM, BIS. Patients en surdosage anesthésique
Haute	Haute	Haute	1971 (8,2)	0,5	1,03 (0,5-2,1 ; P= 0,97)	« Triple High ». Patients ayant des besoins excessifs en hypnotiques
Basse	Bas	Basse	1495 (6,2)	2,9	3,9 (2,5-6,09 ; P <0,001)	« Triple Low ». Patients ayant des besoins très faibles en hypnotiques et une altération des réserves cardiovasculaires

Tableau I

Description des associations entre les différentes catégories de patients et le risque de mortalité à 30 jours. Modifié d'après [2]

Un patient était considéré dans les valeurs de référence si ses valeurs pour les trois paramètres étaient dans un intervalle compris entre +1 écart type et -1 écart type autour de la moyenne. Les valeurs en dessous de -1 écart type étaient considérées comme basses ; celles au-dessus de +1 écart type étaient considérées comme hautes. Les patients étaient classés comme étant dans l'intervalle référence, bas ou haut et pouvaient être aux extrêmes « Triple High » ou « Triple Low ». En plus de cette catégorisation, les auteurs ont calculé les durées cumulées (pas forcément contiguës) pendant lesquelles les patients étaient en « Triple Low » mais avec des seuils différents de ceux présentés précédemment, choisis (voir le Tableau II) pour discriminer entre les patients survivants versus décédés à 30 jours en fonction des durées cumulées de « Triple Low ».

Des modèles de régression logistique ont été réalisés avec comme variable dépendante soit la mortalité à 30 jours soit la durée de séjour à l'hôpital et comme variables indépendantes le fait d'être dans une des catégories de « Single Low », de « Double Low » ou de « Triple Low ». Un ajustement sur des variables préopératoires (le statut ASA, un Index de stratification du risque, avec et sans cancer), peropératoires (la durée de la chirurgie, la transfusion de concentrés érythrocytaires, l'administration ou non de protoxyde d'azote ainsi que les doses de propofol à l'induction et de fentanyl).

Tableau II

Durées cumulées de Triple Low avec
PAM < 70 mmHg, BIS < 45 et CAM < 0,8 [2].

Durée	N (%)	Mortalité 30 jours
0 min	8691 (36%)	
1-15 min	7858 (32,6)	
16-30 min	3536 (14,7)	
31-45 min	1573 (6,5)	
46-60 min	907 (3,7)	
> 60 min	1555 (6,4)	Multipliée par un facteur 4 par rapport à moins de 15 minutes de durée

3.3. RÉSULTATS DES RÉGRESSIONS LOGISTIQUES

Pour les valeurs de « Single Low » celles de BIS étaient associées à une diminution statistiquement significative de la mortalité à 30 jours (voir Tableau I). Ceci est en contradiction avec les données de Monk et al. [10] et de Lindholm et al. [14] Le « Single Low » de CAM avec valeurs hautes de PAM et de BIS (patients pas assez anesthésiés ?) était associé à une augmentation significative de la mortalité. Il faut remarquer que la catégorie « Triple High » n'était pas associée à une augmentation significative de la mortalité ! La catégorie « Triple Low » était associée à un risque statistiquement plus élevé de mortalité.

3.4. COMMENT ANALYSER CES RÉSULTATS ?

Quelques considérations méthodologiques. Les dossiers d'anesthésie informatisés permettent de recueillir un grand nombre de données pour un très grand nombre de patients mais sans une analyse très fine du contexte permettant

d'interpréter les résultats. La moyenne des concentrations prédites de fentanyl et l'absence d'informations concernant le niveau de stimulation nociceptive ne permet pas d'interpréter les périodes d'anesthésie « inadaptée » par rapport au niveau de stimulation nociceptive. De surcroît, il est démontré que des valeurs équivalentes de CAM entre les différents halogénés n'aboutissent pas aux mêmes valeurs de BIS [19, 20]. Ceci implique que l'analyse des halogénés comme étant un groupe homogène d'hypnotiques est erronée. L'absence d'informations sur les traitements chroniques, notamment cardiovasculaires, connus pour altérer l'adaptation du système cardiovasculaire pendant l'anesthésie, ne facilite la compréhension.

4. QUELQUES CONSIDÉRATIONS STATISTIQUES

Le nombre important de patients (24120) analysés ne doit pas faire oublier que le nombre d'événements (décès) est relativement faible (192 patients). Ceci rend les modèles multivariés « instables ». Il a été proposé d'avoir au minimum 10, et de préférence 20 événements par facteur inclus dans l'analyse multivariée. Les auteurs ont ajusté sur un nombre probablement trop important de facteurs, dont certains colinéaires (par exemple un BIS bas inclut la présence de propofol et de protoxyde d'azote et plus ou moins la présence du fentanyl). Il n'est pas clair si les auteurs ont testé les interactions entre les facteurs. De surcroît, en l'absence d'une stratégie prédéfinie de construction du modèle de régression logistique/multiple, la sélection des variables indépendantes rentrées dans l'analyse logistique/multivariée n'est pas très claire. Le caractère indépendant de l'association entre d'un côté les valeurs basses de PAM, de BIS et de CAM et de l'autre côté la mortalité ne tient pas compte du fait que les effets maximums des hypnotiques sur les valeurs de BIS et de PAM ne surviennent pas au même moment. En effet, l'effet maximum sur le BIS survient avant l'effet maximum sur la PAM. Les valeurs de BIS ont été enregistrées toutes les minutes alors que celles de PAM toutes les 2 à 5 minutes. Ces décalages des effets maximums dans le temps peuvent avoir contribué à retrouver que les valeurs basses de BIS et de PAM étaient associées de manière indépendante à la mortalité. Si le décalage dans le temps avait été pris en compte, il est possible que le caractère indépendant de l'association ait disparu. Enfin, comme pour les articles précédents qui ont analysé la relation entre profondeur de l'anesthésie et la morbidité/mortalité postopératoires, l'existence d'une relation statistique n'est en aucun cas une preuve de relation causale.

5. QUELQUES CONSIDÉRATIONS DE PHARMACOLOGIE DES MÉDICAMENTS ANESTHÉSQUES

Lorsque l'on analyse les patients dans la catégorie « Triple Low », ils représentent 6 % des patients inclus (Tableau I). Ceci pourrait laisser supposer qu'avec un nombre important de patients (24120), les 5 % des patients qui sont en dehors de l'intervalle de confiance 95 % des relations doses/concentrations/effets des médicaments anesthésiques sont « visibles ». Ces patients pourraient avoir des besoins très inhabituels, a fortiori s'ils ont une altération de leurs réserves cardiovasculaires (comorbidités, traitements chroniques cardiovasculaires, instabilité hémodynamique peropératoire) qui modifie la pharmacodynamique et la pharmacocinétique des hypnotiques. Les valeurs des concentrations télé-

expiratoires des halogénés, peuvent sous-estimer les concentrations cérébrales, en cas d'anomalies des rapports ventilation/perfusion. Des valeurs « basses » de CAM sont compatibles avec des concentrations cérébrales plus hautes (à condition que les concentrations inspirées aient été plus hautes à un moment donné). L'absence des doses cumulées d'hypnotiques ne permet pas de se faire une idée sur la réalité des valeurs basses de CAM par rapport aux concentrations cérébrales. Il est donc quasiment impossible de valider les valeurs de CAM basses. Si ceci n'est pas validé, et c'est probablement la partie la plus instable de la construction de l'étude « Triple Low », on arrive à des problèmes de co-linéarité entre BIS bas et de concentrations cérébrales d'halogénés « normales » chez des patients dont les besoins en anesthésiques sont très faibles.

6. QUELQUES CONSIDÉRATIONS CLINIQUES

Un avantage important des dossiers d'anesthésie électroniques est le fait qu'en dehors des artefacts (que les auteurs ont en partie éliminé en refusant de prendre en compte les valeurs extrêmes de PAM), les valeurs reflètent la réalité de ce qui a été fait. L'analyse des résultats de l'étude « Triple Low » montre que moins d'un tiers des patients est dans ce que les auteurs ont appelé la référence [2]. Ceci est probablement en relation avec la multiplicité des facteurs impliqués dans la stabilité hémodynamique peropératoire et aussi avec « l'inertie » des médicaments anesthésiques dont la pharmacocinétique ne permet pas la correction instantanée du sous- ou du surdosage anesthésique. Il manque également dans l'article les doses cumulées de médicaments à visée cardiovasculaire administrés pendant l'anesthésie. Néanmoins, l'existence d'une association statistique entre les durées cumulées d'anesthésie « trop profonde » (surtout dans la catégorie des patients « Triple Low ») et le risque de mortalité, rend une certaine crédibilité à l'existence d'une relation statistique entre anesthésie trop profonde et une augmentation du risque de mortalité. Ce qui est difficilement compréhensible est le fait que 1555 patients aient passé plus de 60 minutes dans l'état « Triple low » (défini par PAM < 75, BIS < 45 et CAM < 0,80). Soit ces valeurs seuil sont trop élevées, soit la correction des « anomalies » n'a pas eu lieu. Il est fort probable, compte tenu de l'expérience clinique que c'est le premier cas de figure qui est la bonne explication. Comme les valeurs seuil de l'analyse par cas et par durée cumulée pour PAM, BIS et CAM ne sont pas les mêmes, il est possible d'imaginer que les seuils ont été modifiés pour « retrouver » les associations statistiques. Ceci, en l'absence d'un plan d'analyse statistique préétabli, est un problème méthodologique majeur. Plusieurs études sont en cours dont l'objectif est la correction (versus la non-correction) des anomalies du « Triple Low ». Ceci permettra éventuellement de renforcer la crédibilité de la relation statistique et éventuellement de suggérer une relation causale.

7. QUELLES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE ?

Il est possible d'imaginer deux attitudes opposées. La première consisterait à dire qu'en l'absence d'une relation causale directe entre surdosage anesthésique et mortalité à distance, il ne faut rien changer. Cette attitude a été prônée par Kertai et al. [15] qui considèrent que les résultats publiés ne sont pas suffisamment solides pour entraîner un changement majeur (monitorage de la profondeur de l'anesthésie et titration « étroite » pour tout le monde) de

la façon dont l'anesthésie est conduite. La deuxième attitude, à laquelle nous souscrivons, consisterait à affirmer qu'il n'existe aucun bénéfice prouvé d'un surdosage anesthésique et que « le doute physiopathologique » devrait conduire à éviter le surdosage anesthésique (inutile).

De plus en plus de preuves s'accumulent pour suggérer que l'inadéquation (surdosage) de l'anesthésie aux particularités des patients et à l'instabilité hémodynamique peropératoire est associée à un risque accru de complications (dont de mortalité) postopératoire. Un article publié en 2013 portant sur près de 1000 patients âgés ayant bénéficié d'une chirurgie non cardiaque a montré que la prévention du surdosage anesthésique par l'utilisation du BIS était accompagnée d'une diminution de la dysfonction cognitive postopératoire à 3 mois ainsi que du délire [21]. Pour 1000 patients bénéficiant du monitoring par le BIS, une dysfonction cognitive pourrait être évitée pour 23 patients et un épisode de delirium pour 83 patients [21]. Dans une première approche, une conduite de l'anesthésie qui prévient (évite le sous- et le surdosage) l'inadéquation semble raisonnable. La prévention passe par l'anticipation, la calibration des besoins en hypnotiques et en morphiniques [22], l'évaluation des performances du système cardiovasculaire (la détection et la correction de l'hypovolémie). La prévention ne permettra pas d'éviter complètement l'inadéquation de l'anesthésie (ne fût-ce qu'à cause des propriétés pharmacocinétiques des médicaments anesthésiques) et le problème de la correction par des moyens autres que l'adaptation des doses/concentrations des médicaments anesthésiques sera posé. Cette correction est utilisée quotidiennement par les médecins anesthésistes. L'hypotension artérielle est corrigée par les vasoconstricteurs en attendant la correction de l'hypovolémie et du surdosage anesthésique. Le même raisonnement est valable pour l'hypertension artérielle. En attendant les résultats d'études prospectives sur la correction des variables individuelles du « Triple Low », le piège serait d'avoir une attitude simpliste de correction type : hypotension artérielle = vasoconstricteurs, pour tous les patients, sans démarche de compréhension des mécanismes de l'hypotension artérielle.

CONCLUSION

En conclusion, l'étude « Triple Low », fait suite à plusieurs autres études qui s'interrogent sur l'impact d'une anesthésie inadéquate sur les complications postopératoires. Les réponses aux questions posées par ces études ne permettent pas, pour l'instant, de formuler des recommandations faciles à mettre en œuvre mais l'accumulation des résultats doit inciter à une gestion plus attentive qu'avant de l'anesthésie. Ceci passe par une meilleure connaissance de la pharmacologie des médicaments anesthésiques et par un monitoring plus attentif des effets des médicaments anesthésiques. L'utilisation des systèmes automatisés ou semi-automatisés d'administration des médicaments anesthésiques pourrait permettre le maintien plus aisé de l'anesthésie entre des objectifs fixés [23]. Idéalement, ces objectifs devront faire l'objet de validation par des études cliniques prospectives.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Recommandations formalisées d'experts: Monitoring de l'adéquation/profondeur de l'anesthésie à partir de l'analyse de l'EEG cortical. www.sfar.org/_docs/articles/RFEProfondeurAnesthesie.pdf 2010;
- [2] Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S: Hospital stay and mortality are increased in patients having a «triple low» of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116:1195-203
- [3] Liu SS: Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004;101:311-5
- [4] Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A: Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003843
- [5] Shafiq F, Naqvi HI, Ahmed A: Effects of bispectral index monitoring on isoflurane consumption and recovery profiles for anesthesia in an elderly asian population. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28:348-52
- [6] Pavlin JD, Souter KJ, Hong JY, Freund PR, Bowdle TA, Bower JO: Effects of bispectral index monitoring on recovery from surgical anesthesia in 1,580 inpatients from an academic medical center. *Anesthesiology* 2005;102:566-73
- [7] Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt GN, Grzesiak A, Wilhelm W: Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanyl anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth* 2005;94:63-9
- [8] Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, Picton P, Schueller C, Morris M, Vandervest JC, Lin N, Avidan MS: Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012;117:717-25
- [9] Fritz BA, Rao P, Mashour GA, Abdallah AB, Burnside BA, Jacobsohn E, Zhang L, Avidan MS: Postoperative Recovery with Bispectral Index versus Anesthetic Concentration-Guided Protocols. *Anesthesiology* 2013; %19
- [10] Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4-10
- [11] Vallejo R, Hord ED, Barna SA, Santiago-Palma J, Ahmed S: Perioperative immunosuppression in cancer patients. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2003;22:139-46
- [12] Levy WJ: Is anesthetic-related mortality a statistical illness? *Anesth Analg* 2005;101:1238-1
- [13] Berry AJ: Observational studies identify associations, not causality. *Anesth Analg* 2005;101:1238-1
- [14] Lindholm ML, Traff S, Granath F, Greenwald SD, Ekbohm A, Lennmarken C, Sandin RH: Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009;108:508-12
- [15] Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Avidan MS: Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2010;112:1116-27
- [16] Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS: Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008;358:1097-108
- [17] Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63
- [18] Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT: The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010;110:816-22
- [19] Prabhakar H, Ali Z, Bithal PK, Rath GP, Singh D, Dash HH: Isoflurane and sevoflurane decrease entropy indices more than halothane at equal MAC values. *J Anesth* 2009;23:154-7
- [20] Schwab HS, Seeberger MD, Eger EI, Kindler CH, Filipovic M: Sevoflurane decreases bispectral index values more than does halothane at equal MAC multiples. *Anesth Analg* 2004;99:1723-7, table
- [21] Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T: BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25:33-42

- [22] Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal JC, Videcoq M, Girardet P, Durand M, Maitrasse B, Girard C, Lehot JJ, Du GB, Sellin M, Depoix JP, Janvier G, Longrois D: Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 2003;99:334-46
- [23] Liu N, Chazot T, Trillat B, Pirracchio R, Law-Koune JD, Barvais L, Fischler M: Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:465-9