

## La boucle fermée permet-elle de faire une meilleure anesthésie ?

N. Goron (IADE), N. Liu\* (MAR)

Administration Automatisée des agents d'Anesthésies.

*IADE, Service d'Anesthésie, Hôpital Foch, 40 rue Worth 92151 Suresnes cedex*

\*Correspondant : [n.liu@hopital-foch.org](mailto:n.liu@hopital-foch.org)

### POINTS ESSENTIELS

- La faisabilité de la perfusion automatisée des agents d'anesthésie a été démontrée depuis 1950.
- La perfusion automatisée du propofol guidée par le BIS est faisable lors de l'induction et l'entretien de l'anesthésie.
- L'utilisation d'une boucle fermée permet de diminuer les épisodes d'anesthésie trop profonds ainsi que les délais d'extubation.
- Les consommations de propofol et de vasopresseurs sont diminuées pour des patients à risque.
- La perfusion automatisée des agents d'anesthésies reste un outil de recherche clinique.

### INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, on utilise des contrôleurs en boucle fermée pour prendre des décisions qui engagent le pronostic vital. Les exemples médicaux sont nombreux comme la régulation des pacemakers, des cœurs artificiels, des défibrillateurs implantables ou l'administration d'insuline [1]. La perfusion en boucle fermée d'agents d'anesthésie guidée par l'activité électro-corticale (EEG) a été réalisée il y'a plus de 60 ans [2], mais cette outil n'est pas encore disponible en anesthésie. Cependant, on assiste à un regain d'intérêt pour la perfusion automatisée des agents d'anesthésies depuis l'introduction en pratique clinique du propofol (1977), du rémifentanyl (1997) et de l'arrivée du moniteur (1994) qui calcule l'index Bispectral™ (BIS) à partir du signal EEG.

## DEFINITIONS

Une boucle ouverte correspond à une régulation qui nécessite une intervention humaine : c'est le praticien qui décide de modifier la concentration d'un médicament en fonction de critères hémodynamiques ou EEG. La boucle fermée (*closed-loop, feed-back control*) comporte un contrôleur ou régulateur qui administre automatiquement sans intervention humaine un médicament à partir d'une variable qui doit être maintenue dans un intervalle déterminé. Cette variable peut être la profondeur de l'anesthésie mesurée par le BIS ou d'autres paramètres (Figure 1). Les régulateurs ou les contrôleurs d'une boucle fermée calculent une nouvelle concentration grâce à des algorithmes qui utilisent des règles de types proportionnel à l'erreur ou beaucoup plus complexes avec des méthodes d'intelligence artificielle [3].

## INTERET

Une boucle fermée permet une analyse continue la variable que l'on souhaite contrôler avec pour conséquences des modifications plus fréquentes de la commande. Cette titration de l'effet permet une adaptation continue aux besoins spécifiques de chaque patient à chaque instant afin de réduire la variabilité inter ou intra-individuelle [4]. Le contrôle en boucle fermée de l'administration d'un hypnotique guidé par le BIS améliore la stabilité de l'anesthésie [5] par une titration continue en évitant les épisodes de surdosage (responsables d'hypotension ou de retard de réveil) ou de sous-dosage (responsables d'hypertension ou de mémorisation).

## BOUCLE FERMÉE SIMPLE BIS-PROPOFOL

De nombreuses équipes se sont intéressées à la perfusion automatisée du propofol asservie par le BIS lors de l'entretien de l'anesthésie. Nous avons démontré la faisabilité d'une induction en mode automatique [6], notre contrôleur avait comme objectif d'obtenir un BIS égal à 50, le plus rapidement possible en évitant le surdosage de propofol. Ce travail princeps a été suivi d'une étude montrant la faisabilité d'une boucle fermée BIS-propofol lors de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie générale [6]. Le contrôleur a été capable de faire l'induction et l'entretien pour tous les patients. Le pourcentage de temps pendant lequel le BIS est resté dans l'intervalle souhaité (40-60) a été plus important dans le groupe « boucle » ( $70 \pm 21$  vs  $89 \pm 9$  %,  $p < 0,0001$ , groupe « manuel » vs groupe « boucle » respectivement). Ce résultat a été obtenu avec une diminution de moitié de l'incidence d'une anesthésie trop profonde (BIS < 40) pouvant aggraver la mortalité postopératoire [7, 8, 9]. Enfin, le délai d'extubation a été plus court dans le groupe « boucle ». Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Puri et al. [10], où le propofol était administré automatiquement durant l'induction et l'entretien de l'anesthésie avec des bolus manuels de fentanyl.

Cependant, le comportement d'un nouvel outil d'anesthésie doit être validé dans des conditions extrêmes pour que l'on puisse apprécier son intérêt et son innocuité [11]. La boucle fermée BIS-propofol, développée par Puri et al. [10], a été évaluée chez 19 patients opérés en chirurgie cardiaque avec une circulation extracorporelle. Cette étude démontre la faisabilité de la technique pour des patients graves, que l'hémodynamique des patients était plus stable, les

consommations de propofol et que les besoins en vasopresseurs étaient diminués par rapport à un groupe contrôle où le propofol était administré manuellement [12]. Le même contrôleur a été utilisé chez 13 patients opérés d'un phéochromocytome, cette étude sans groupe contrôle, montre une stabilité hémodynamique acceptable [13]. Nous avons utilisé notre boucle fermée BIS-propofol lors de transplantations pulmonaires [14]. Cette anesthésie se déroule lors d'une chirurgie majeure avec uniquement des patients ASA IV. Nous avons inclus 20 patients dont 5 ont nécessité une circulation extracorporelle. Le contrôleur a permis de gérer l'entretien de l'anesthésie pendant 114 heures. Le BIS était maintenu dans l'intervalle 40-60 pendant  $85 \pm 17$  % du temps total de l'entretien. Ces études montrent que la perfusion automatisée du propofol est utilisable pour les patients à haut risque anesthésique et chirurgical.

## BOUCLES FERMEES MULTIPLES

L'activité électro-corticale d'un patient incorrectement analgésié augmente lors d'un stimulus nociceptif [15, 16]. C'est-à-dire qu'à un niveau d'hypnose stable, durant un acte chirurgical, l'augmentation du BIS est en rapport à un déficit en antinociception et non pas une insuffisance de besoin d'hypnotique. Nous avons donc implémenté un nouvel algorithme contrôlant la perfusion du rémifentanil en boucle fermée qui varie en fonction des variations du BIS, selon l'importance de la différence entre la valeur du BIS souhaitée et mesurée, le contrôleur augmente en priorité le rémifentanil puis le propofol avec une hiérarchie des gains spécifiques à chaque médicament. Pour valider ce paradigme, nous avons réalisé une étude clinique qui montre que le BIS a été maintenu dans l'intervalle 40-60 pendant  $82 \pm 12$  % du temps total dans le groupe « Double Boucle » et dans  $71 \pm 19$  % dans le groupe « manuel » ( $p < 0,0001$ ). La consommation de propofol a été similaire les 2 groupes ; par contre, la consommation de rémifentanil a été plus importante « Double boucle » ( $0,22 \pm 0,07$  vs  $0,16 \pm 0,07$ ,  $p < 0,0001$ ).

Nous avons développé une double boucle à l'aide du moniteur EEG Entropy™ de Datex-Ohmeda. Ce moniteur calcule deux paramètres à partir du signal EEG [17]. Le State Entropy (SE) est la mesure de l'irrégularité de l'activité électro-corticale et de la profondeur de l'hypnose. Le deuxième paramètre le Response Entropy (RE), mesure l'EEG, l'activité de l'électromyogramme et augmente après un stimuli nociceptif. La différence entre RE et SE représente l'activité de l'électromyogramme facial qui est une approche pour quantifier le déficit en antinociception. Le propofol a été titré afin d'obtenir un SE compris entre 40 et 60. Le rémifentanil a été administré afin de maintenir le RE à 50 et d'éviter que la différence entre RE et SE soit supérieure à 5. Le contrôleur a permis l'administration automatisée du propofol et du rémifentanil lors de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie avec pourcentage de temps du SE dans l'intervalle 40-60 était plus fréquent pour le groupe Dual-loop que le groupe Manuel  $80$  [60, 85] vs  $60$  [35, 82]%,  $p=0,046$  (médian [interquartile range]) avec des quantités en propofol et en rémifentanil similaires [18]. Ces 2 études confirment l'hypothèse de départ : l'activité électro-corticale permet de guider l'hypnose et l'analgésie lors d'un acte chirurgical.

Enfin, le contrôleur McSleepy développé au Canada permet l'administration automatisée des 3 agents d'anesthésie : le propofol en fonction du BIS, le rémifentanil à l'aide d'un score déterminé par des critères hémodynamiques et du rocuronium à l'aide d'un

moniteur de la curarisation [19]. Une étude comportant 20 patients démontrent la faisabilité du concept.

## CONCLUSION

La perfusion automatisée des agents d'anesthésie est actuellement un outil de recherche clinique. Un certain nombre d'étapes ont été franchies : induction automatisée, anesthésie de patients à haut risque, actes chirurgicaux majeurs, faisabilité de l'utilisation clinique d'un prototype en multicentrique, titration automatique et simultanée du propofol, du rémifentanyl et des curares. Cet outil ne va pas remplacer un anesthésiste qui est indispensable pour la sécurité du patient. Le comportement du contrôleur sur de grandes cohortes est en cours d'évaluation pour que délivrance automatisée des médicaments de l'anesthésie devienne un jour un outil clinique<sup>4</sup>.

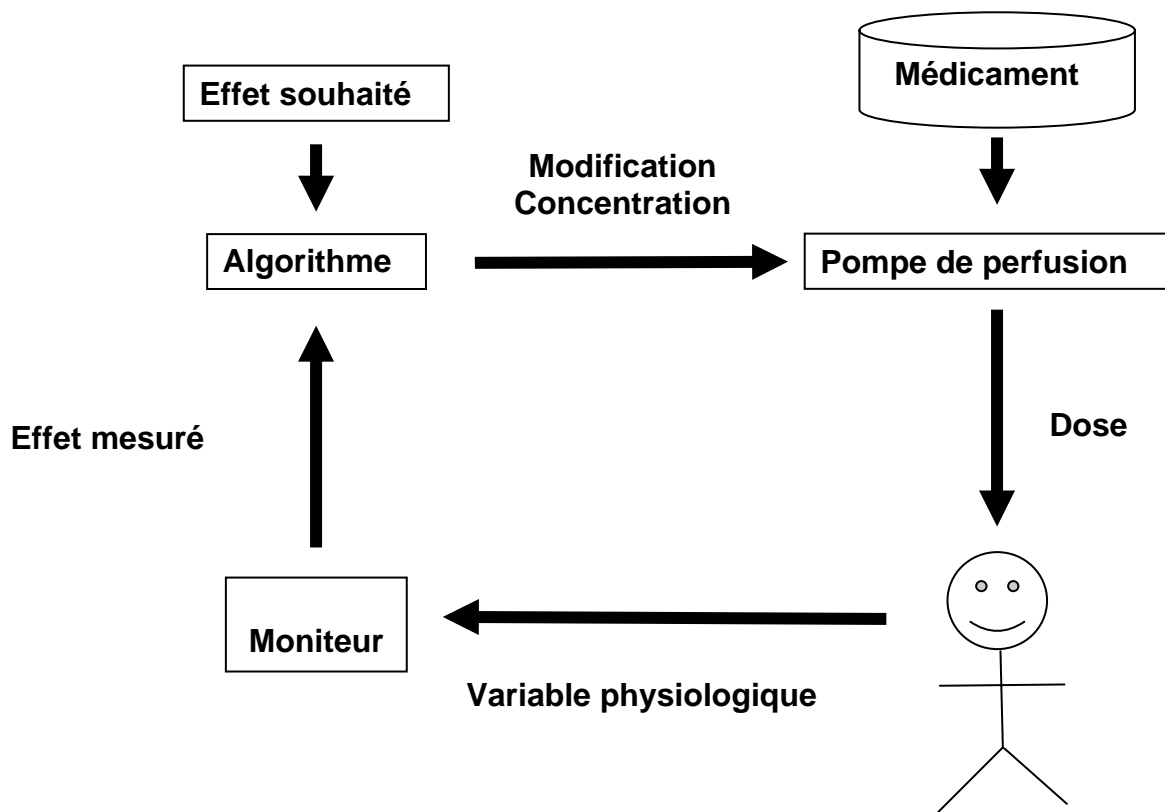


Figure 1

## REFERENCES

1. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet*; 375: 743-51
2. Mayo CW, Bickford RG, Faulconer AJ. Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery. *JAMA* 1950; 144: 1081-3
3. Haddad WM, Bailey JM, Hayakawa T, Hovakimyan N. Neural network adaptive output feedback control for intensive care unit sedation and intraoperative anesthesia. *IEEE Trans Neural Netw* 2007; 18: 1049-66
4. Heller A. Integrated medical feedback systems for drug delivery. *AIChE J* 2005; 51: 1054-1066
5. Manberg PJ, Vozella CM, Kelley SD. Regulatory challenges facing closed-loop anesthetic drug infusion devices. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 166-9
6. Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K, et al. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. *Anesthesiology* 2006; 104: 686-95
7. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10
8. Lindholm ML, Traff S, Granath F, Greenwald SD, Ekblom A, Lennmarken C, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508-12
9. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The Effect of Bispectral Index Monitoring on Long-Term Survival in the B-Aware Trial. *Anesth Analg* 2009
10. Puri GD, Kumar B, Aveek J. Closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) using bispectral index: a performance assessment study. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 357-62
11. Glass PS, Rampil IJ. Automated anesthesia: fact or fantasy? *Anesthesiology* 2001; 95: 1-2
12. Agarwal J, Puri GD, Mathew PJ. Comparison of closed loop vs. manual administration of propofol using the Bispectral index in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 390-7
13. Hegde HV, Puri GD, Kumar B, Behera A. Bi-spectral Index guided closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) in pheochromocytoma. *J Clin Monit Comput* 2009; 23: 189-96
14. Liu N, Chazot T, Trillat B, Michel-Cherqui M, Marandon JY, Law-Koune JD, et al. Closed-loop control of consciousness during lung transplantation: an observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 611-5
15. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998; 87: 949-55

16. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7
17. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 145-53
18. Liu N, Bennabes F, Chazot T, Trillat B, Fischler M. Closed-Loop Titration of propofol and remifentanyl guided by spectral entropy: a controlled study. *Anesthesiology* 2007; ASA 1881
19. Hemmerling T, Charabti S: McSleepy™ – A completely automatic anesthesia delivery system. *Anesthesiology* 2009; A460