



Université de Lille 2
Faculté Ingénierie et Management de la Santé
Master Ingénierie de la Santé
Parcours Healthcare Business



Clément DONDAINE

Mémoire de fin d'études de la deuxième année de Master

Le marché du monitoring de la douleur en anesthésie : comment une innovation technologique peut devenir une référence dans un marché nouveau.

Exemple de l'ANI de MDoloris Medical Systems

Sous la direction de Monsieur Régis LOGIER

Président de jury : Professeur Raphaël Favory

Directeur de mémoire : Docteur Régis Logier

Membre de jury : Monsieur Robert Marie Alglave

Faculté Ingénierie et Management de la Santé - ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

Remerciements

J'adresse mes remerciements à Mr Régis Logier, directeur de mémoire, pour avoir accepté de diriger la rédaction de ce mémoire, pour ses précieux conseils qui m'ont beaucoup aidé.

Je remercie Mr Raphaël Favory d'avoir accepté de présider la soutenance de ce mémoire de fin d'études.

Je tiens à remercier Mr Arnaud Langé, directeur général de AVF Biomedical de m'avoir permis d'intégrer son entreprise durant mon stage de première année de master suivi d'un contrat d'apprentissage qui a abouti à un contrat à durée indéterminée au poste d'Ingénieur d'application.

Je souhaite remercier également Mr Bruno Février, ingénieur commercial pour tout ce qu'il m'a apporté depuis mon arrivée chez AVF Biomedical, pour son écoute, ses conseils, sa disponibilité et son soutien tout particulièrement durant l'écriture de ce mémoire.

Je remercie Monsieur Robert Marie Alglave, ingénieur commercial pour ses conseils, son intérêt pour ce travail et pour sa présence lors de la soutenance de ce mémoire.

Je remercie l'ensemble des collaborateurs d'AVF Biomedical pour l'aide et les conseils qu'ils m'ont apporté. Je les remercie pour leur gentillesse et pour leur disponibilité.

Je tiens à remercier Mr Durocher, créateur et ancien doyen de la Faculté d'ingénierie et management de la santé, sans qui l'ensemble de ce parcours n'aurait été possible.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 1 |
| Partie 1 : La douleur | 2 |
| Chapitre 1 : Physiologie de la douleur | 2 |
| Chapitre 2 : Gérer la douleur, les principes de l'anesthésie. | 8 |
| Chapitre 3 : Le monitoring de l'anesthésie | 13 |
| Partie 2 : Le marché du monitoring de la nociception | 19 |
| Chapitre 1 : Critères de choix d'un paramètre de surveillance | 19 |
| Chapitre 2 : La pupillométrie | 20 |
| Chapitre 3 : L'indice de variabilité pléthysmographique (SPI) | 23 |
| Chapitre 4 : L'Analgésie Nociception Index (ANI) | 26 |
| Chapitre 5 : La conductance cutanée | 30 |
| PARTIE 3 : Conquérir de nouvelles parts de marché | 32 |
| Chapitre 1 : La diffusion de l'innovation | 32 |
| Chapitre 2 : Le marché spécifique du dispositif médical. | 37 |
| Chapitre 3 : Synthèse et recommandations : l'exemple de MDoloris Medical Systems | 45 |
| Conclusion | 52 |
| BIBLIOGRAPHIE | 53 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Relais au niveau de la moelle épinière d'après Baron et al. | 5 |
| Figure 2 : Schéma général des voies de la douleur d'après Fields | 6 |
| Figure 3 : L'administration d'opiacés active simultanément les systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la nociception d'après Simonnet et Rivat | 11 |
| Figure 4 : L'Algiscan extrait du site internet du constructeur | 22 |
| Figure 5 : Série RR et calcul de l'aire sous la courbe | 27 |
| Figure 6 : Courbe d'adoption d'une innovation d'après Rogers | 33 |
| Figure 7 : The "Chasm" ou gouffre selon G.Moore | 34 |
| Figure 8 : Accelerating diffusion of Innovation : Maloney's 16% Rule d'après Maloney | 35 |
| Figure 9 : Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature d'après ANAES | 43 |

Glossaire

Nociception : la nociception désigne l'ensemble des processus mis en place par l'organisme humain pour ressentir, diagnostiquer et réagir à des stimuli intérieurs ou extérieurs négatifs.

Analgésie : l'analgésie désigne une réduction de la sensation de douleur. Concrètement, il s'agit d'une interruption de la transmission nerveuse depuis la zone en souffrance jusqu'au système nerveux central.

Morphiniques : ce terme est utilisé pour désigner les médicaments analgésiques puissants dérivés de la morphine.

Synapse : il s'agit de la zone d'interaction entre deux cellules nerveuses. C'est le lieu de la transmission du message nerveux d'un neurone à un autre.

Cortex cérébral : le cortex cérébral est un tissu organique aussi appelé substance grise, recouvrant les deux hémisphères du cerveau sur une épaisseur de quelques millimètres. C'est le cortex qui est responsable des fonctions nerveuses élaborées. Il participe à de nombreuses fonctions cognitives notamment le langage, la motricité, la mémoire.

Induction : en anesthésie générale, c'est la période initiale pendant laquelle commence l'endormissement du patient.

Stimulation tétanique : il s'agit d'un choc électrique appliqué sur la peau d'un patient et suffisamment fort pour provoquer une stimulation des nocicepteurs.

Introduction

Les centres hospitaliers prennent de plus en plus conscience de l'importance du soulagement de la douleur, défini comme un droit fondamental. La douleur est aujourd'hui une priorité de santé publique. Si de nombreux progrès ont été faits pour soulager la douleur des patients dans les services de soins ou à domicile, qu'en est-il lorsque le patient est inconscient, non ou mal communicant ?

Un patient même endormi ressent la douleur. Le corps réagit aux influx nociceptifs et enclenche des phénomènes de défense. Si le niveau d'analgésie est inadéquat (trop bas) ces phénomènes de défense sont mal contrôlés et conduisent à des réactions néfastes pour l'organisme (hypertension, augmentation de la fréquence cardiaque, saignement important). A l'inverse nous savons aujourd'hui que des doses trop importantes de morphiniques peuvent conduire à des phénomènes inverses d'hyperalgésie postopératoire. Les patients développent alors des douleurs chroniques qui durent plusieurs mois après l'intervention. Alors comment mesurer la balance entre analgésie et nociception et surtout comment permettre aux anesthésistes d'adapter leurs prises en charge aux besoins spécifiques de chaque patient ? C'est tout l'enjeu des dispositifs de monitoring de l'analgésie.

A travers ce marché nouveau et novateur, nous allons essayer d'expliquer comment une innovation technologique peut se diffuser et se faire une place dans un marché en construction jusqu'à devenir une référence. Comment faire bouger les choses, et comment un produit nouveau peut faire évoluer les pratiques utilisées depuis de nombreuses années. Comment apporter la preuve du bénéfice pour le patient ?

Il me semble important dans une première partie de rappeler les éléments physiopathologiques de la douleur, les voies de la nociception et de l'analgésie, et les moyens utilisés aujourd'hui pour adapter les doses de morphiniques. Puis dans une deuxième partie, nous verrons les technologies et techniques existantes sur le marché du monitoring de l'analgésie. Enfin dans une troisième partie, nous nous pencherons sur les concepts de diffusion de l'innovation et nous essayerons d'adapter ces concepts au marché du dispositif médical en général et au marché du monitoring de l'analgésie en particulier.

Partie 1 : La douleur

Chapitre 1 : Physiologie de la douleur

1.1 Définition

L'association Internationale pour l'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain) définit la douleur comme "une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle". Elle est donc par définition un phénomène subjectif dont l'intensité, le caractère déplaisant, l'inconfort sont variables d'un individu à l'autre pour un même stimulus. Il n'est donc pas aisé de la quantifier. Cependant, la douleur reste un symptôme extrêmement courant puisque l'on peut dire qu'aujourd'hui, la douleur représente plus de 90% des causes de consultations. (1).

Il faut tout d'abord distinguer 2 types de douleur :

- La douleur aiguë a une durée limitée dans le temps et son intensité dépend de l'importance de la stimulation. Elle peut être assimilée à un signal d'alarme devant une agression vis à vis de l'organisme. Elle s'associe à des manifestations d'anxiété.
- La douleur chronique est quant à elle soit permanente, soit récidivante pendant une période de plus de trois mois. Il s'agit d'une douleur-maladie, un syndrome à part entière qui ne protège pas et qui devient néfaste. Elle traduit la transformation des mécanismes de la douleur sous l'influence des conséquences psychologiques. Elle s'associe à des manifestations dépressives.

Puis il faut distinguer 3 niveaux distincts dans la notion de douleur :

- La composante sensori-discriminative, liée à la capacité d'analyser la nature, la localisation, la durée, l'intensité de la stimulation douloureuse. Cet aspect met en jeu des voies sensitives relativement spécifiques.
- La composante affective, émotionnelle et comportementale, qui confère à cette sensibilité son caractère désagréable, le retentissement émotionnel de la douleur ainsi que des modifications du comportement. Ce sont les régions corticales préfrontales et limbiques qui entrent alors en jeu.

- La composante cognitive qui regroupe les processus mentaux participant au traitement de nombreuses informations de l'expérience algique : signification de la douleur perçue, contexte, référence aux expériences passées.

Enfin il faut distinguer 3 types de situations :

- La douleur physiologique résulte d'une stimulation externe mécanique chimique électrique ou thermique.
- La douleur physiopathologique fait suite à la libération de médiateurs chimiques de la douleur au cours d'une lésion tissulaire.
- Enfin la douleur neuropathique est la conséquence d'une lésion d'un nerf crânien ou périphérique. (2)

La douleur reste cependant essentielle à la vie normale. Elle constitue un signal d'alarme. Elle prévient l'organisme que l'agression qu'il subit menace son intégrité et le protège en déclenchant des réponses réflexes comportementales. La finalité de ces réflexes est de diminuer la cause de l'agression et par conséquent d'en limiter les conséquences. On parlera de nociception. La nociception est la perception inconsciente d'un stimulus douloureux, détectée par le corps et exprimée essentiellement par une réponse du système nerveux autonome. Quelles sont alors les voies anatomiques de la nociception ?

1.2 Les voies anatomiques de la nociception (2)(3)

1.2.1 Au niveau périphérique

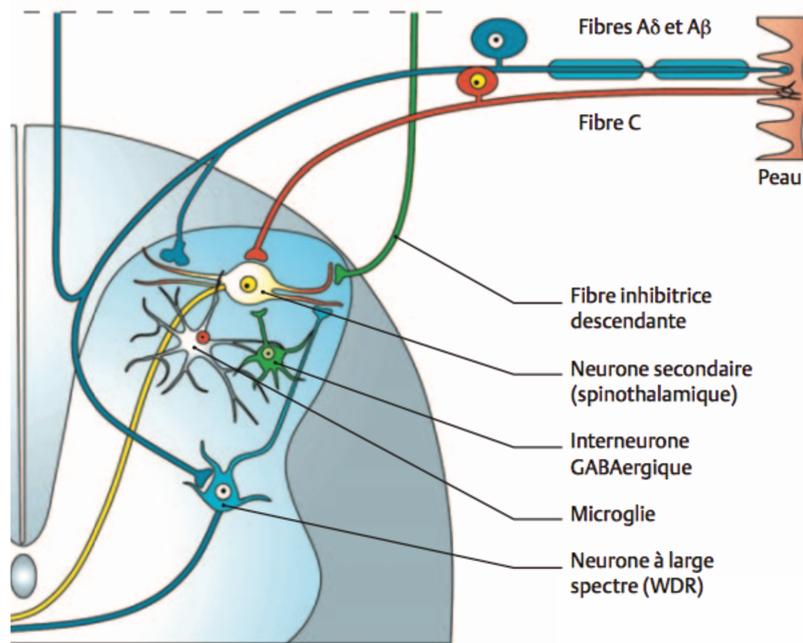
Les stimuli nociceptifs ont en commun de menacer l'intégrité du corps et d'activer un ensemble de récepteurs sensoriels : les nocicepteurs. Il s'agit des terminaisons libres des fibres nerveuses situées dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans les parois des viscères. Les nocicepteurs ont des caractéristiques communes. Ils ont tous un seuil d'activation élevé. Il est nécessaire d'avoir une stimulation intense pour déclencher un potentiel d'action. Ils ont la capacité d'encoder l'intensité du stimulus et leur réponse augmente parallèlement à l'intensité du stimulus. Enfin ils ont une capacité de sensibilisation. En effet, la répétition des stimulations nociceptives diminue le seuil des nocicepteurs et augmente leur activité.

L'activation de ces nocicepteurs peut se faire de deux manières distinctes. Une action directe de la stimulation nociceptive sur le nocicepteur par exemple une lésion tissulaire cutanée ou ostéoarticulaire. Ou alors, pour une action indirecte de la stimulation nociceptive par l'intermédiaire de substances libérées en cascade suite à la lésion tissulaire au cours du phénomène de l'inflammation.

On distingue deux catégories de fibres nerveuses. Les fibres thermomécaniques (Ad) sont de petit diamètre et finement myélinisées. Elles répondent essentiellement à des stimulations mécaniques et au chaud. Les fibres multimodales (C) également de petit diamètre et non myélinisées répondent à des stimulations nociceptives intenses mécaniques, thermiques et chimiques. La myéline est une membrane qui entoure les nerfs et l'épaisseur de la gaine de myéline ainsi que le diamètre des fibres conditionnent la vitesse de conduction de l'influx nerveux. La présence de deux types de fibres nerveuses différentes expliquent le phénomène de double douleur ressenti lors d'une stimulation brève et intense, une piqûre par exemple. Les fibres Ad finement myélinisées sont les plus rapides et produisent une douleur rapide bien localisée déclenchant immédiatement un système protecteur de retrait. Ensuite, les fibres C plus lentes mais plus nombreuses sont responsables d'une douleur plus tardive et plus diffuse.

1.2.2 Au niveau de la moelle épinière

Ces neurones périphériques établissent des synapses dans la corne dorsale de la moelle épinière avec des neurones de projection et avec des interneurones qui régulent la transmission de l'information douloureuse. Ainsi, par l'intermédiaire des interneurones, se créent des circuits réflexes, notamment vers les neurones moteurs des muscles fléchisseurs des membres créant un réflexe de retrait. Certains interneurones créent des circuits avec les zones végétatives de la moelle créant des réflexes végétatifs à la douleur que nous verrons par la suite. La neurotransmission au niveau de la moelle épinière met en jeu principalement deux types de neurotransmetteurs : le glutamate et les neuropeptides. L'information est ensuite convoyée vers le cerveau par les vaisseaux spinothalamiques qui se projettent donc sur le thalamus.



**FIGURE 1 : RELAIS AU NIVEAU DE LA MOELLE ÉPINIÈRE D'APRÈS BARON ET AL.
(4)**

1.2.3 Au niveau cérébral

Le thalamus est un noyau gris considéré comme un centre de triage de l'information sensitive. Depuis le thalamus partent un certain nombre de vaisseaux vers les aires corticales. Premièrement, vers les aires sensibles primaires et secondaires permettant la localisation de la douleur et sa perception consciente. Deuxièmement, vers le système limbique responsable du caractère émotionnel de la douleur. Certains noyaux moteurs du tronc cérébral reçoivent également des afférences ce qui explique les réponses semi automatiques comme les mouvements d'échappement. Enfin, l'hypothalamus, principale structure régulatrice végétative, est à l'origine des réactions autonomes à la douleur (sécrétions d'hormones ...).

1.2.4 Le système inhibiteur

Les circuits de la douleur sont en permanence modulés par un système inhibiteur descendant. Ce système est constitué de fibres en provenance de la substance grise et du bulbe rachidien et ont des connexions dans la moelle épinière à l'endroit où les fibres périphériques Ad et C entrent dans le système nerveux central. Les neurotransmetteurs mis en jeu sont principalement la sérotonine et la noradrénaline. Ce système inhibiteur est

activé lors d'une situation de stress et explique par exemple l'augmentation du seuil de perception douloureuse dans une telle situation. Ce système explique également l'action des opiacés comme analgésique central. En effet les zones de la substance grise et du bulbe rachidien disposent de récepteurs chimiques aux opiacés.

Un autre exemple de l'action de ce système inhibiteur peut être la théorie du gate control développée par Melzack & Wall en 1965 (5). Cet article met en évidence un autre type de fibres responsables de la transmission de la sensation tactile. Ces fibres (AB) de gros calibre vont au niveau de la corne dorsale de la moelle faire relais avec des interneurons inhibiteurs. Elles ont une vitesse de conduction plus rapide que les fibres Ad et C et vont ainsi bloquer l'activité des petites fibres nociceptives avant la synapse avec les neurones de projection et donc bloquer le message de nociception. On peut faire l'expérience de ce phénomène lorsque l'on frotte la zone douloureuse pour diminuer la douleur perçue.

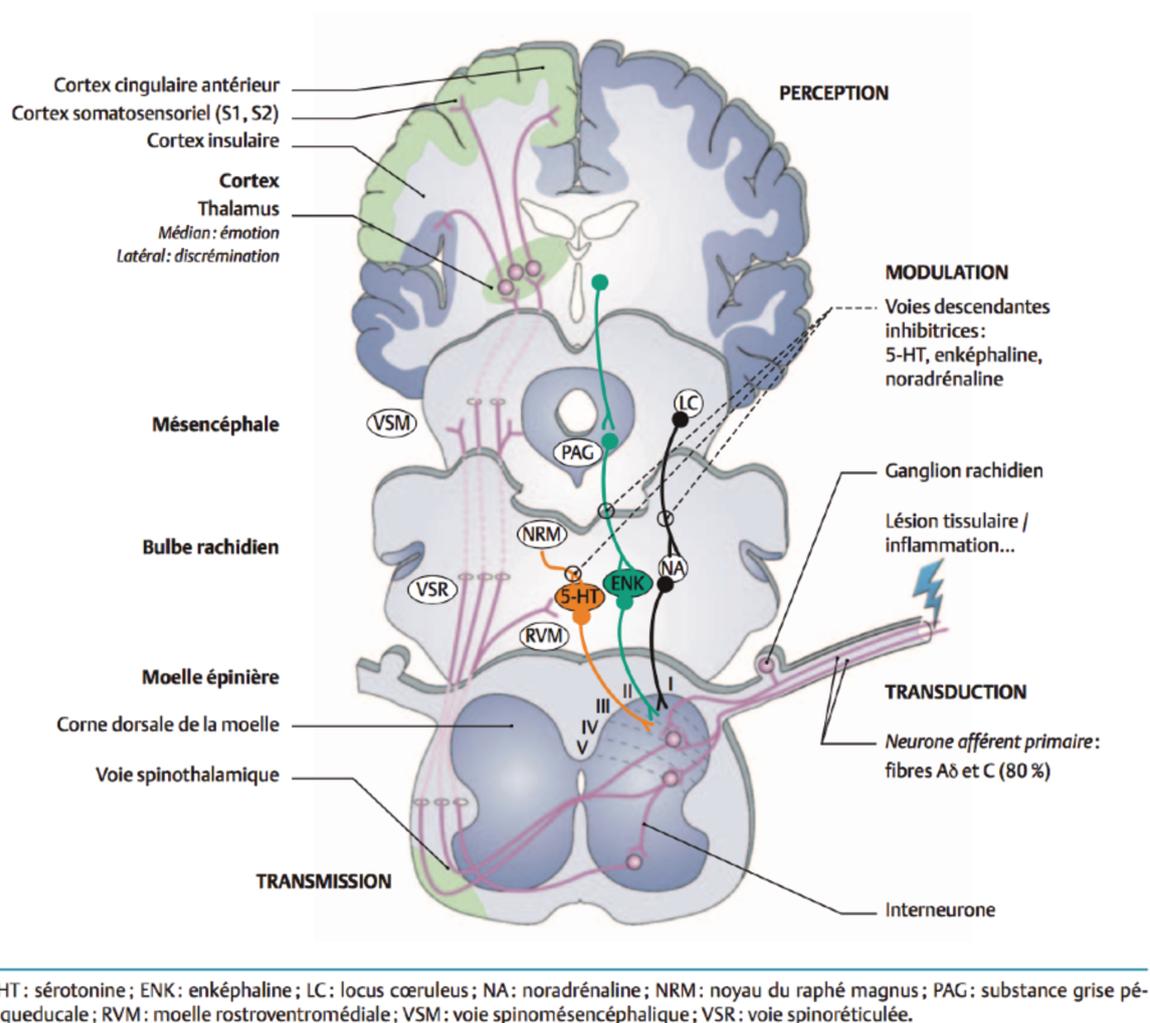


FIGURE 2 : SCHÉMA GÉNÉRAL DES VOIES DE LA DOULEUR D'APRÈS FIELDS (6)

1.3 Le système nerveux autonome

Le système nerveux autonome ou végétatif intervient dans la régulation de nombreuses fonctions de l'organisme. Comme évoqué précédemment les phénomènes de nociception ont une fonction d'alarme essentielle pour permettre l'homéostasie c'est à dire maintenir certaines constantes du milieu intérieur de l'organisme nécessaires à son bon fonctionnement. La nociception permet de mettre en oeuvre des mécanismes de défense. Les voies de la nociception activent certaines zones de l'hypothalamus. De nombreuses activités sont engendrées ou inhibées lorsque l'hypothalamus est stimulé. Par exemple, la stimulation des régions postérieures et latérales de l'hypothalamus augmente la pression artérielle et la fréquence cardiaque. (7)

Le système nerveux autonome se divise en deux systèmes antagonistes et complémentaires, le système sympathique et le système parasympathique. Les deux systèmes harmonisent leurs actions pour aboutir à une modulation fine de l'activité autonome.

Le système nerveux parasympathique prédomine en phase de repos ou de digestion. Il est plutôt associé au confort et au bien être d'un individu. Quand le système parasympathique prédomine on observe une diminution du diamètre de la pupille (myosis), une bradycardie et une bronchoconstriction.

A l'opposé, le système nerveux sympathique est activé en réponse à un stress qu'il soit d'origine interne ou externe. La nociception est considérée comme un stress pour l'organisme. En réponse le système sympathique va augmenter la fréquence cardiaque (tachycardie), dilater les pupilles (mydriase), augmenter la fréquence respiratoire, mettre au repos la digestion dans le but de permettre à l'individu de combattre ou de fuir ce stimulus. (8)

Les deux branches du système nerveux autonome innervent l'ensemble des organes. Il faut voir ce système comme une réelle balance : dans certaines situations le système sympathique prédomine sur le système parasympathique et inversement. Prenons l'exemple du coeur. La contraction du muscle cardiaque est provoquée, comme pour tous les muscles du corps, par la propagation d'une impulsion électrique le long des fibres musculaires. Cette impulsion électrique est créée par un ensemble de cellules automatisées et capables de générer un potentiel d'action. Ce sont les cellules du tissu nodal et elles sont capables de se dépolariser spontanément et d'exciter d'autres cellules voisines. L'influx électrique prend naissance au niveau du noeud sinusal. Le noeud sinusal, véritable pacemaker naturel du coeur, délivre spontanément des impulsions électriques à un rythme très régulier. Ainsi, en dehors de toute influence extérieure, le

coeur possède son propre rythme, régulier, insufflé par le noeud sinusal. Celui-ci est relié au système nerveux autonome par sa branche sympathique (voie accélératrice) et sa branche parasympathique (voie modératrice). Au repos, le nerf vague (système parasympathique) ralentit la fréquence cardiaque intrinsèque jusqu'à la fréquence cardiaque de repos. Au cours d'un exercice, d'un stress, d'un stimulus douloureux, la fréquence cardiaque augmente en fonction de l'intensité de la stimulation. Dans un premier temps, cette augmentation est due à une diminution du contrôle parasympathique. Puis si l'intensité du stimulus augmente, la branche sympathique s'active et entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque jusqu'à la fréquence cardiaque maximale lorsque le tonus sympathique est maximal. (8)

Chapitre 2 : Gérer la douleur, les principes de l'anesthésie.

2.1 Généralités

Un patient même endormi, subissant une stimulation nociceptive, peut réagir à cette stimulation en mettant en jeu les réactions de défense vues précédemment comme les mouvements autonomes d'évitement ou une stimulation du système neurovégétatif qui va s'exprimer sur les appareils cardiovasculaires, respiratoires et les sécrétions hormonales.

Ainsi on comprend que la seule abolition de la conscience ne suffise pas à obtenir une analgésie cliniquement satisfaisante. L'anesthésie va répondre à ce besoin en inhibant l'intégration de la nociception par le système nerveux central dans le but de réduire les réactions physiologiques de l'organisme.

L'anesthésie associe trois effets majeurs : une narcose définie comme la perte de conscience, une analgésie définie comme l'abolition des réactions neurovégétatives à la douleur, et enfin une curarisation c'est à dire un relâchement musculaire. En d'autres termes il s'agit d'un coma médicamenteux contrôlé permettant et facilitant la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical. (9)

2.2 Les mécanismes de l'anesthésie

2.2.1 Neurophysiologie

La transmission de l'information au sein du système nerveux repose sur l'émission et la propagation de signaux électriques (les potentiels d'action) et sur le transfert de ce signal électrique à d'autres cellules par l'intermédiaire de synapses.

Le potentiel d'action représente le signal électrique fondamental qu'émettent les cellules nerveuses. Il s'agit d'une onde électrique qui s'autogénère et se propage. Le potentiel d'action est lié à des flux d'ions extrêmement rapides à travers la membrane cellulaire. Ces signaux électriques reflètent des modifications transitoires de la perméabilité membranaire à certains ions.

A l'état de repos l'intérieur du neurone présente un potentiel négatif d'environ -65mV. Le potentiel d'action correspond à un changement transitoire du potentiel membranaire qui devient momentanément positif. Le potentiel d'action trouve son explication dans une entrée brutale d'ions positifs (Na^+) à l'intérieur de la cellule suite à une augmentation brutale et transitoire de la perméabilité membranaire au Na^+ .

Les potentiels d'action surviennent seulement quand le potentiel de la membrane devient plus positif qu'un certain niveau seuil. En d'autres termes, lorsque la dépolarisation de la membrane dépasse le seuil, la cellule génère des potentiels d'actions. Ainsi l'on comprend que l'activation de certains récepteurs-canaux peut avoir un effet inhibiteur si ces récepteurs font entrer des ions négatifs dans la cellule (le Cl^- par exemple) conduisant à éloigner le potentiel de la membrane du seuil : on parle d'hyperpolarisation de la membrane. (10)

C'est le mode d'action de nombreux anesthésiques. Les cibles moléculaires des anesthésiques sont des canaux ioniques couplés à des récepteurs aux GABA-A. Ce récepteur canal est une macromolécule comprenant plusieurs sous unités protéiques qui se regroupent autour d'un canal chlore (Cl^-). La stimulation de ces récepteurs par les molécules anesthésiques renforce la transmission inhibitrice du système nerveux. (9)

2.2.2 La narcose, l'amnésie et l'immobilité

La narcose et l'amnésie sont produites par les hypnotiques administrés par voie intraveineuse ou inhalés.

La perte de conscience est obtenue par suite d'un blocage pharmacologique temporaire, contrôlable et réversible de certaines cellules du système nerveux central. Différentes études montrent que les récepteurs GABA-A présents au niveau des neurones du cortex somato-sensoriel sont responsables de la narcose. Cet état entraîne des modifications plus ou moins marquées de certains réflexes indispensables à la survie ou l'altération de certaines fonctions vitales (respiration, réflexes de déglutition ...)

En ce qui concerne l'amnésie, il faut définir deux types de mémoire. La mémoire active ou à court terme et la mémoire à long terme. Il faut savoir que l'information

transitoirement stockée dans la mémoire active est ensuite basculée dans la mémoire à long terme. Cependant si un patient se réveille accidentellement au cours d'une intervention chirurgicale, il ne se souviendra pas nécessairement de cet épisode si l'anesthésie est approfondie, même s'il a été totalement conscient. Ceci indique que le transfert des informations de la mémoire active vers la mémoire à long terme ne s'est pas fait et que ce processus est sensible à l'action des agents anesthésiques. Les études réalisées montrent que l'hippocampe a un rôle dans ce processus et que les propriétés amnisiantes des anesthésiques résultent d'une inhibition des neurones de cette structure.

Les anesthésiques ont également un rôle dans l'immobilité. L'abolition des mouvements réflexes spontanés semble liée à une dépression des voies réflexes spirales soit en renforçant la neurotransmission inhibitrice soit en bloquant la transmission excitatrice au niveau des neurones spinaux. (11)

2.2.3 L'analgésie

L'analgésie est assurée par des analgésiques centraux dérivés de la morphine. Les morphiniques exercent leurs effets en agissant sur des récepteurs. Il est actuellement admis par la plupart des auteurs que les récepteurs morphiniques sont de 3 types μ , δ et κ . Les morphiniques ont les mêmes effets que les endomorphines et se fixent sur les mêmes récepteurs. Par exemple, les endorphines ont une affinité préférentielle pour les récepteurs μ , les encéphalines pour les récepteurs δ et les dynorphines pour les récepteurs κ .

En se fixant sur leurs récepteurs, les morphiniques créent des effets membranaires primaires. Ils sont principalement inhibiteurs mais ils peuvent être excitateurs. L'activation des récepteurs conduit le plus souvent à une ouverture des canaux potassiques (K^+) et donc à une fuite à l'extérieur de la cellule d'ions positifs conduisant à une hyperpolarisation de la membrane. Un autre mode d'action semblerait prouver que les morphiniques peuvent avoir une action directe sur la fermeture des canaux calciques responsables de la survenue de potentiels d'action.

Les récepteurs morphiniques se trouvent à différents endroits du système nerveux. Au niveau spinal ils sont localisés à l'extrémité des fibres C et Ad et sur l'extrémité des seconds neurones de projection. Au niveau supra spinale ils sont présents dans de nombreuses structures notamment le cortex, l'hippocampe et le thalamus. Ce blocage du passage de l'influx nerveux permet de limiter les réactions neurovégétatives dues à l'activation nociceptive mais aussi de réduire l'ampleur des signaux arrivant jusqu'au

cortex cérébral. Ainsi, les morphiniques agissent aussi bien sur l'intensité de la douleur que sur son vécu psychologique. (12)

Il est maintenant clairement démontré que les morphiniques au delà de leur effet analgésique peuvent induire les processus de sensibilisation à la douleur. Cette sensibilisation à la douleur met en jeu les récepteurs NMDA. Au repos, ce récepteur est bloqué par l'ion Magnésium (Mg^{+}) empêchant l'entrée de toute substance excitatrice. L'arrivée du glutamate sur le récepteur NMDA va l'activer en libérant l'ion Mg^{+} . Le récepteur est débloquenté et le passage du message nociceptif se fait librement avec une entrée massive de Ca^{+} dans la cellule. De plus, les récepteurs u lorsqu'ils sont activés, libèrent une petite enzyme appelée protéine kinase en post synaptique. Cette protéine kinase va phosphoryler le récepteur NMDA c'est à dire le débloquenté en libérant ses ions Mg^{+} . Ce phénomène entraîne également la libération de glutamate (activateur du récepteur NMDA). Ainsi les récepteur NMDA sont doublement activés d'une part par la présence de protéines kinase et d'autre part par l'augmentation du glutamate. L'activation des récepteurs u par la morphine a donc une action inhibitrice comme vu dans le paragraphe précédent mais va également activer les fibres excitatrices par l'intermédiaire des récepteurs NMDA. La morphine est donc une substance antinociceptive et pronociceptive. L'analgésie s'épuisera quand le phénomène activateur prendra le dessus par rapport au phénomène inhibiteur (13).

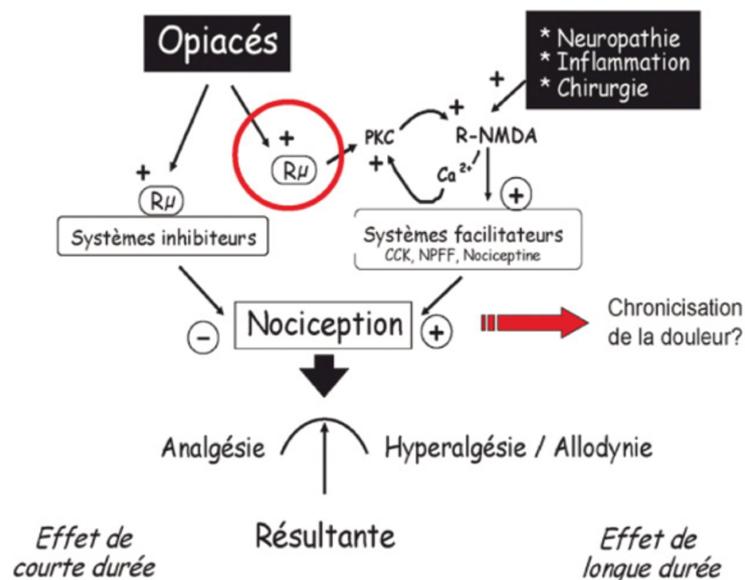


FIGURE 3 : L'ADMINISTRATION D'OPIACÉS ACTIVE SIMULTANÉMENT LES SYSTÈMES INHIBITEURS ET FACILITATEURS DE LA NOCICEPTION D'APRÈS SIMONNET ET RIVAT (13)(14)

Il a été montré que de fortes doses de morphiniques en peropératoire entraînaient une augmentation des phénomènes d'hypersensibilité aiguë à la douleur en postopératoire.

Les conséquences de l'hyperalgésie sont une majoration des douleurs postopératoires, une majoration de la consommation d'opiacés ou d'antalgiques d'où une majoration du temps d'hospitalisation et une majoration du temps de réhabilitation. De plus une douleur que l'on n'arrive pas à soulager a le risque de se chroniciser. C'est à dire qu'une douleur aiguë d'origine nociceptive peut devenir une douleur chronique majorant un risque de complications potentielles. Ces douleurs résiduelles après un acte chirurgical sont souvent de type neuropathique.

Dans la pratique quotidienne, la prise en charge de la douleur évolue vers une utilisation raisonnée des morphiniques afin de prendre en compte le risque d'hyperalgésie postopératoire. Réduire les doses administrées sur la période peropératoire va permettre en postopératoire de limiter non seulement l'apparition d'hyperalgésies mais également de diminuer la consommation d'antalgiques tout en gardant un score de douleur abaissé. Les stratégies de gestion de la nociception peropératoire recommande de proposer une technique d'analgésie locorégionale à chaque fois que possible. Il s'agit de bloquer la transmission des influx douloureux en périphérie. (bloc périphérique, périurale ...). Il est aussi recommander de combiner plusieurs analgésiques afin d'obtenir une association des effets avec des molécules ayant des mécanismes d'action différents. L'objectif est de renforcer l'analgésie tout en diminuant les doses de morphinique limitant ainsi leurs effets secondaires tout en préservant un score d'analgésie faible.

2.2.4 La curarisation

La curarisation permet la myorelaxation de tous les muscles striés, excepté le coeur. Les curares ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique. Ils agissent en périphérie au niveau de la jonction neuro musculaire.

Le potentiel d'action du neurone arrivant au niveau de la jonction neuro-musculaire a pour effet la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine se fixe sur les récepteurs cholinergiques des cellules musculaires. Cette liaison provoque l'entrée de sodium et la sortie de potassium créant ainsi une dépolarisation au niveau musculaire et une propagation du message nerveux.

Les curares dépolarisants miment l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs cholinergiques mais restent fixés. Ainsi le récepteur est bloqué et la dépolarisation est constante. Le muscle ne peut plus répondre à aucun message nerveux.

Les curares non dépolarisants prennent la place de l'acétylcholine sur les récepteurs mais n'ont aucun effet. Il n'y a donc plus de dépolarisation au niveau musculaire.
(15)

Chapitre 3 : Le monitoring de l'anesthésie

3.1 Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

A partir des années 1980, les sociétés d'anesthésie-réanimation ont produit des recommandations s'appliquant à la pratique de l'anesthésie et dont le principal est consacré à la surveillance du patient en cours d'anesthésie.

Du début à la fin de l'acte, la surveillance du patient porte sur l'oxygénation, la ventilation, la circulation, ainsi que la profondeur de l'anesthésie ou de la sédation et le cas échéant de la curarisation (16). Notons dès à présent qu'aucune recommandation de la SFAR ne porte sur la surveillance de la profondeur de l'analgésie préopératoire.

Les recommandations suivantes sont extraites des recommandations concernant la surveillance des patients en cours d'anesthésie (16).

- Oxygénation

La surveillance de l'oxygénation englobe l'inspection du patient, la mesure continue de la teneur en oxygène du mélange gazeux administré, la mesure continue de la saturation du sang en oxygène ou une mesure équivalente. Cette dernière débute avant l'induction et se poursuit jusqu'au réveil.

- Ventilation

La surveillance de la ventilation repose sur l'observation clinique (fréquence, amplitude et symétrie de l'expansion thoracique, mouvements du ballon, auscultation) et sur l'utilisation de méthodes instrumentales (spirométrie expiratoire, manométrie et capnographie). Après intubation trachéale et après toute mobilisation de la tête du patient, la position de la sonde endotrachéale est vérifiée.

- Circulation

La surveillance de la circulation porte sur les battements cardiaques, la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la circulation périphérique, le capnogramme et l'ECG. Les battements cardiaques sont surveillés de façon continue par une des méthodes suivantes : palpation du pouls artériel, auscultation cardiaque, mesure continue de la pression artérielle, oxymétrie de pouls ou une technique équivalente. La fréquence cardiaque et la pression artérielle sont notées à des intervalles de temps de dépassant pas 5 minutes. La surveillance de l'ECG débute avant l'induction.

- Profondeur de l'anesthésie ou de la sédation et de la curarisation

La profondeur de l'anesthésie ou de la sédation est évaluée cliniquement sur les réactions motrices et circulatoires. Le monitoring de la transmission neuro musculaire à l'aide d'un stimulateur de nerf est recommandé en cas d'administration prolongée de myorelaxants ou quand une sensibilité accrue du patient ou une curarisation résiduelle est suspectée. Je souhaite développer particulièrement le monitoring de la profondeur d'anesthésie dans le chapitre suivant.

3.2 Surveillance de la profondeur de l'anesthésie générale

Pourquoi faut-il surveiller la profondeur de l'anesthésie ? Pour la plupart des spécialités médicales, les médicaments peuvent être administrés à des doses très standardisées et sont efficaces sans être toxiques chez la majorité des patients. Il en va différemment en anesthésie où la gamme des doses permises est large et où une même dose peut être efficace chez un patient, insuffisante chez un autre et excessive chez un troisième, chacun ayant une fenêtre thérapeutique différente selon son âge, les médicaments associés, etc (17)

Il faut alors surveiller la profondeur de l'anesthésie afin d'adapter les doses aux besoins spécifiques de chaque patient et afin d'éviter à la fois un sur-dosage ou un sous-dosage. En effet le surdosage peut provoquer des effets indésirables comme hypotension, bradycardie, dépression respiratoire ou convulsions. Il retarde le réveil et génère un coût médicamenteux inutile. Le sous-dosage aboutit quant à lui à un patient éveillé, à des réactions réflexes aux stimuli douloureux comme un mouvement mais aussi des phénomènes d'hypertension ou de tachycardie, un laryngé ou bronchospasme.

La surveillance clinique porte sur deux composantes principales dans le but de maintenir chaque patient à la profondeur minimale nécessaire pour le geste chirurgical. La première est l'estimation de la perte de conscience estimée en temps réel par la perte de

réponse aux ordres et à postériori par l'amnésie de la période peropératoire. La seconde est la surveillance de la réactivité aux stimuli douloureux par un mouvement ou par une activation du système nerveux autonome.

3.2.1 La perte de conscience

Comme nous l'avons déjà évoqué, la perte de conscience au cours de l'anesthésie générale a deux traductions cliniques distinctes : le patient cesse d'être accessible à la communication (il ne répond plus à un ordre simple) et ne mémorise plus les événements de la période peropératoire. Cependant, l'absence de mémorisation ne peut être identifiée qu'à postériori en interrogeant les patients. Cette procédure est longue (questionnaire) et demande une grande charge de travail pour une incidence de dépistage très faible. Mais il s'agit d'une démarche importante pour minimiser les conséquences psychologiques et évaluer les pratiques anesthésiques. L'éveil peropératoire avec mémorisation n'est pas un problème marginal. En France, une étude récente en chirurgie réglée a recensé deux cas pour 326 patients interrogés soit pour 8 millions d'anesthésies par an au mois 40 000 patients exposés à ce risque chaque année (17).

En peropératoire, ce qui va guider le médecin anesthésiste, c'est la perte du contact verbal. La perte du contact verbal est cliniquement utilisée comme un garant de l'amnésie. En effet si un patient ne répond plus il n'aura en principe pas non plus de mémorisation. Cette technique efficace au moment de l'induction et au réveil pour vérifier l'action des doses administrées reste impossible à mettre en oeuvre si le patient est curarisé. La curarisation est un facteur de risque de mémorisation parce qu'un patient conscient paralysé n'a plus de moyens de répondre aux ordres ou de bouger pour signaler son état.

Ainsi l'évaluation clinique de la perte de conscience a plusieurs limites. L'amnésie n'est reconnaissable qu'à postériori en interrogeant le patient, la perte de réponse aux ordres comme garant de l'amnésie n'est pas possible chez un patient curarisé et enfin il est impossible de différencier une anesthésie adéquate et un surdosage si ce surdosage n'induit pas d'effets secondaires car dans les deux cas le patient ne répondra pas aux ordres simples. (17)

3.2.2 Le blocage de la réactivité autonome

Comme nous l'avons évoqué, une stimulation nociceptive peut conduire à un mouvement réflexe d'évitement et/ou à une stimulation du système nerveux végétatif au niveau des appareils cardiovasculaires, respiratoires et du système hormonal.

En peropératoire, le mouvement en réponse à une stimulation douloureuse est classiquement considéré comme un signe d'anesthésie insuffisante. Il faut préciser que cette réponse motrice met en jeu principalement les arcs réflexes au niveau de la moelle épinière et que des mouvements à l'incision ont été observés chez certains donneurs d'organes en état de mort cérébrale.

La réactivité du système nerveux autonome est plus complexe à analyser. De nombreux facteurs vont avoir une influence sur le système neurovégétatif et donc sur les paramètres physiologiques mesurables. La chirurgie elle-même influence les paramètres physiologiques notamment en cas de saignements, de manipulations ou de complications. Les facteurs préexistants ou les traitements du patient perturbent la lecture de ces paramètres. Enfin les agents anesthésiques vont modifier l'état de bas du patient. Par exemple, la plupart des hypnotiques sont vasodilatateurs, les morphiniques dépriment la commande respiratoire, certains hypnotiques sont bronchodilatateurs.

Ainsi surveiller le niveau d'anesthésie permet d'ajuster les doses pour que les effets anesthésiques équilibrent les effets des stimulations douloureuses.

Si l'anesthésie est insuffisante, la stimulation nociceptive se traduit par une élévation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, des extrasystoles, un bronchospasme ou un laryngospasme, une apnée ou à l'inverse une augmentation de la fréquence respiratoire. Des larmes et sueurs peuvent être observées

A l'inverse en cas de surdosage, les effets anesthésiques sont trop forts par rapport à la stimulation en cours et l'on peut voir apparaître une hypotension, une bradycardie ou encore une hypoventilation.

L'évaluation clinique de ces paramètres en peropératoire constitue la base de la pratique de l'anesthésie mais elle comporte plusieurs insuffisances. D'une part, cette évaluation est rétrospective : il faut attendre la réaction de l'organisme et tous les effets secondaires néfastes que cela implique pour évaluer si l'anesthésie était suffisamment profonde. D'autre part, la réactivité neurovégétative est plus ou moins spécifique car de nombreux facteurs peuvent modifier les paramètres physiologiques comme les traitements du patient, les pathologies associées ou encore la chirurgie elle-même (saignements). Enfin si la marge thérapeutique est large, on peut administrer des doses bien supérieures aux doses minimales nécessaires sans observer d'effet indésirable. On pense être à une dose adéquate car aucun élément nous indique le contraire alors que la dose administrée est beaucoup trop forte. Cette situation entraîne un retard de réveil un surcoût pharmaceutique inutile et des conséquences indésirables plus graves. Nous avons vu

qu'un surdosage en morphinique pouvait conduire à une hyperalgésie postopératoire voire à des douleurs chroniques persistantes bien après l'acte chirurgical.

Il est alors apparu intéressant de compléter cette surveillance clinique de base par d'autres méthodes. (17)

3.2.3 La surveillance pharmacologique

Chaque composante de l'anesthésie générale dépend directement de la concentration dans le système nerveux central, laquelle dépend avec un certain retard de la concentration sanguine. La surveillance pharmacologique est donc une approche statistique permettant de déterminer la probabilité que le patient soit dans un état donné en fonction de la dose administrée en se basant sur des données publiées c'est à dire établies sur d'autres patients. En résumé, la surveillance pharmacologique du niveau d'anesthésie est basée sur l'estimation des concentrations au site d'action de morphinique et d'hypnotique. Bien que cette estimation semble très imprécise, et très patient dépendante, elle constitue aujourd'hui une aide clinique démontrée (17).

3.2.4 La surveillance neurophysiologique

Tous les agents anesthésiques dépriment l'activité électrique et métabolique des neurones selon des phénomènes que nous avons évoqué précédemment. La profondeur de l'anesthésie peut être estimée par le recueil de l'activité neuronale puisque la dépression de l'activité électrique est parallèle à l'approfondissement de l'anesthésie.

L'EEG résulte de l'activité électrique spontanée produite par les neurones corticaux et sous corticaux et recueillie à la surface du scalp. L'EEG est un signal aléatoire, complexe et non périodique puisqu'il résulte de l'activité de milliers de neurones se dépolarisant plus ou moins indépendamment les uns des autres. L'EEG est cependant un signal intéressant pour monitorer la profondeur de l'anesthésie. En effet, lorsque la profondeur de l'anesthésie augmente, premièrement le tracé se ralentit, les ondes s'amplifient puis s'amortissent de plus en plus jusqu'à un tracé plat. Enfin, les signaux élémentaires qui composent l'EEG deviennent de plus en plus synchronisés entre eux, le caractère aléatoire diminue, le signal est de plus en plus prédictif et régulier.

A partir de l'EEG spontané, des techniques de surveillance et de monitoring ce sont développées. Par exemple, l'index bispectral ou BIS est basé sur le degré de synchronisation du tracé EEG et également sur la présence de fréquences rapides et le pourcentage de tracé plat. Plus la profondeur de l'anesthésie augmente, plus la

synchronisation de l'EEG augmente et plus la valeur du BIS diminue. Le BIS peut prendre une valeur de 0 à 100, 0 pour un sujet dans un sommeil très profond et 100 pour un sujet parfaitement éveillé.

Le BIS est le premier paramètre pour lequel un monitoring utilisable en anesthésie a été disponible. Ce paramètre a permis de démontrer plusieurs bénéfices de l'estimation de la profondeur de l'anesthésie tant sur le plan médical qu'économique et fait maintenant partie de la pratique courante.

Cependant, l'administration des agents analgésiques reste guidée par les conséquences cliniques de la nociception peropératoire (tachycardie, hypertension) ou par les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques des morphiniques. On peut toutefois dire que la surveillance clinique est insuffisante en raison de son caractère non prédictif, de la faible spécificité des paramètres hémodynamiques qui peuvent varier pour d'autres raisons que la douleur, et des curares qui bloquent les mouvements et masquent les réactions. (17)

Partie 2 : Le marché du monitoring de la nociception

Pour déterminer le niveau de nociception chez le patient en peropératoire, des outils remplacent l'évaluation subjective et permettent de quantifier le niveau de nociception de façon plus sensible et non invasive. Il existe différents types de monitoring :

- un monitoring basé sur les réactions hémodynamiques à la nociception (pression artérielle ou fréquence cardiaque)
- un monitoring mesurant les variations du diamètre pupillaire au cours de stimulations douloureuses
- et enfin un monitoring basé sur les variations de la conductance cutanée qui est fonction de la production de sueur.

L'objectif de cette deuxième partie est de présenter les principaux moniteurs de l'analgésie disponible sur le marché.

Chapitre 1 : Critères de choix d'un paramètre de surveillance

V. Billard, F. Servin, S. Molliex (17) ont défini les critères de choix d'un paramètre neurophysiologique comme moyen de surveillance de l'anesthésie et je pense que certains de ces critères peuvent s'appliquer à la surveillance de l'analgésie peropératoire.

Ce paramètre doit idéalement être :

- **quantitatif** : le paramètre doit faire l'objet d'une analyse automatique fournissant des valeurs quantitatives en temps réel. Si le paramètre fournit une information de type tout ou rien comme la réponse clinique, il ne permettra pas d'ajuster les doses. De plus des valeurs seuils bien définies et fortement corrélées au niveau d'analgésie clinique doivent être décrites dans la littérature.
- **reproductible** : d'un patient à l'autre mais aussi pour des protocoles d'anesthésie et des morphiniques utilisés différents.
- **sensible** : pour de large gamme de concentrations de morphiniques utilisées en clinique.
- **prédictif** : c'est à dire permettant de réagir avant les réactions hémodynamiques afin de permettre de garder un patient plus stable sur le plan hémodynamique et éviter les

risques d'une réaction trop violente (hausse de la pression artérielle importante et hausse de la fréquence cardiaque importante)

- **spécifique** : par rapport aux autres paramètres cliniques
- **résistant aux perturbations** : le paramètre doit varier de façon spécifique avec le niveau d'analgésie et ne doit pas être perturbé par d'autres facteurs. De plus, le recueil et l'analyse du signal doivent être compatibles avec les contraintes du bloc opératoire : équipement peu volumineux, résistances aux perturbations électromagnétiques, compatibilité avec les positions chirurgicales.
- **simple** : l'apprentissage et la mise en oeuvre doivent être simples et rapides.

Chapitre 2 : La pupillométrie

2.1 Principe

Le diamètre pupillaire reflète les interactions au niveau de l'iris entre les systèmes sympathiques et parasympathiques. Ces deux systèmes à la fois opposés et complémentaires interagissent au niveau des muscles avec une prédominance parasympathique pour le muscle constricteur et une prédominance sympathique pour le muscle dilatateur.

Ces interactions sont mises en jeu au cours de deux réflexes : le réflexe photo moteur en réponse à un stimulus lumineux et le réflexe de dilatation pupillaire en réponse à un stimulus douloureux.

Le réflexe de dilatation pupillaire est connu depuis longtemps comme étant lié au stimulus douloureux y compris chez le patient anesthésié. On peut dire que chez le patient éveillé la dilatation pupillaire est due à une activation du système sympathique (dilatateur) et est proportionnelle à l'intensité de la stimulation nociceptive. En revanche chez le patient anesthésié, la dilatation réflexe serait due à une inhibition du système parasympathique (constricteur). (18)

Le réflexe photo moteur dépend du système parasympathique. Il est diminué au pic d'une stimulation douloureuse, le système sympathique prédominant à ce moment là, et majoré après le pic douloureux. (18) (19) (20)

En pratique clinique, l'évaluation du réflexe de dilatation pupillaire est possible au cours de deux types de stimulations douloureuses. Soit en peropératoire au cours de stimulations nociceptives par mesures ponctuelles, soit en réponse à l'application d'un stimulus nociceptif calibré. Il s'agit d'une stimulation téτανique appliquée sur la peau du patient par l'intermédiaire d'électrodes.

2.2 Intérêts et preuves cliniques

En ce qui concerne le réflexe pupillaire, il a été montré que chez des sujets volontaires, l'application d'une stimulation téτανique nociceptive s'est traduite par une augmentation du diamètre pupillaire bien supérieure aux variations de la fréquence cardiaque et de pression artérielle. Larson et Al. montrent en effet chez 13 volontaires sains anesthésiés qu'une stimulation nociceptive de type stimulation téτανique fait augmenter le diamètre pupillaire de 265% alors que chez ces patients l'augmentation de la fréquence cardiaque était de 19% et l'augmentation de la pression artérielle était de 13% seulement. (2)(21)(22)

De la même manière les études ont montré qu'au cours d'une anesthésie générale, les morphiniques bloquent la réponse pupillaire à la stimulation douloureuse, la dilatation pupillaire observée après stimulation douloureuse diminuant proportionnellement à l'augmentation de la concentration cérébrale en morphinique(2)(21)(23). En effet, Barvais et Al. montrent que chez 12 patients anesthésiés, il existe une corrélation inverse entre la dilatation pupillaire en réponse à une stimulation téτανique et l'augmentation des doses de morphiniques (2)(21)(24).

En résumé, le réflexe de dilatation pupillaire et la pupillométrie permettent d'envisager le monitoring de l'analgésie de manière plus sensible et plus rapide que les variations hémodynamiques.

En ce qui concerne le réflexe photomoteur, lorsque l'on exerce un stimulus douloureux à un patient sous anesthésie générale, le réflexe photo moteur est inhibé. Cependant, après la stimulation il existe une augmentation de ce réflexe (22). Ce phénomène a été proposé comme moyen de monitoring de l'analgésie chez un patient anesthésié mais à ce jour, aucune publication ne montre l'intérêt du réflexe photo moteur en pratique clinique.

2.3 Applications cliniques

Plusieurs moyens de mesure existent. Il peut s'agir soit d'une mesure continue soit d'une mesure ponctuelle et répétée tout au long de l'acte chirurgical. Dans ce cas une réactivité pupillaire excessive témoignerait d'un défaut d'analgésie. Ou bien, il peut s'agir d'une mesure ponctuelle réalisée à la suite d'une stimulation calibrée d'intensité définie. Dans ce cas, la mesure permet une évaluation de la sensibilité individuelle des patients à la douleur suite à une stimulation douloureuse calibrée et permet ainsi d'optimiser la posologie des morphiniques avant l'acte douloureux comme l'incision par exemple. Ce

moyen de mesure permet également d'évaluer l'efficacité d'une anesthésie locorégionale réalisée en supplément de l'anesthésie générale (par exemple rachianesthésie ou péridurale).

En résumé la pupillométrie permet

- une évaluation de la sensibilité individuelle à la douleur
- une mesure de la sensibilité aux morphiniques
- une optimisation de la posologie des morphiniques avant un acte douloureux (incision)
- une diminution de l'administration des morphiniques en peropératoire
- le suivi de l'efficacité d'une anesthésie locorégionale sous anesthésie générale.

Des vidéopupillomètres portables sont aujourd'hui disponibles sur le marché, permettant l'enregistrement de la variation du diamètre pupillaire de manière simple. Certains intègrent un dispositif de réalisation d'un flash lumineux. (18)

L'Algiscan de la société iDMed est un appareil autonome constitué d'une caméra vidéo infrarouge et d'un processeur de traitement embarqué. Le système permet de monitorer le diamètre pupillaire et d'étudier le réflexe de dilatation pupillaire (en %). De plus le système intègre son propre stimulateur nociceptif permettant la réalisation de stimulation téτανique.

Le videoalgésigraphe de la société Synapsys est une caméra maintenue sur le visage par l'intermédiaire d'un casque. Ce monitoring permet d'enregistrer en continu la surface de la pupille et ses variations en pourcentage. Le dispositif est relié à un ordinateur portable permettant l'interprétation.

FIGURE 4 : L'ALGISCAN EXTRAIT DU SITE INTERNET DU CONSTRUCTEUR



2.4 Forces et faiblesses

Forces

- Plus sensible et plus rapide que les variations hémodynamiques
- Appareil autonome simple et léger pour l'Algiscan
- Prix compétitif

Faiblesses

- Mesure discontinue (sauf pour le videoalgésigraphe)
- Nécessite d'accéder à l'oeil du patient avec risque d'infection, de sécheresse ...
- Certaines positions (décubitus latéral) ou certaines chirurgies ne permettent pas d'accéder à la tête du patient
- Certains médicaments peuvent interagir et bloquer la réaction pupillaire
- Interférences liées à la lumière et à l'âge
- Les syndromes pupillaires limitent l'utilisation

Chapitre 3 : L'indice de variabilité pléthysmographique (SPI)

3.1 Principe

Le SPI (indice de variabilité pléthysmographique) mesure le tonus sympathique du système nerveux autonome. Le SPI prend en compte l'augmentation de la fréquence cardiaque et la vasoconstriction périphérique constatée à la suite d'une stimulation nociceptive. La mesure est réalisée à l'aide du signal pléthysmographique enregistré par un oxymètre de pouls. Le principe de l'oxymétrie est basé sur l'absorption de lumières de longueurs d'ondes spécifiques par un échantillon sanguin. La source lumineuse du capteur comprend deux diodes émettant une lumière à deux longueurs d'onde connues, en général 660 nm (rouge) et 940 nm (infrarouge). La lumière infrarouge est absorbée par le flux sanguin saturé en oxygène qui laisse alors passer plus de lumière rouge et inversement pour le sang saturé en déoxyhémoglobine. Le capteur photoélectrique

enregistre la quantité de lumière qui n'a pas été absorbée. Le capteur permet une mesure des changements de volume sanguin dans les petits vaisseaux sanguins périphériques. Ainsi le capteur permet une mesure de deux paramètres : l'amplitude de l'onde de pléthysmographie reflet de la vasoconstriction ou vasodilatation des vaisseaux périphériques et l'intervalle de pouls reflet de la fréquence cardiaque.

Ensuite, les mesures de la fréquence cardiaque et de l'amplitude de pléthysmographie sont normalisées afin de réduire la variabilité interindividuelle. Le SPI est calculé de la manière suivante :

$$\text{SPI} = 100 - (0,7 \times \text{PPGAnorm} + 0,3 \times \text{HBInorm})$$

où PPGAnorm est l'amplitude de l'onde pléthymographique normalisée et HBInorm est l'intervalle de pouls normalisé. (2)

3.2 Intérêts et preuves cliniques

La première étude permettant de découvrir l'intérêt de l'onde de pouls dans le monitoring de la réponse à un stimulus nociceptif a été menée en 2002. Luginbühl et Al. montraient sur une étude incluant 95 patients que les patients qui ne modifiaient pas l'amplitude de leur onde de pouls après stimulation tétanique ne présentaient pas de réaction hémodynamique à la suite d'une stimulation nociceptive (intubation endotrachéale). (2)(25)

Par la suite Huiku et Al. ont développé en 2007 le principe de calcul du SPI. Ils ont montré une relation entre le SPI, les stimuli chirurgicaux et les différentes concentrations des agents analgésiques (26). En clair, l'index SPI augmente si le stress augmente et diminue si l'analgésie est élevée et inversement (2). Le SPI indique des réponses statistiquement significatives à la stimulation chirurgicale (mesure avant et après un acte douloureux) et indique des réponses statistiquement significatives aux variations du niveau d'analgésie (mesures en modifiant les concentrations d'agents analgésiques). Ensuite, cette relation a été démontrée dans 11 publications scientifiques avec des schémas anesthésiques et chirurgicaux différents donc avec des patients différents et des affections cliniques différentes.

Enfin, Chen et Al. ont comparé de manière randomisée prospective le contrôle de l'anesthésie intraveineuse soit sous contrôle du SPI soit sous contrôle des paramètres cliniques habituels chez une population de 80 patients. Ils ont montré une réduction significative des doses d'analgésiques utilisées dans le groupe sous contrôle du SPI. De

plus, ces patients présentaient moins d'effets secondaires indésirables et étaient plus stable sur le plan hémodynamique. Ils ont ensuite montré que ces patients présentaient une durée de réveil plus courte. (27)

3.3 Applications cliniques

La mesure du SPI est une mesure non invasive, ne nécessitant pas de matériel supplémentaire à usage unique. L'algorithme de calcul est simplement ajouté à certains moniteurs GE.

Il a été montré une corrélation entre le SPI, les concentrations d'analgésiques et les stimuli nociceptifs. Cependant, le SPI renseigne sur des réponses du patient à la stimulation chirurgicale au cours d'une anesthésie générale. Il convient de souligner que le SPI évalue des réponses et de ce fait n'est pas en mesure de renseigner sur l'effet d'agents analgésiques en l'absence de stimulation douloureuse et la valeur absolue du SPI est parfois difficile à évaluer. (28)

Le SPI permet :

- une optimisation des doses d'analgésiques en fonction du patient
- de réduire les événements indésirables
- de maintenir un patient stable sur le plan hémodynamique
- de réduire la durée des procédures

Le SPI n'est pas influencé par la concentration des agents hypnotiques (comme le propofol). (29)

3.4 Forces et faiblesses

| Forces | Faiblesses |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Simple d'utilisation• Ne nécessite pas de matériels supplémentaires• Pas de consommables• Algorithme inclus dans les moniteurs GE• Permet d'optimiser les doses et de réduire les effets indésirables• Permet de réduire les temps de procédure• Nombreuses validation cliniques• Études cliniques montrant un intérêt du monitoring du SPI en comparaison aux protocoles de surveillance habituels | <ul style="list-style-type: none">• Le SPI ne mesure que des réponses à des stimulations nociceptives• Le SPI est affecté par de nombreux artéfacts• Les antécédents d'hypertension et le volume sanguin du patient peuvent impacter le SPI (28)(30)(31)• Un signal faible de pléthysmographie et l'hypovolémie impactent le SPI (28)(32)• L'hypothermie, l'arythmie, l'atropine et les stimulateurs cardiaques impactent le SPI (28)(33)• Le SPI ne peut être utilisé chez le patient conscient• Les médicaments affectant le système sympathique ont un impact sur le SPI |

Chapitre 4 : L'Analgésie Nociception Index (ANI)

4.1 Principes

En dehors de toute influence extérieure, le coeur possède son propre rythme, régulier, insufflé par son pacemaker naturel, le noeud sinusal. Ce noeud sinusal est relié au système nerveux autonome par sa branche sympathique (accélétratrice) et sa branche parasympathique (modératrice). Ce sont les actions du système nerveux autonome qui induisent une modulation du rythme cardiaque. L'analyse mathématique de ces variations donne donc une image de l'activité du système nerveux autonome. Les fluctuations à court terme de la fréquence cardiaque sont le reflet de l'activité des systèmes sympathiques et parasympathiques. C'est ce que l'on appelle la variabilité de la fréquence cardiaque. Il s'agit de l'intervalle non fixe entre chaque complexe QRS. (2)

L'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque définit plusieurs zones de fréquences. Dans les basses fréquences (0,04 à 0,15 Hz) un pic apparaît correspondant essentiellement à la modulation du tonus sympathique par le baroréflexe. Dans les hautes fréquences (0,15 à 0,4 Hz) le pic observé est sous la dépendance du tonus parasympathique principalement modulé par la respiration. Il s'agit du phénomène d'arythmie sinusale respiratoire. Chaque cycle respiratoire s'accompagne d'une levée brusque et transitoire du tonus parasympathique entraînant une accélération de la fréquence cardiaque et une diminution de l'espace RR. C'est ce phénomène qui a été choisi pour l'analyse de la balance sympathique / parasympathique par l'indice ANI.

Chez un patient au repos, en dehors de toute stimulation nociceptive, seule l'arythmie sinusale respiratoire influence la variabilité de l'espace RR. Ces variations sont nombreuses et la courbe des séries RR est de grande amplitude. Il y a une grande différence entre les minima et les maxima RR. En revanche, lorsque le système sympathique s'active la variabilité de l'espace RR est abolie et la courbe des séries RR s'écrase sur elle même. L'indice ANI est une mesure de l'aire sous la courbe de la série RR. Quand le patient est confortable le parasympathique prédomine l'amplitude de la courbe est élevée et l'indice ANI est haut. Lorsque le système sympathique s'active l'amplitude est faible et l'indice ANI est bas.

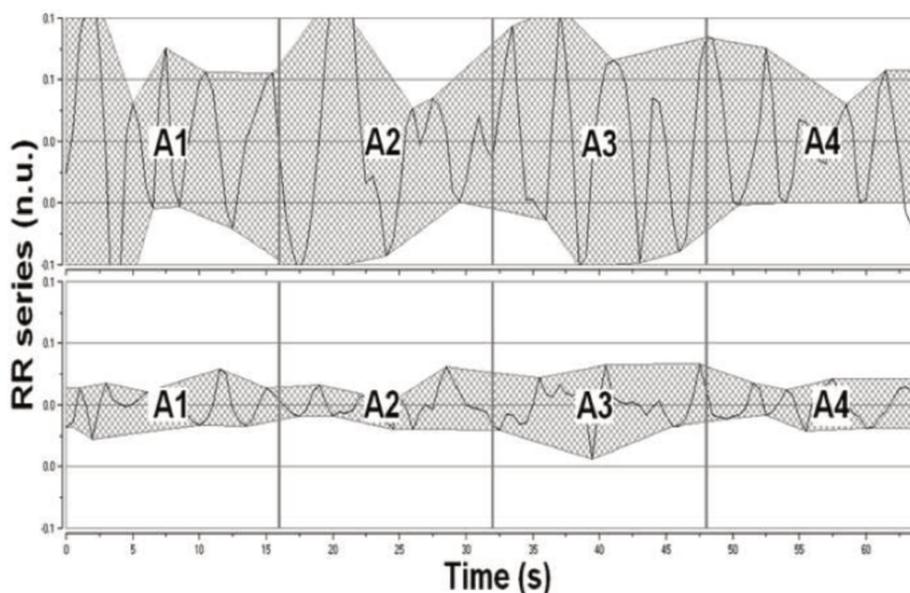


FIGURE 5 : SÉRIE RR ET CALCUL DE L'AIRE SOUS LA COURBE
(extrait des publications commerciales MDoloris Médical Systems)

4.2 Intérêts et preuves cliniques

En 2013, Gruenewald et Al. évaluent sur 25 patients l'indice ANI après une stimulation téτανique. Les auteurs montrent que l'ANI reflète mieux un stimulus nociceptif en présence d'une analgésie insuffisante que les variations des paramètres hémodynamiques et du BIS. (34)(39)

Ensuite Jeanne et Al. ont étudié l'ANI, la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez des patients en anesthésie générale subissant une chirurgie abdominale. Les auteurs ont également conclu que l'ANI semblaient plus sensible que la fréquence cardiaque et la pression artérielle pour monitorer les réponses aux stimuli douloureux. En effet après le début de la chirurgie l'ANI baissait à 60 puis à 50 après une stimulation nociceptive alors qu'aucun changement n'était observé sur les paramètres hémodynamiques. (35)(39)

Dans une autre étude, Jeanne et Al. ont montré que l'ANI pouvait être prédictif sur les réactions hémodynamiques (augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque de plus de 20%). Les auteurs ont montré que chez les patients où la valeur de l'ANI était maintenue au dessus de 63, on voyait une diminution significative des épisodes de réactions hémodynamiques. Par la suite Boselli et al. ont également montré cet aspect prédictif de l'ANI sur une population plus large (36)(37)(39)

Enfin, Boselli et al. ont également montré que la mesure de l'ANI pouvait être prédictif sur la douleur ressentie en postopératoire. Chez 200 patients on a mesuré l'ANI juste avant l'extubation et on a demandé aux patients de mesurer leur douleur sur une échelle de 0-10, 10 minutes après leur arrivée en soins intensifs. Il a été montré une relation inverse entre l'ANI et ce score de douleur. Un ANI en dessous de 50 prédisait une douleur forte en salle de réveil (score>3). Les auteurs ont conclu que l'ANI mesuré juste avant l'extubation pourrait être prédictif de la douleur postopératoire avec une bonne sensibilité et spécificité (86%). (38) (39)

4.3 Applications cliniques

L'ANI est mesuré par un moniteur spécifique commercialisé par la société MDoloris Médical Systems. La mesure de l'ANI demande simplement de recueillir un signal ECG de bonne qualité pour les calculs de l'espace RR. Le moniteur possède ses propres électrodes.

La mesure de l'ANI permet

- une mesure continue tout au long de l'intervention et non invasive de la balance sympathique/parasympathique
- d'optimiser les doses de morphiniques et éviter les sous et sur dosage
- d'être prédictif sur les réactions hémodynamiques et de garder un patient stable sur le plan hémodynamique
- d'être prédictif sur l'intensité des douleurs postopératoires

4.4 Forces et faiblesses

Forces

- Mesure continue et non invasive
- Prédictif sur les réactions hémodynamiques
- Prédictif sur l'intensité des douleurs postopératoires
- Permet d'optimiser les doses de morphiniques tout au long de l'intervention

Faiblesses

- Moniteur supplémentaire et consommables nécessaires
- Les arythmies, l'apnée, les patients porteurs de pacemaker, la fréquence respiratoire lente limitent l'interprétation de l'ANI
- Le bistouri électrique cause de nombreux artéfacts sur le signal ECG et rend difficile le calcul de l'ANI
- Les médicaments agissant sur le noeud sinusal ou sur le système sympathique (atropine, éphédrine) bloquent l'interprétation de l'ANI pendant le temps d'action du médicament

Chapitre 5 : La conductance cutanée

5.1 Principes

Les glandes sudoripares sont les seuls organes disposant d'une innervation provenant exclusivement du système nerveux sympathique. Elles peuvent donc permettre de monitorer l'activation du système sympathique au cours d'un stress ou d'une stimulation nociceptive.

Dans les zones riches en glandes sudoripares (paume de la main), l'augmentation des sécrétions modifie les propriétés électriques de la peau et provoque une augmentation transitoire de la conductance cutanée. Ces variations de la conductance cutanée peuvent être mesurées à l'aide d'électrodes placées à la surface de la peau.

Des algorithmes ont été décrits permettant d'obtenir le nombre de fluctuations de la conductance cutanée (NSCF) qui augmente en cas de stimulus nociceptif et l'amplitude des fluctuations (ASCF) corrélée à l'intensité de la stimulation. Enfin le SCL est le niveau moyen de la conductance et reflète le tonus sympathique en dehors de toute stimulation (2).

5.2 Intérêts et preuves cliniques

Gjerstad et Al. montrent chez 20 patients que lors de l'intubation sous anesthésie générale l'augmentation du NSCF est bien corrélée à un score clinique de stress. De plus ce score s'élève lors d'une stimulation téτανique et est diminué par les analgésiques. (40) (42)

De plus, Storm et al. montrent que lors d'une stimulation nociceptive accompagnée d'une réaction d'éveil (monitoré par le BIS), le NSCF augmente ainsi que le SCL. En revanche si la stimulation douloureuse ne s'accompagne d'aucune variation de la profondeur de l'anesthésie, seul le NSCF augmente. La mesure de la conductance cutanée pourrait donc permettre de détecter une réaction suite à une stimulation douloureuse et de distinguer un défaut d'analgésie d'un défaut d'hypnotique.(41)(42)

5.3 Applications cliniques

La société Medstorm a développée le StressDetector en se basant sur ce principe. Cet appareil comprend un module de mesure et un câble patient reliés à un ordinateur pour l'interprétation. Trois électrodes sont placées sur la paume de la main du patient. Une électrode de référence, une électrode permettant l'application d'un courant de faible intensité et une électrode de mesure.

Le StressDetector permet une mesure en continue tout au long de l'intervention du niveau de nociception du patient de détecter une nociception de manière plus sensible et plus spécifique que les paramètres hémodynamiques.

5.4 Forces et faiblesses

Forces

- Plus sensible et plus spécifique que les paramètres hémodynamiques
- Simple d'utilisation et d'interprétation

Faiblesses

- Ne peut être utilisé chez le patient conscient car l'anxiété augmente la conductance cutanée.
- Sensible aux artéfacts du bistouri électrique
- L'hypothermie, les lésions cutanées, les mouvements limitent l'utilisation de la conductance cutanée
- Les médicaments agissant sur le système sympathique limitent l'utilisation de la conductance cutanée

PARTIE 3 : Conquérir de nouvelles parts de marché

Chapitre 1 : La diffusion de l'innovation

E. Rogers en 1962 a proposé une théorie de la diffusion de l'innovation (43). Cette théorie qui reste une référence aujourd'hui définit 5 groupes de clients, certaines personnes étant plus ouvertes que d'autres à la nouveauté et à l'innovation. Ces 5 groupes de clients sont associés à 5 phases d'adoption d'une nouveauté. A travers cette théorie on essaie de comprendre comment une entreprise peut favoriser ou accélérer l'évolution de son produit à travers les différentes phases d'adoption en faisant passer son innovation d'un marché de niche à un marché de masse.

Rogers propose donc de définir 5 catégories de clients selon leur intérêt et leur rapidité à acheter un produit nouveau. (43) (44) (45)

1. Les innovateurs : ce sont les clients les plus sensibles à l'innovation. Ce sont les premiers clients devant les boutiques dès la sortie du produit. Ils n'ont pas besoin de l'avis des autres consommateurs dans leur processus d'achat. Au contraire, ils aiment partager leurs expériences d'un produit nouveau et diffuser leurs avis. Ce sont eux qui présentent une innovation à l'intérieur de leur système social. Plus encore ils contribuent à mettre au point la technologie en collaboration avec l'entreprise. Ils représentent seulement 2.5% de la population.
2. Les premiers adeptes : ils sont plus intégrés à l'intérieur du système social et achètent rapidement. Ce sont les leaders d'opinion. On leur demande un avis sur l'innovation et c'est vers eux que l'on se tourne pour obtenir des informations. Ils adoptent rapidement toute nouvelle technologie moins par passion ou par goût pour l'innovation mais plus pour gagner un avantage concurrentiel. Pour l'entreprise c'est cette catégorie de clients qui va permettre de confirmer que le produit rencontre un réel besoin. Ils sont plus nombreux que les innovateurs et représentent 13,5% de la population.
3. La majorité précoce : ce sont les clients réfléchis, pragmatiques. Ils achètent plus tardivement et attendent les premiers retours d'expérience avant d'acheter un produit nouveau. Ils ont la volonté de n'acheter qu'aux leaders du marché ce qui diminue les risques. Ils se basent sur l'opinion d'autres acheteurs ou sur l'opinion d'associations professionnelles reconnues. Ils adoptent l'innovation juste avant la moyenne du système social. Plus difficile à convaincre, ce groupe est très important dans le

processus de diffusion de l'innovation. Ils sont nombreux et représentent 34% de la population.

4. La majorité tardive : ces clients sont très influencés par les avis des autres utilisateurs. Ils ont besoin de preuves de performance et ils attendent que le produit soit utilisé par une majorité de personnes. Ils consentent à adopter le produit dès que les incertitudes sont levées. Ils adoptent l'innovation juste après la moyenne du système social. Ils représentent également 34% de la population.
5. Les retardataires : ce sont les derniers à accepter l'innovation. On peut les considérer comme des réfractaires. Ce sont les plus rationnels. Fortement encrés dans la tradition, ils sont plutôt résistants aux nouveautés. Ils attendent les preuves de réussite de l'innovation et même que le produit soit devenu courant avant d'acheter. Ils représentent tout de même 16% de la population.

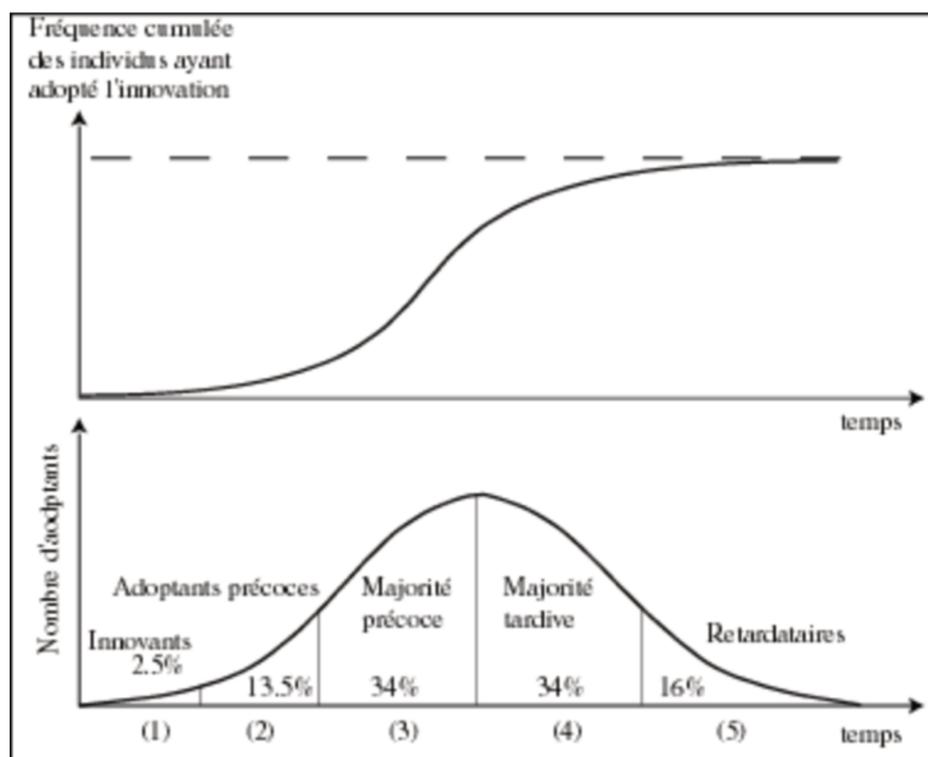


FIGURE 6 : COURBE D'ADOPTION D'UNE INNOVATION D'APRÈS ROGERS (43)(45)

Alors comment utiliser ce modèle pour une entreprise proposant un service ou un produit innovant.

Premièrement, il faut préciser que le cycle de diffusion de l'innovation n'est pas continu et que le passage d'une catégorie de consommateurs à une autre n'est pas

automatique (45). Le caractère discontinu de ce cycle s'explique principalement par les différences d'attentes, de valeurs, de besoins qui existent entre les différents types de consommateurs et que ces consommateurs vont acheter un produit innovant pour différentes raisons.

Ensuite G. Moore dans son livre *Crossing the Chasm* en 1991 (46) met en évidence un passage délicat dans le processus de diffusion de l'innovation. Il nomme ce point de rupture "gouffre" et le situe juste avant l'acceptation par la majorité précoce.

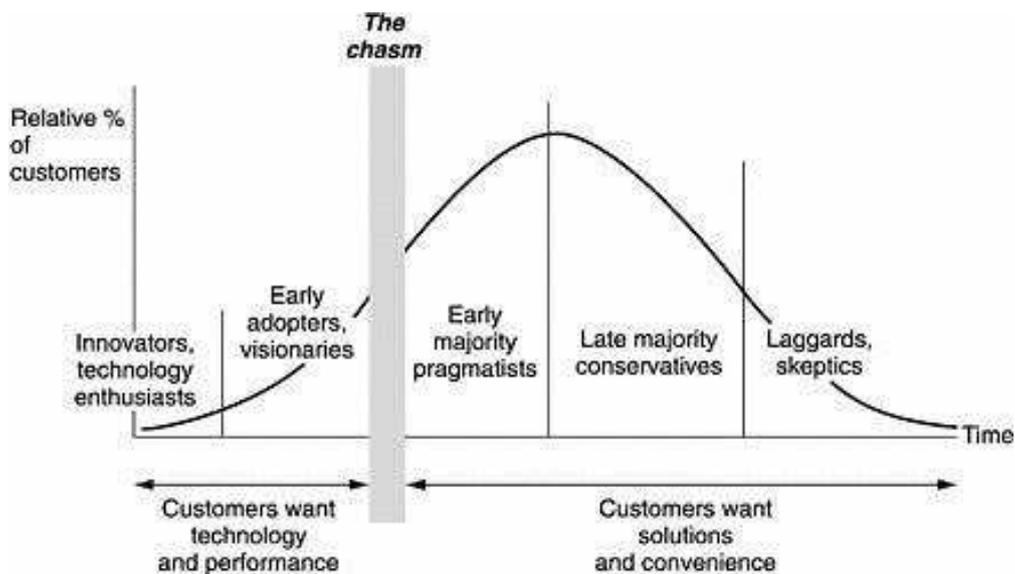


FIGURE 7 : THE "CHASM" OU GOUFFRE SELON G.MOORE (46)

Ce gouffre sépare en fait deux grands types d'utilisateurs.

- En amont les consommateurs désireux de technologies afin de performer. Ces clients n'ont pas peur des innovations radicales. Ces visionnaires perçoivent avant les autres le potentiel et les changements. Ils ne sont pas difficiles à convaincre.
- En aval, les clients plus pragmatiques à la recherche de solution et d'utilité. Ils prennent en compte les apports concrets de la technologie nouvelle, la fiabilité, la solidité, la durabilité, l'image de marque, les preuves, les résultats.

La clé du succès semble donc se trouver dans ce passage dissociant les entreprises capables de franchir facilement ce gouffre et d'entrer dans le marché de masse par la conquête de la majorité des pragmatiques et les entreprises n'ayant pas réussi à convaincre cessant leur développement à cette étape. Il s'agit d'un passage délicat en effet comme évoqué précédemment la majorité précoce ne faisant confiance qu'aux leaders a besoin du retour d'expérience d'un grand nombre d'utilisateurs. Ainsi tant

que le produit n'est pas parvenu à atteindre une position de leader l'entreprise a peu de chance de convaincre les conservateurs et comme dans un cercle vicieux, tant que l'entreprise n'atteint pas les acheteurs conservateurs, le produit a peu de chance de devenir leader. (44)

C.Moore incite les entreprises à porter une attention particulière à ce passage dans son principe "16% rule". Les 16% font référence ici aux 16% des consommateurs potentiels déjà conquis : les innovateurs (2,5%) et les premiers adeptes (13,5%). Il explique que lorsque ce point des 16% est atteint il est essentiel de changer de message.

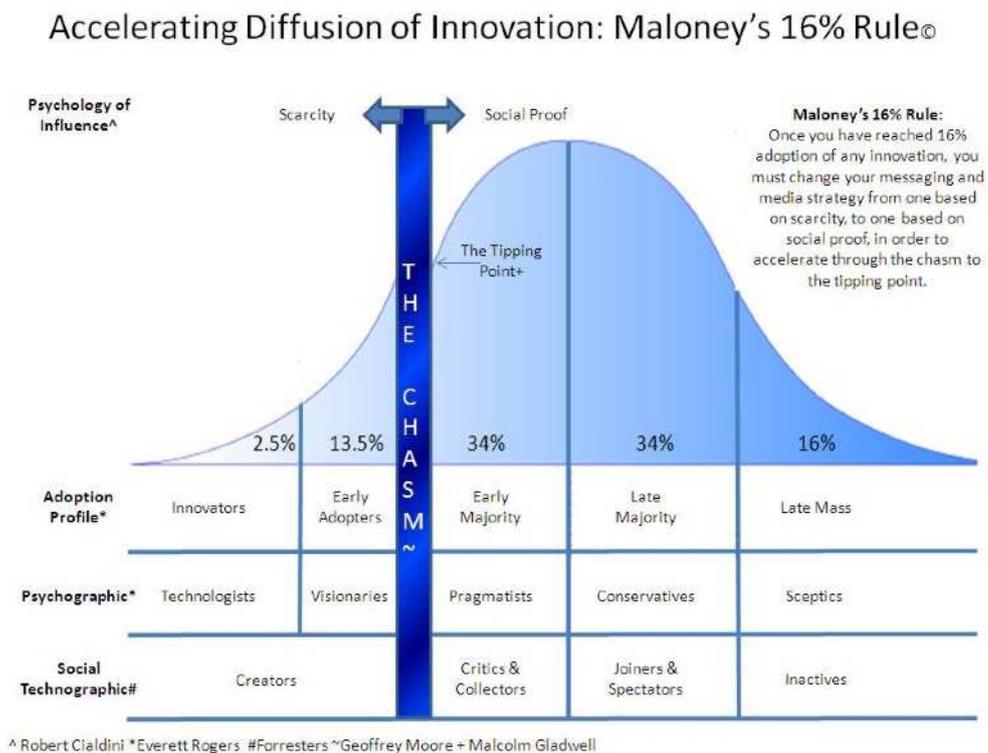


FIGURE 8 : ACCELERATING DIFFUSION OF INNOVATION : MALONEY'S 16% RULE D'APRÈS MALONEY (47)

Lors de la mise sur le marché, il faudra parler de produit novateur, de nouvelles technologies, de nouveautés puisque c'est ce que les acheteurs veulent entendre. On pourra employer les termes "soyez les premiers à ... " Au contraire une fois les 16% atteints on parlera de solutions, d'avantages, de preuves. On préférera employer des expressions comme "rejoignez les 10 000 premiers utilisateurs de notre produit". Il faudra porter une attention particulière aux canaux de communication pouvant être radicalement différents entre les deux groupes (47).

L'analyse du passage de ce gouffre, clé du succès de la diffusion a permis de dégager plusieurs facteurs, endogènes et exogènes qui facilitent l'adoption.

E.Rogers a ainsi identifié cinq critères spécifiques à l'innovation permettant d'expliquer le succès ou l'échec d'une innovation (43).

1. L'avantage relatif correspond à la perception par les consommateurs que l'innovation est meilleure ou plus performante que les solutions existantes. Il faut prendre en compte ici la perception, les besoins, les attentes spécifiques à chaque groupe de consommateurs. Il peut s'agir par exemple de l'apport d'un gain financier, d'un prestige social, d'une meilleure prise en charge du patient.
2. La compatibilité de l'innovation avec les valeurs et pratiques existantes des consommateurs potentiels influe également la rapidité d'adoption d'une innovation.
3. La simplicité et facilité d'utilisation de l'innovation du point de vue de l'utilisateur final peut également influencer la vitesse d'adoption d'un produit. Une innovation nécessitant un apprentissage important sera plus lente à se diffuser que si elle ne requiert pas de formation ni de compétences spécifiques.
4. La possibilité d'essayer l'innovation peut faciliter son approbation en diminuant notamment les incertitudes et donc le risque.
5. Enfin, l'observabilité des résultats permet de prouver plus facilement le ou les avantages d'une innovation facilitant ainsi son approbation par les consommateurs.

Ensuite, des facteurs exogènes créent un contexte plus ou moins favorable à l'innovation. Ces facteurs sont liés à l'environnement dans lequel l'innovation s'inscrit. Ces facteurs vont influencer la valeur globale de l'innovation. En effet le nombre d'utilisateurs d'un produit ou d'un service augmente la valeur perçue de celui-ci par les utilisateurs potentiels. De plus le nombre de biens complémentaires disponibles sur le marché augmente également la valeur de l'innovation : ce sont les accessoires complémentaires, les options, les fonctionnalités supplémentaires.

G. Moore dans son ouvrage Crossing the Chasm propose lui aussi des solutions simples pour faciliter le passage vers le marché de masse. Il propose aux entreprises de segmenter le marché et de le réduire à une micro-niche dans laquelle le produit à une valeur ajoutée très significative voire unique. Il est alors plus facile de devenir le leader d'un tout petit marché que d'un immense. Ainsi dans cette micro-niche, les premiers clients ou premiers groupes de clients vont se caractériser par des besoins ciblés précis et identiques. Ce ciblage permet donc de constituer une référence dès la première vente et

de s'en servir auprès des autres clients du groupe. Après la phase du succès auprès des acheteurs stratégiques, l'objectif n'est donc pas de vouloir diffuser l'innovation partout et d'épuiser son temps et ses ressources à vouloir vendre à n'importe quel client mais de cibler et d'identifier le micro-segment idéal.

Ensuite, dans ce segment, il faut définir LE client référence, celui qui apportera le crédit et l'image de leader. Une fois devenue incontournable dans ce segment, l'entreprise va pouvoir fournir aux acheteurs les plus conservateurs les références, les preuves, les retours d'expérience validés par leur milieu. La stratégie consiste ensuite à choisir un autre micro-segment connexe au premier et de répéter les mêmes opérations.

Chapitre 2 : Le marché spécifique du dispositif médical.

Comment adapter cette théorie de la diffusion de l'innovation au marché du dispositif médical en général et au marché du monitoring de l'anesthésie en particulier.

2.1 Les clients

On peut parfaitement adapter la segmentation des clients proposée par Rogers au monde médical.

Les innovateurs ce sont généralement les professeurs et maîtres de conférences des universités. Ils évoluent dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) et possèdent une double activité. En parallèle de leur activité de soins, ils ont une activité de recherche et d'enseignement. Ils sont amenés notamment à approfondir leur domaine d'études en effectuant des recherches ou en encadrant des activités de recherches académiques. Puis au travers de séminaires, congrès, publications, ils vont partager le résultat de ces recherches avec le reste de la communauté scientifique de leur domaine. Ils vont enfin enseigner dans les structures universitaires. Particulièrement à la pointe dans leur domaine d'activité, ils sont reconnus par leurs pairs et sont des leaders d'opinions ou Key Opinion Leader en Anglais (KOL). Ils vont valider l'intérêt scientifique d'une innovation mais bien plus ils vont souvent participer à l'élaboration et au développement de la technologie.

Mais ce ne sont pas les seuls à être innovant, les jeunes chefs de clinique ou praticiens hospitaliers sont constamment à la recherche de moyens afin d'améliorer leur pratique et leur prise en charge. Ils ont eux aussi une double activité car ils n'ont pas totalement fini leurs études et sont donc particulièrement sensibles aux innovations, aux nouveautés dans leur domaine d'activité.

Et puis bien sûr, de nombreux praticiens sont sensibles aux innovations et aux nouveautés. Ils ne travaillent pas forcément dans les CHU mais dans des structures plus petites. Ce sont par exemple des centres de référence dans un domaine particulier (centre de lutte contre le cancer, hôpitaux spécialisés), ou des cliniques privées particulièrement à la pointe et innovantes.

Dans le milieu du dispositif médical, les médecins (qu'ils soient professeurs, chefs de clinique ou praticiens hospitaliers) ne sont pas les seuls à intervenir dans le processus de décision. Les ingénieurs biomédicaux sont généralement les acheteurs. Ils ont un rôle important dans la validation de la sécurité du matériel, de son évolution dans le temps, de son coût d'exploitation (consommables, maintenance), de l'avantage de la technologie en terme économique, pratique, Le besoin peut naître également de l'intérêt d'un infirmier référent dans un domaine (référent douleur, membre d'un comité de lutte contre la douleur CLUD) ou d'un cadre de santé.

En France, il existe 32 CHU répartis sur l'ensemble du territoire, situés dans les principales capitales régionales. D'après le réseau CHU (48), l'activité de soins des CHU représentait en 2015, 5 millions d'entrées en court séjour et 20 millions de consultants. 788 000 séjours en chirurgie ont eu lieu dans les CHU sur les 4 millions d'opérations chirurgicales par an (c'est environ 20%). 32 CHU sur les 1500 établissements de santé cibles en France cela représente environ 2%. On retrouve environ nos 2,5% d'innovateurs bien qu'il s'agisse d'une estimation grossière et que rappelons le les CHU ne sont pas les seuls à innover.

Cependant, le CHU est un lieu de recherche et d'innovation. Les CHU sont impliqués dans près de 90% des publications scientifiques et promoteurs de plus de 80% des essais cliniques conduits dans les établissements de soins. En 2016, ils avaient signé 112 premières mondiales depuis leur création.

En ce qui concerne les utilisateurs finaux, d'après l'Atlas de la démographie médicale en France (49), il y avait en 2016 environ 10 000 médecins anesthésistes réanimateurs en France évoluant au bloc opératoire, en service de réanimation, et en unité de soins post opératoire. Mais le monitoring de l'analgésie ne s'adresse pas seulement à l'anesthésie générale. On a vu que certaines technologies se destinaient également au monitoring de la douleur chez des patients conscients, mal ou non communicant ouvrant ainsi la possibilité d'utiliser ces techniques en service de psychiatrie, de soins palliatifs, ou dans les centres de lutte contre la douleur. Et puis bien souvent ce

sont les infirmiers anesthésistes (IADE) qui seront les principaux utilisateurs de la technologie en pratique quotidienne.

Le marché potentiel est colossal. En ne se basant que sur une utilisation en anesthésie générale, cela représente 9 millions d'actes pratiqués en France chaque année.

2.2 Le produit et les facteurs endogènes

Reprenons les cinq critères spécifiques à l'innovation définis par Rogers et permettant d'expliquer le succès ou l'échec d'une innovation.

2.2.1 L'avantage relatif

C'est la perception par les consommateurs que l'innovation est meilleure ou plus performante que les solutions existantes. Dans le cas du monitoring de l'analgésie, il convient donc de comparer les avantages des innovations proposées comparées aux paramètres de surveillance utilisés jusqu'alors (paramètres hémodynamiques, échelles de douleur, mouvements peropératoires etc). Nous avons vu en deuxième partie que chacune des entreprises avaient mis en place des études de comparaison entre leurs technologies et les pratiques courantes, montrant dans la plupart des cas que les nouvelles solutions de monitoring étaient plus sensibles et plus spécifiques pour détecter une nociception non prise en charge par les analgésiques. Ces études basées sur des preuves statistiques solides et irréfutables ont été menées sur de petites populations de patients. Elles doivent être réalisées sur des populations de patients beaucoup plus large afin d'apporter des preuves plus solides.

D'autres avantages ont été mis en évidence au travers des études menées par les constructeurs. Le monitoring de l'analgésie permettrait d'éviter les situations de sous ou de sur dosage en morphiniques évitant ainsi l'instabilité hémodynamique du patient, ou la survenue d'hyperalgésie post opératoire. Ainsi le monitoring permet de réduire les temps d'intervention et les temps passés en unité de soins post opératoire, diminuant ainsi le temps de réadaptation et le temps d'hospitalisation des patients. Ces techniques permettent une meilleure prise en charge du patient en adaptant les doses aux besoins spécifiques de chaque patient et évitent d'utiliser trop de drogues inutiles.

On peut donc entrevoir des avantages en termes d'économies dans la prise en charge des patients (moins de médicaments inutiles, temps de prise en charge plus

court) ; avantages auxquels les administrateurs des hôpitaux sont sensibles aujourd'hui. A ma connaissance aucune étude n'a été menée pour valider cet argument.

Enfin, les patients sont aujourd'hui les acteurs de leur santé. Ils sont de plus en plus renseignés sur les nouveautés et les innovations du domaine médical et la qualité des soins pratiqués dans les hôpitaux. Ils vont parfois préférer se rendre dans un établissement en particulier ou préférer consulter un praticien en particulier car il est le seul à proposer une certaine technique. Pour un hôpital, être particulièrement à la pointe dans un domaine, c'est être compétitif et recruter plus de patients, c'est aussi améliorer son image et sa renommée.

2.2.2 La compatibilité

Il faut porter une attention particulière à la compatibilité de l'innovation avec les valeurs et pratiques des consommateurs potentiels. Il s'agit bien entendu de proposer un dispositif compatible avec la sécurité du patient et de l'utilisateur. Cette preuve peut être apportée par le marquage CE. En France, la mise sur le marché d'un dispositif médical est subordonnée à un marquage CE préalable. Ce marquage CE est sous la responsabilité du fabricant, celui-ci doit soumettre son produit à une procédure d'évaluation de conformité aux exigences essentielles décrites dans les directives européennes applicables. (50)

Dans le cas du marché du monitoring de l'analgésie, les fabricants portent une attention particulière à proposer un dispositif non invasif, simple d'utilisation, ne perturbant pas les autres dispositifs de mesure et de surveillance habituellement utilisés. Ils proposent de plus des dispositifs compatibles avec une utilisation dans un bloc opératoire avec ses contraintes particulières.

2.2.3 La simplicité et facilité d'utilisation

L'ensemble des dispositifs proposés par les fabricants sur le marché du monitoring de l'analgésie fournissent une mesure, un paramètre le plus souvent sans unité, facilement interprétable. Dans la plupart des cas, le dispositif peut être utilisé dans toutes les situations, sans nécessité de calibration ou d'étalonnage et peut être utilisé chez pratiquement tous les patients. Ces arguments renforcent la simplicité d'utilisation perçue par les clients.

2.2.4 La possibilité d'essayer

Le caractère non invasif et simple d'utilisation permettent aux clients potentiels d'essayer la technologie dans leur pratique courante. Dans certains cas la mise à disposition d'un appareil peut être envisagé afin que le client réalise ses propres études comparatives ou d'évaluation. Cette possibilité d'essayer peut accélérer la diffusion de l'innovation, un client satisfait va partager son expérience avec le reste de son réseau. Enfin la possibilité d'essayer permet d'enlever les doutes, les incertitudes qui entourent un produit innovant et renforce l'acceptation des plus pragmatiques.

2.2.5 L'observabilité des résultats

Dans le cas des dispositifs médicaux, et pour la communauté scientifique médicale les preuves (d'efficacité ou de sécurité) proviennent des études cliniques. Ces preuves de l'efficacité clinique sont essentielles au début du processus de développement pour l'obtention du marquage CE notamment et puis comme évoqué pour convaincre les consommateurs les plus pragmatiques.

Il apparaît donc le problème de définir ce qu'est une preuve fiable du bénéfice clinique apporté par un traitement ou un dispositif médical (51). Lorsque l'on teste une technologie il peut y avoir ce que l'on appelle des faux positif : le dispositif dit vrai lorsque c'est faux et inversement. Il faut donc que les arguments avancés soit d'un haut niveau de fiabilité. Dans le marché du dispositif médical comme dans celui du médicament, les intérêts mis en jeu sont tels que dès qu'un argument favorable est disponible et si aucune précaution n'est prise, il sera utilisé par les fabricants de la technologie et communiqué même s'il s'agit d'un artefact ou d'un faux positif. Ainsi, les consommateurs ont tendance à n'accepter que les arguments qui constituent des preuves quasiment irréfutables du bénéfice apporté et prendre en compte les preuves les plus fiables, celles qui ont un risque infime d'être erronées.

Il faut d'abord distinguer les essais explicatifs, réalisés pour connaître les mécanismes d'action, des essais pragmatiques permettant la recherche des preuves de l'intérêt de l'utilisation du traitement. Ce sont ces essais pragmatiques qui vont permettre de donner les preuves de l'efficacité clinique des traitements ou DM et qui vont guider la pratique médicale. Il faut également distinguer l'efficacité du bénéfice clinique. L'efficacité est définie comme l'effet du traitement sur les processus biologiques alors que le bénéfice clinique ou l'efficacité clinique a plus trait aux conséquences du traitement sur l'état global du patient.

Alors comment obtenir des preuves solides de l'efficacité. Il convient de se protéger de phénomènes pouvant conduire à des conclusions erronées.

D'abord il faut prendre en compte les limites des raisonnements théoriques. Le plus souvent l'idée naît de la connaissance de la physiopathologie et des mécanismes d'actions des traitements ou des dispositifs médicaux que l'on veut mettre en place. On essaie alors d'élaborer un raisonnement théorique qui laisse envisager les modes d'action qui vont permettre d'aboutir à l'effet attendu. On peut dire que au départ la combinaison des arguments est spéculative. L'essai clinique doit donc être une confrontation à la réalité des hypothèses proposées et la mesure en conditions réelles des bénéfices apportés. En résumé, il faut dire que quelque soit le haut degré de connaissances que l'on puisse atteindre sur la physiopathologie et la physiologie, la complexité biologique peut mettre en échec une approche purement théorique.

De plus, la variabilité biologique doit être prise en compte. Tous les patients sont différents et la variabilité biologique ne permet pas de raisonner dans un champ déterministe mais il faut parler de probabilité. Il convient donc de travailler sur des populations de patients importantes et non sur un seul patient afin d'obtenir suffisamment de précision. L'observation satisfaisante de quelques patients ne démontre pas l'efficacité.

Pour aller plus loin il faut rappeler que toutes les études de recherche clinique ne permettent pas d'obtenir des preuves fiables de l'efficacité des traitements. En effet les études d'observation (études de séries de cas ou de cas témoins) ne permettent pas de prendre en considération les facteurs de confusion. Les patients inclus dans ces études ne peuvent pas être comparables car ils ne sont pas pris en charge de la même manière, ils n'ont pas le même accès aux soins, les pathologies associées et les traitements associés sont différents. Pour prendre en considération les différences qui existent entre les patients il convient de réaliser des études comparatives randomisées. Dans ce cas les sujets recevant un traitement ou un placebo sont choisis au hasard. On évite ainsi les biais de sélection qui pourrait conduire à constituer des groupes trop différents les uns des autres ou d'attribuer des patients associant plusieurs pathologies à un groupe plus qu'à un autre.

La Haute autorité de Santé a proposé un tableau de gradation des recommandations selon 3 grades. Le grade A correspondant à la preuve scientifique est obtenu par la réalisation d'au moins deux études de fort niveau de preuve (par exemple essais comparatifs randomisés de grande puissance aux résultats indiscutables).

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques) | Grade des recommandations |
|--|--|
| <p style="text-align: center;">Niveau 1 (NP1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées | <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p> <p style="text-align: center;">A</p> |
| <p style="text-align: center;">Niveau 2 (NP2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte | <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p> <p style="text-align: center;">B</p> |
| <p style="text-align: center;">Niveau 3 (NP3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins | <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve</p> <p style="text-align: center;">C</p> |
| <p style="text-align: center;">Niveau 4 (NP4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas | |

FIGURE 9 : NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE D'APRÈS ANAES (52)

Enfin, il existe une sélection arbitraire des essais utilisés comme argument en fonction de leurs résultats. Bien souvent les synthèses ne retiennent que les résultats positifs. Il convient donc de publier tous les résultats des études réalisées qu'ils soient en faveur ou non de l'efficacité. Les essais thérapeutiques ont d'autant plus de chances d'être publiés que leurs résultats s'avèrent positifs la littérature biomédicale ne reflète pas exactement la réalité et en donne un aperçu exagérément optimiste.

2.3 L'environnement et les facteurs exogènes

Différentes structures externes à l'entreprise et au produit peuvent influencer de manière positive ou négative l'évolution du cycle de diffusion de l'innovation.

Il s'agit principalement des sociétés savantes. Ces organisations produisent en effet des recommandations formalisées d'experts. Il s'agit de propositions développées méthodiquement pour aider le praticien à chercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Premièrement, et c'est très important, les thèmes abordés doivent être validés par les conseils d'administration de ces sociétés savantes. Les entreprises ont donc un rôle limité pour proposer ou mettre en avant le thème d'intérêt pour leur produit. Ensuite des coordinateurs sont nommés et l'on définit un certain nombre de questions auxquelles il faudra répondre.

La méthode GRADE a été développée pour permettre une analyse et une élaboration des recommandations homogènes, compréhensibles et reproductibles. La première étape consiste à analyser la littérature et déterminer la qualité des preuves disponibles selon les caractéristiques développées précédemment. Puis, il faut définir la force de la recommandation. Plusieurs critères vont définir la force de ces recommandations ; la qualité des preuves disponibles, le coût, la faisabilité et la disponibilité du soin ou de la technologie étudiée. De façon caricaturale, en cas de qualité de preuve élevée, pour un soin peu coûteux, facilement réalisable et disponible partout, les experts devraient aboutir à une recommandation forte. On distingue donc les recommandations fortes (Il faut faire ou il ne faut pas faire) et les recommandations faibles (il faut probablement faire, il ne faut probablement pas faire). Enfin la recommandation reçoit une cotation pour pouvoir être validée. Il s'agit ici de déterminer à quel point les experts sont d'accord avec les recommandations émises. Pour pouvoir être validée, une recommandation doit être notée favorablement par la majorité des experts et une minorité (<20% des experts) doit y être opposée.

Dans notre sujet d'étude, les sociétés savantes sont la SFAR, la HAS et éventuellement les CLUD.

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) est une association loi 1901 reconnue d'utilité publique. La SFAR organise régulièrement des réunions scientifiques (congrès annuels, journées thématiques) et publie 2 revues scientifiques et de nombreuses recommandations. Il s'agit, en ce sens, de l'organisation la plus influente dans notre marché car elle diffuse l'information à un large réseau de professionnels. Elle peut également octroyer des prix et des bourses pour l'étude et la recherche. A ce jour, il n'y a pas à ma connaissance de recommandations publiées par la SFAR sur le monitoring de l'analgésie péroperatoire ni sur l'évaluation d'une technologie en particulier.

La Haute Autorité de la Santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. La HAS évalue les produits de santé, les pratiques professionnelles, l'organisation des soins et de la santé publique. Elle évalue du point de vue médical et économique les produits et technologies. Elle définit des recommandations

de santé publique et des guides de bonnes pratiques à destination des professionnels ou parfois des patients.

Les Comités de Lutte contre la Douleur (CLUD) ne sont pas des structures indépendantes mais font partie intégrante des établissements de soins. Ces comités peuvent jouer un rôle dans notre marché car eux aussi diffusent et produisent des recommandations de bonnes pratiques. Ces organisations ont pour missions de définir une politique cohérente en matière de prise en charge de la douleur et de mettre en oeuvre des actions dans ce domaine.

Enfin, les stratégies et orientations des gouvernements successifs peuvent constituer un accélérateur ou un frein à la diffusion d'une innovation dans un domaine particulier. La prise en charge de la douleur est une priorité de santé publique. Le ministère de la santé a notamment mis en place dès 1998 des plans d'action triennal de lutte contre la douleur. Le 4^e plan douleur 2013-2017 a mis en avant 3 axes prioritaires notamment celui d'aider les patients qui rencontrent des difficultés de communications (nourrissons, personnes souffrant de troubles psychiatriques ou de troubles envahissants du développement) à mieux exprimer les douleurs ressenties afin d'améliorer leur soulagement. Bien que les conclusions de ce programme n'aient pas encore été publiées et que cet axe ne mentionne pas le cas du patient inconscient en anesthésie ou en réanimation, je pense que les conclusions de ce programme national évoqueront les solutions de monitoring de la balance analgésie-nociception disponibles sur le marché actuel.

Chapitre 3 : Synthèse et recommandations : l'exemple de MDoloris Medical Systems

La société MDoloris Medical Systems commercialise depuis 2010 le moniteur ANI. Moniteur du système nerveux parasympathique, il propose un suivi, en continu et de manière non invasive, de la balance analgésie-nociception chez le patient conscient ou inconscient.

Ce moniteur est né à la suite de 23 années de recherche réalisées par le CIC-IT de Lille. D'abord destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, la société a développé après 3 années de recherche et développement, l'indice NIPE. Basé sur le même principe physiologique, cet indice permet l'évaluation du tonus parasympathique des nouveaux nés et grands prématurés jusqu'à l'âge de deux ans.

MDoloris Medical Systems est présent aujourd'hui dans 39 pays et plus de 300 CHU en Europe.

En Juin 2017, Masimo et MDoloris annoncent un partenariat autour du moniteur Masimo Root. Ce moniteur est une véritable plateforme de monitoring patient ouverte aux technologies de sociétés tierces. MDoloris a alors développé une solution permettant d'intégrer l'indice ANI aux moniteurs Root. La solution a été présentée au congrès de L'European Society of Anaesthesiology en Juin 2017.

3.1 Analyse SWOT du moniteur ANI

Forces

- Mesure continue et non invasive
- Evite les cas de sur ou de sous dosage en morphiniques
- Permet de s'adapter aux besoins spécifiques de chaque patient
- Plus sensible et plus spécifique que les paramètres hémodynamiques pour détecter une nociception non prise en charge par les analgésiques
- Permet de prédire les réactions hémodynamiques
- Permet de prédire l'intensité des douleurs postopératoires

Faiblesses

- Moniteur supplémentaire à intégrer
- Consommables nécessaires et électrodes supplémentaires à placer sur la poitrine du patient
- Certaines limites à l'utilisation : certains médicaments, l'apnée, les artefacts provoqués par le bistouri électrique

Opportunités

- La prise en charge de la douleur est une priorité de santé publique
- Une des priorités définies par le plan douleur est la prise en charge de la douleur pour les patients non ou mal communicant.
- Partenariat avec Masimo

Menaces

- A l'heure actuelle aucunes recommandations de la SFAR concernant le monitoring de la nociception peropératoire

3.2 Marketing Mix

3.2.1 Le produit

MDoloris Medical Systems propose des moniteurs du système parasympathique basés sur la mesure de la variabilité de la fréquence cardiaque permettant ainsi une évaluation de la balance analgésie/nociception chez un patient conscient ou non.

La largeur de la gamme permet d'utiliser cette technique chez des patients de tout âge (des grands prématurés aux adultes).

Les moniteurs fonctionnent par le recueil d'un signal ECG de qualité afin de calculer la variabilité de la fréquence cardiaque. Le recueil de ce signal est possible

- pour les enfants et adulte par l'intermédiaire d'électrodes spécifiques placées sur la poitrine du patient (ANI)
- pour les enfants de moins de 2 ans en récupérant le signal ECG d'un autre moniteur multi-paramétrique (NIPE). Ce choix a été fait pour minimiser le nombre d'électrodes placés sur les petits thorax des patients en réanimation de néonatalogie et pour permettre un meilleur confort de ces petits patients.

MDoloris a développé une solution pour pouvoir intégrer le calcul de l'indice ANI dans un moniteur d'une autre marque (Masimo). Je pense que des développements futurs permettront d'intégrer le paramètre ANI dans de nombreux moniteurs multiparamétriques du marché.

3.2.2 Le prix

Nous sommes dans le cas d'un produit innovant qui se trouve dans les premières phases de commercialisation.

Dans le cas d'un produit innovant, il convient de fixer un prix psychologique acceptable par les clients potentiels. Ensuite il faut adapter ce prix à chaque phase du cycle de diffusion de l'innovation en prenant en compte les personnes ciblées et le nombre de produits vendus.

Les leaders d'opinion présents dans les CHU ont souvent accès à des budgets spécifiques pour l'acquisition de solutions innovantes et nous l'avons vu leurs processus d'achat est motivé par le goût de l'innovation et la volonté d'être les premiers à essayer une technologie nouvelle. Le prix peut être jusqu'à 40% plus cher que le prix psychologique. Pour l'entreprise, il faut prendre en compte à cette étape le faible nombre de produits vendus et les lourds investissements de recherche et développement mis en jeu.

Ensuite, lorsque le nombre de produits vendus augmente et pour toucher la majorité précoce, le prix doit être au maximum 15% plus cher que le prix psychologique. Cela permet de diffuser plus massivement le produit nouveau, de valider le fait que le produit correspond à un réel besoin et de valider les avantages cliniques

Enfin, comme nous l'avons évoqué à cette étape du cycle il y a un passage délicat qu'il faut franchir. Il faut convaincre les acheteurs les plus pragmatiques et changer de message. Le prix sera alors égal au prix psychologique défini dans l'étude de marché.

3.2.3 La place

MDoloris a développé un réseau de distribution dans de nombreux pays. Dans la majorité des cas, un contrat est conclu avec une entreprise partenaire responsable de la distribution du produit dans le pays concerné.

Le partenariat avec Masimo va indirectement multiplier la force de vente. Les ingénieurs commerciaux Masimo proposeront l'indice ANI comme une fonctionnalité supplémentaire de leur moniteur. De plus cela va permettre également d'avoir accès au parc installé de moniteurs Masimo et donc à des clients potentiels susceptibles d'acquérir la technologie. Pour la société MDoloris, les revenus proviendront de la vente de l'option donc de l'algorithme d'interprétation et également des électrodes permettant de recueillir le signal ECG.

3.2.4 La Promotion

La promotion doit venir de la publication des résultats des études menées auprès de la communauté scientifique. Ces résultats peuvent être communiqués dans les revues scientifiques, au cours de congrès, dans des journaux spécialisés.

Les sociétés savantes jouent un rôle important voire indispensable dans la promotion du produit encore une fois au travers des congrès mais aussi par la création et la publication de recommandations, d'avis d'experts etc.

3.3 Recommandations stratégiques

Aujourd'hui l'ensemble des CHU du territoire français sont équipés d'un ou plusieurs moniteurs ANI à l'exception de quelques uns, promoteurs de technologie concurrente.

Il s'agit maintenant de définir et ce n'est pas simple un micro-segment constitué de médecins pouvant faire partie de la majorité précoce. Ils feront l'acquisition du moniteur

ANI pas seulement par goût pour l'innovation mais surtout pour acquérir un avantage stratégique. Ils auront la volonté d'améliorer leur pratique en terme de management de la douleur, de proposer à leurs patients la meilleure prise en charge possible, et communiquer sur la qualité de leur prise en charge afin d'augmenter leur nombre de patients ou de devenir un centre de référence dans une région donnée. L'argument consistant à dire qu'une innovation technologique peut apporter un avantage en terme de renommée d'un service ou d'un établissement peut être utilisé pour ses clients.

Ensuite pour convaincre les acheteurs, des études permettant de prouver un avantage pharmaco-économique seront nécessaires. Dans la situation économique actuelle, les établissements de santé ne peuvent pas se permettre d'investir dans un matériel novateur si celui ci ne fournit pas des preuves suffisamment solides en terme de bénéfices apportés aux patients mais aussi en terme de rentabilité économique. C'est d'ailleurs l'une des faiblesses mis en avant dans l'analyse SWOT. La solution proposée par MDoloris oblige d'équiper les salles d'opération avec un moniteur supplémentaire, ce qui sous entend des coûts à prévoir en terme de maintenance préventive ou curative, en terme de formation du personnel médical et technique et en terme de consommables. MDoloris Médical Systems a pris en compte cette remarque et développe actuellement les solutions permettant d'intégrer l'indice ANI aux moniteurs multiparamétriques déjà présents dans les salles d'opération. Pour un ingénieur biomédical cette solution lui permet de réduire les coûts d'exploitation, le nombre de dispositifs, le nombre de référence, le nombre d'interlocuteurs différents. Pour le personnel médical cette solution présente aussi des avantages. Les médecins et infirmiers anesthésistes ont trop souvent l'impression d'être face à un mur de moniteurs un peu comme un pilote d'avion. Intégrer les différents paramètres de surveillance dans un seul moniteur sur lequel ils peuvent travailler de manière intuitive, c'est leur apporter une meilleure organisation dans leur travail.

Enfin de nombreuses études ont été réalisés depuis la création du produit permettant de démontrer les avantages de l'indice ANI comparé aux pratiques habituelles et comparé aux technologies concurrentes. Cependant, le résultat de ces études ne semblent pas suffisant pour convaincre les sociétés savantes et pour que celles ci publient des recommandations sur le monitoring de l'analgésie du patient inconscient en anesthésie ou en réanimation. Ces organisations ont publié une recommandation sur la surveillance de la douleur post opératoire en Juin 2017 dans laquelle le monitoring de la balance analgésie nociception n'apportait pas suffisamment de preuve de bénéfice pour la prise en charge. Voici un extrait de la recommandation "Argumentaire : l'analyse de la

littérature établit que la pupillométrie, l'*analgesia nociception index* (ANI) et le *surgical pleth index* (SPI) permettent une évaluation correcte de la balance analgésie-nociception sous anesthésie générale. En revanche, il n'est pas possible d'affirmer, à l'heure actuelle, qu'un tel monitoring peropératoire permette de diminuer la douleur postopératoire ou la consommation d'antalgiques postopératoires." (53).

Un changement radical dans le marché pourrait s'opérer si les sociétés savantes décidaient d'établir des recommandations sur l'utilisation de l'indice ANI. Mais rappelons le les sujets sont validés par les conseils d'administration des sociétés savantes et les entreprises ont un rôle limité pour proposer un sujet d'intérêt. Aujourd'hui, il faut d'abord faire prendre conscience aux clients potentiels du besoin de monitorer la douleur peropératoire car jusqu'à présent les techniques utilisés leur donnent satisfaction. L'enjeu ici est de provoquer une prise de conscience des améliorations encore possibles sur l'optimisation des doses et des prises en charge. Une fois le besoin créé nous pouvons le faire correspondre avec une solution de surveillance de la balance analgésie nociception. Une recommandation changerait les choses dans le sens où les clients potentiels seraient déjà sensibilisé aux besoins de monitorer l'analgésie postopératoire et ce serait aux entreprises de proposer les avantages de leurs technologies par rapport aux technologies concurrentes.

Conclusion

L'évolution actuelle des techniques, des connaissances scientifiques, et des technologies permet l'amélioration constante de la prise en charge des patients à l'hôpital ou à domicile. Les médecins sont à la recherche des meilleurs moyens permettant d'améliorer leurs pratiques, la santé et la sécurité de leurs patients.

La prise en charge de la douleur est une priorité de santé publique. Plus encore, il s'agit d'une obligation pour les personnels médicaux et paramédicaux. Dans ce contexte politique, le marché du monitoring de l'analgésie est un marché prometteur. Il s'agit cependant d'un marché nouveau où les techniques proposées révolutionnent d'une certaine manière les prises en charge thérapeutiques mises en place depuis de nombreuses années.

Pour qu'une innovation technologique se développe, prenne sa place et devienne une référence adoptée par la communauté scientifique, les entreprises doivent fournir les preuves irréfutables de l'intérêt et du bénéfice apportés pour le patient. Ces preuves seront indispensables pour convaincre les consommateurs les plus pragmatiques et les plus réfractaires à la nouveauté et les nombreuses organisations externes au produit et à l'entreprise qui peuvent intervenir de manière positive ou négative dans le cycle de diffusion de l'innovation.

Dans ce contexte, les entreprises innovantes doivent mettre en place des stratégies afin de propulser leur produit d'un marché de niche à un marché de masse. Comment diffuser au maximum une innovation ? Les entreprises doivent elles s'associer pour grandir ? Une start up peut elle devenir un géant sur le marché ou est elle obligée de s'associer à une entité plus grosse pour perdurer ?

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LEBARS D. & WILLER J.C. , 2004. *Physiologie de la douleur. Encyclopédie Médico Chirurgicale*, 28 pages.
- (2) BARVAIS L. & BONHOMME V. , 2014. *Monitoring de la douleur : du fondamental à la pratique*. Le Congrès Médecins, SFAR.
- (3) SOL J.C., CHAYNES P., LAZORTES Y. *Douleurs : Bases anatomiques, physiologiques et psychologiques*.
- (4) Baron R, Binder A, Wasner G. , 2010. *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol.*(8):807-19
- (5) MELZACK R., WALL P., 1965. *Pain Mechanisms : A new theory. Science, New Series Vol.150, No.3699, 971-979.*
- (6) Fields HL. , 2004. *State-dependent opioid control of pain. Nat Rev Neurosci ; 5 : 565-575.*
- (7) FILLIAN C. , 2015. Estimation du contrôle nerveux autonome et de l'activité intrinsèque du système cardiaque au moyen de l'analyse de la variabilité des paramètres cardiovasculaires : effets de l'âge et de l'activité physique. Thèse de doctorat en sciences de la vie. Université Paris Saclay.
- (8) SERRATRICE G., WERSCHVEREN, 2005. *Système Nerveux Autonome. EMC - Neurologie*, Volume 2, Issue 1, 55-80, ISSN 1762-4241.
- (9) MANTZ J. , 2011. *Modes et site d'action des anesthésiques. 53e congrès national d'anesthésie et de réanimation*, SFAR.
- (10) SAULEAU P. Cours de Neurophysiologie.

- (11) KEITA - MEYER H., DAHMANI S. , 2006. *Mécanismes d'action des agents de l'anesthésie*. Conférences d'actualisation, p 33-50.
- (12) CHAUVIN M. , 1995. *Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine*. EMC - Anesthésie Réanimation, Article 36-371-A-10.
- (13) PARENT DE CURZON A. BELOEIL H.. *L'hyperalgésie induite par les morphiniques*.
- (14) Simonnet G, Rivat C. , 2003. *Opioid-induced hyperalgesia : abnormal or normal pain ? Neuroreport ;14(1) :1-7*.
- (15) Roux G. *Physiologie de la jonction neuro musculaire*. Présentation PowerPoint CHU Bordeaux
- (16) J.C. Otteni, A. Benichou, H. Bricard, J.P. Caramella, F. Clergue, J.M. Desmonts, R. Dorne, P. Feiss, R. Hascoët, J.M. Mascaro, P. Stieglitz, 1994. *Recommandations concernant la surveillance des patients en cours d'anesthésie*. 2e édition SFAR.
- (17) Billard V., Servin F., MolliexS., 2005. *Surveillance de la profondeur de l'anesthésie générale*. EMC - Anesthésie-Réanimation:1-16 [Article 36-388-A-10].
- (18) Charier D., Zantour D., Molliex S., 2013. *Monitoring de l'analgésie au bloc opératoire : la pupillométrie*. ICAR Congrès 2013
- (19) Larson M., 2008 *Mechanism of opioid-induced pupillary effects*. *Clinical Neurophysiology*. 119: 1358-64
- (20) Larson M., 1993. *Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia*. *Anesth Analg.* 76: 1072-8
- (21) Payen J.F., Isnardon S., Lavolaine J., Bouzat P., Vinclair M., Francony G., *La pupillométrie en anesthésie-réanimation*, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 31, Issue 6, 2012, Pages e155-e159, ISSN 0750-7658

- (22) Larson M.D., Sessler D.I., Washington D.E., Merrifield B.R., Hynson J.A., McGuire J. Pupillary response to noxious stimulation during isoflurane and propofol anesthesia *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 1072-1078
- (23) Larson M.D., Kurz A., Sessler D.I., Dechert M., Bjorksten A.R., Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 849-855 [[cross-ref](#)]
- (24) Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br J Anaesth.* 2003 Sep 1;91(3):347–52.
- (25) Luginbühl M, Reichlin F, Sigurdsson GH, Zbinden AM, Petersen-Felix S. Prediction of the haemodynamic response to tracheal intubation: comparison of laser-Doppler skin vasomotor reflex and pulse wave reflex. *Br J Anaesth.* 2002;89:389-97
- (26) Huiku M, Uutela K, Van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A, 2007. *Assessment of surgical stress during general anaesthesia. Br J Anaesth ;98:447-55*
- (27) Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B, 2010. *Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. Anesthesiology :1175-83*
- (28) HUIKU M , KAMPPARI L., VIERTA_Oja H. *L'indice de variabilité pléthysmographique dans la pratique de l'anesthésie.* GE Healthcare
- (29) Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyeaert NB, Mortier EP, 2007 *Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. Br J Anaesth. Sep;99(3):359-67*
- (30) Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P, 2011. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* Jan;106(1):101-11

- (31) Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V, 2012. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. Jul;56(6):787-96
- (32) S. Mustola, T. Parkkari, K. Uutela, M. Huiku, M. Kymäläinen, and J. Toivonen, 2010. *Performance of Surgical Stress Index during Sevoflurane-Fentanyl and Isoflurane-Fentanyl Anesthesia, Anesthesiology Research and Practice*, vol. 2010, Article ID 810721, 5 pages,. doi:10.1155/2010/810721
- (33) Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo AM, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A, 2008 *Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand*. Sep;52(8):1038-45
- (34) Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, Bein B, 2013 *Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. Br J Anaesth*.:1024-30.
- (35) Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B, 2012. *Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. Clin Monit Comput*. Aug; 26(4):289-94.
- (36) Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B, 2014. *Variations of the Analgesia Nociception Index during propofol anesthesia for total knee replacement. Clin J Pain*. December;30(12):1084-8
- (37) Boselli E, Bouvet L, Begou G, Torkmani S, Allaouchiche B, 2015. *Prediction of haemodynamic reactivity during total intravenous anaesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. Minerva Anesthesiol*. March;81(3):288-97
- (38) Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, 2014. *Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. Br J Anaesth* ;112:715-21

- (39) De jonckheere J., Bonhomme V, Jeanne M, et al., 2015. *Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: A Review. Yearbook of Medical Informatics.* ;10(1):95-101. doi:10.15265/IY-2015-004.
- (40) GjerstadAC, StormH, HagenR, HuikuM, QvigstadE, Raeder J, 2007. *Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(1):8-15
- (41)StormH,ShaeiM,MyreK,RaederJ.,2005. *Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand* ;49(6):798-803
- (42) Constant I. , Sabourdin N. Monitoring de la nociception peropératoire.
- (43) Everett M. Rogers, 2003. Diffusion of Innovations, Fifth Edition, Free Press
- (44) Béline F. Une tentative de résumé de la théorie de Geoffrey Moore "Crossing the Chasm" ou une explication rationnelle de la raison pour laquelle les clients potentiels n'achètent pas votre produit révolutionnaire. Akova Inc.
- (45) Lopez F. Diffusion d'une innovation. [actinnovation.com](http://www.actinnovation.com) disponible à <http://www.actinnovation.com/innobox/diffusion-innovation>
- (46) Geoffrey A. Moore, Crossing the Chasm: Marketing and Selling High-tech Products to Mainstream Customers, (1991, revised 1999)
- (47) Maloney C. 2010. The secret to Accelerating Diffusion of Innovation : the 16% Rule Explained.
- (48) Site Réseau CHU <http://www.reseau-chu.org>
- (49) Conseil National de l'ordre des médecins. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er Janvier 2016.
- (50) Site de l'ANSM <http://ansm.sante.fr>

(51) Cucherat M. 2009. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. Laennec Faculté de médecine Lyon.

(52) Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Evaluation en Santé, 2000. Guide de l'analyse de la littérature et gradation des recommandations.

(53) Frédéric Aubrun, Karine Nouette Gaulain, Dominique Fletcher, Anissa Belbachir, Hélène Beloeil, Michel Carles, Philippe Cuvillon, Christophe Dadure, Gilles Lebuffe, Emmanuel Marret, Valéria Martinez, Michel Olivier, Nadia Sabourdin, Paul Zetlaoui, 2017. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire, Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement, Volume 18, Issue 1,, Pages 34-43, ISSN 1624-5687.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 1 |
| Partie 1 : La douleur | 2 |
| Chapitre 1 : Physiologie de la douleur | 2 |
| 1.1 Définition | 2 |
| 1.2 Les voies anatomiques de la nociception (2)(3) | 3 |
| 1.2.1 Au niveau périphérique | 3 |
| 1.2.2 Au niveau de la moelle épinière | 4 |
| 1.2.3 Au niveau cérébral | 5 |
| 1.2.4 Le système inhibiteur | 5 |
| 1.3 Le système nerveux autonome | 7 |
| Chapitre 2 : Gérer la douleur, les principes de l'anesthésie. | 8 |
| 2.1 Généralités | 8 |
| 2.2 Les mécanismes de l'anesthésie | 8 |
| 2.2.1 Neurophysiologie | 8 |
| 2.2.2 La narcose, l'amnésie et l'immobilité | 9 |
| 2.2.3 L'analgésie | 10 |
| 2.2.4 La curarisation | 12 |
| Chapitre 3 : Le monitoring de l'anesthésie | 13 |
| 3.1 Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation | 13 |
| 3.2 Surveillance de la profondeur de l'anesthésie générale | 14 |
| 3.2.1 La perte de conscience | 15 |
| 3.2.2 Le blocage de la réactivité autonome | 15 |
| 3.2.3 La surveillance pharmacologique | 17 |
| 3.2.4 La surveillance neurophysiologique | 17 |
| Partie 2 : Le marché du monitoring de la nociception | 19 |
| Chapitre 1 : Critères de choix d'un paramètre de surveillance | 19 |
| Chapitre 2 : La pupillométrie | 20 |
| 2.1 Principe | 20 |
| 2.2 Intérêts et preuves cliniques | 21 |
| 2.3 Applications cliniques | 21 |
| 2.4 Forces et faiblesses | 23 |

| | |
|---|-----------|
| Chapitre 3 : L'indice de variabilité pléthysmographique (SPI) | 23 |
| 3.1 Principe | 23 |
| 3.2 Intérêts et preuves cliniques | 24 |
| 3.3 Applications cliniques | 25 |
| 3.4 Forces et faiblesses | 26 |
| Chapitre 4 : L'Analgésie Nociception Index (ANI) | 26 |
| 4.1 Principes | 26 |
| 4.2 Intérêts et preuves cliniques | 28 |
| 4.3 Applications cliniques | 28 |
| 4.4 Forces et faiblesses | 29 |
| Chapitre 5 : La conductance cutanée | 30 |
| 5.1 Principes | 30 |
| 5.2 Intérêts et preuves cliniques | 30 |
| 5.3 Applications cliniques | 30 |
| 5.4 Forces et faiblesses | 31 |
| PARTIE 3 : Conquérir de nouvelles parts de marché | 32 |
| Chapitre 1 : La diffusion de l'innovation | 32 |
| Chapitre 2 : Le marché spécifique du dispositif médical. | 37 |
| 2.1 Les clients | 37 |
| 2.2 Le produit et les facteurs endogènes | 39 |
| 2.2.1 L'avantage relatif | 39 |
| 2.2.2 La compatibilité | 40 |
| 2.2.3 La simplicité et facilité d'utilisation | 40 |
| 2.2.4 La possibilité d'essayer | 41 |
| 2.2.5 L'observabilité des résultats | 41 |
| 2.3 L'environnement et les facteurs exogènes | 43 |
| Chapitre 3 : Synthèse et recommandations : l'exemple de MDoloris Medical Systems | 45 |
| 3.1 Analyse SWOT du moniteur ANI | 47 |
| 3.2 Marketing Mix | 48 |
| 3.2.1 Le produit | 48 |
| 3.2.2 Le prix | 48 |
| 3.2.3 La place | 49 |
| 3.2.4 La Promotion | 49 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 3.3 Recommandations stratégiques | 49 |
| Conclusion | 52 |
| BIBLIOGRAPHIE | 53 |

Le marché du monitoring de la douleur en anesthésie : comment une innovation technologique peut devenir une référence dans un marché nouveau.

Exemple de l'ANI de MDoloris Medical Systems

La prise en charge de la douleur est aujourd'hui une priorité de santé publique. Si de nombreux progrès ont été faits pour soulager la douleur des patients conscients dans les services de soins ou à domicile, il faut prendre conscience qu'un patient même endormi ou inconscient ressent la douleur. En fait, le corps réagit aux agressions par des systèmes de défense qui peuvent conduire à des effets néfastes pour le patient. De plus, la morphine quand elle est mal utilisée (surdosage) conduit à des effets contraires d'hyperalgésie. De nouvelles techniques ont vu le jour afin de surveiller et d'estimer **la balance entre analgésie et nociception** chez les patients inconscients non ou mal communicants. Mais comment faire bouger les choses ? Comment une **innovation technologique** peut se diffuser dans un marché jusqu'à devenir une référence ? Quelles sont les stratégies à mettre en place ?

Management of pain is recognized as a public health priority. Great strides have been made for conscious patients in hospitals or at home but we have to realize that an unconscious patient feels the pain too. The body reacts to pain with mechanisms of defense and these reactions can cause adverse effects. Moreover, we know that when morphine is misused (overdosage), it can cause opposite effect like hyperalgesia. New technologies exist in order to monitor and evaluate the **nociception/antinociception balance** in unconscious patients or non communicating patients. How can you make things happen ? What are the process of the diffusion of innovation and how **breakthrough technologies** can became a benchmark ? What are the strategies ?

Key-words : Management of pain, nociception/antinociception balance, breakthrough technologies