

Y a-t-il un IADE dans la salle ? La boucle pilote !

Philippine Chabanel, IADE ; Pr Marc Fischler, MAR.

Service d'Anesthésie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92150 Suresnes

Déclarations de conflits d'intérêts : aucun

Points Essentiels

- L'administration des agents anesthésiques intraveineux est passée de l'administration massique à l'AIVOC (Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration)
- L'AIVOC doit être remplacée par l'AIVOE (Anesthésie IntraVeineuse à Objectif d'Effet)
- L'effet est déterminé par la mesure de la profondeur de l'anesthésie. L'index bispectral est le moniteur le plus utilisé à cet effet.
- Il est dès lors possible d'automatiser le maintien de la composante hypnotique d'une anesthésie générale par l'utilisation d'une « boucle fermée index bispectral – propofol » voire d'automatiser les composantes hypnotique et analgésique par une « double boucle index bispectral – propofol – rémifentanil »
- Notre fonction devra pouvoir tirer profit de ces dispositifs.

INTRODUCTION

La pratique de l'anesthésie est passée du débit massique à la « boucle » en passant par l'Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration (AIVOC) que soit pour l'hypnose, l'analgésie, et la création d'un bloc neuromusculaire.

L'histoire des « boucles » débute en 1950 avec Mayo *et al* qui réalisent l'administration d'éther guidée par la lecture de l'électroencéphalogramme dont l'activité est définie par sept formes d'ondes différentes correspondant à différents niveaux de profondeur d'anesthésie [1]. Il s'agissait ainsi d'une titration avec un objectif d'effet, donc d'une « boucle ouverte ». Une « boucle fermée » correspond à un dispositif où la mesure de l'effet modifie ou détermine une nouvelle entrée dans le système. Trois éléments sont nécessaires : un moniteur, un objectif à atteindre, un médicament d'action et d'élimination rapide. L'introduction du propofol en 1980 et du monitoring de la profondeur de l'anesthésie : l'index Bispectral™ en 1994, ont permis le développement de l'AIVOC et des « boucles ouvertes » puis « fermées ».

Ces dispositifs de « boucles fermées » concernent bien d'autres domaines que l'anesthésie comme la régulation des pacemakers, des défibrillateurs implantables ou l'administration d'insuline [2].

DU DÉBIT MASSIQUE À LA BOUCLE OUVERTE

Si l'administration IV des médicaments en débit massique a longtemps été l'usage (et nous ne parlerons pas de la règle des 10-8-6), l'apparition des pousse-seringues électriques (PSE) a donné la possibilité de contourner l'administration intermittente, puis le Diprifusor™ a permis la prescription d'une concentration plasmatique (Cp) [3], créant ainsi l'AIVOC [4]. Depuis, de nombreux dispositifs permettent ce mode d'administration en utilisant des modèles pharmacocinétiques intégrant l'âge, la taille et le poids du patient (modèle de Schnider pour le propofol et modèle de Minto pour le rémifentanyl par exemple) [5, 6] et en proposant le choix entre une concentration plasmatique (Cp) ou une concentration au site effet (Ce).

V. Billard a fait le point sur l'AIVOC et sur l'AINOC (anesthésie à objectif de concentration inhalée lors du Congrès de la SFAR de 2014 en rappelant les principaux bénéfices de l'AIVOC :

- impression de mieux contrôler l'anesthésie, notamment de mieux anticiper le réveil ;
- réduction objective de la charge de travail en diminuant le nombre de réglages ;
- titration plus fine permettant de maintenir une ventilation spontanée et un meilleur contrôle hémodynamique chez le patient âgé [7].

Toutefois, ces modèles pharmacocinétiques, et donc l'AIVOC, ne prennent pas en considération les variabilités inter ou intra-individuelles. Ainsi, pour un patient donné, les paramètres hémodynamiques se modifient en permanence : tachycardie, hypotension, modification de la volémie. Les variations du débit cardiaque modifient notamment le débit hépatique et donc l'élimination du propofol. La comparaison des taux plasmatiques théoriques, donnés par les modèles, et les concentrations réellement mesurées montrent des différences parfois considérables tant pour le propofol [8] que pour le rémifentanyl [8, 9]. Il apparaît alors indispensable de mesurer l'impact du médicament au site effet.

MESURER L'EFFET

« L'effet hypnotique »

La mesure de « l'effet hypnotique » est à la base des « boucles fermées ». Depuis une quinzaine d'années, des dispositifs ont été développés permettant d'analyser les modifications de l'électroencéphalogramme (EEG) provoquées par les hypnotiques.

L'index bispectral (BIS) est le dispositif le plus utilisé. Le BIS est un paramètre dérivé de l'EEG, développé à partir d'une modélisation statistique de trois paramètres : degré de fréquences hautes, nombre de basses fréquences synchronisées, périodes d'EEG avec des ondes partiellement ou complètement supprimées (EEG plat ou burst suppression). Une valeur de BIS comprise dans l'intervalle 40-60 correspond à une profondeur d'anesthésie adéquate. Les valeurs seuils de BIS sont définies pour la perte de la réponse à la commande verbale et pour l'absence de mémorisation. Ces valeurs découlent de l'analyse d'une base de données multicentrique américaine de patients et de volontaires ayant reçu des protocoles d'anesthésie différents [10]. Une anesthésie trop profonde, mise en évidence par une valeur de BIS inférieure à 40, risque de s'accompagner d'effets indésirables périopératoires (hypotension [11], retard de réveil [12]), postopératoires précoces en salle de surveillance post-interventionnelle (nausées et vomissements [13], allongement de la durée de séjour [14]), postopératoires plus tardifs (dysfonctions cognitives [12]), voire d'augmentation de la mortalité postopératoire à long terme [11]. A l'inverse, une anesthésie trop superficielle, mise en évidence par une valeur de BIS supérieure à 60, risque de se compliquer d'une mémorisation peropératoire (MPO) avec des conséquences psychologiques lourdes [15].

Le moniteur BIS a de nombreux concurrents qui utilisent des algorithmes d'analyse proches :

AEP Monitor/2 (Danmeter A/S, Odense, Denmark), Cerebral State Monitor (Danmeter A/S, Odense, Danemark), Entropy Module (GE Health care Technologies, Helsinki, Finlande), Index of consciousness monitor (Morpheus Medical, Barcelone, Espagne), NeuroSENSE Monitor (NeuroWave Systems Inc, Cleveland Heights, OH, USA), SEDline Monitor (Masimo, Irvine, CA, USA), SNAPII Monitor (Stryker, Inc, Kalamazoo, MI, USA), qCON 2000 monitor (Quantum Medical, Barcelone, Espagne) [16]. Cette liste n'est probablement pas exhaustive.

« L'effet analgésique »

Il est plus complexe à mesurer. La nociception est définie comme la détection inconsciente d'un stimulus douloureux par l'organisme, auquel il répond essentiellement par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA). Sous anesthésie générale, il existe donc une balance entre la réponse de l'organisme à la stimulation nociceptive, et la composante antinociceptive de l'anesthésie. En anesthésie, on préfère donc parler de balance Noci-AntiNociception (NAN), son déséquilibre étant pourvoyeur de complications propres : sous-dosage, responsables d'une hyperactivation du système nerveux sympathique avec une instabilité hémodynamique potentiellement délétère, surdosage, pouvant entraîner des phénomènes d'hyperalgésie. Plusieurs dispositifs médicaux ont été mis sur le marché pour aider le clinicien à mieux estimer cette balance NAN :

- les moniteurs basés sur les modifications du tonus sympathique : analyse du diamètre pupillaire qui a montré son intérêt en clinique [17] mais qui peine à se faire une place en pratique courante, notamment du fait du caractère discontinu de la mesure ; l'Analgesia Nociception Index (ANI), indice développé à partir de l'influence du cycle respiratoire sur l'intervalle RR de l'électrocardiogramme, et commercialisé sous la dénomination du moniteur PhysioDoloris (Mdoloris Medical Systems, Lille, France) [18].

- les moniteurs basés sur l'analyse EEG : l'Entropie RE, indice associé à l'indice SE du moniteur d'Entropie (GE Health care Technologies, Helsinki, Finlande) ; indice qNOX, indice associé à l'indice qCON du moniteur qCON 2000 (Quantum Medical, Barcelone, Espagne) [19].

Bien que les concepteurs du BIS ne suggèrent pas que leur dispositif puisse évaluer la balance NAN, ceci a été montré chez des patients recevant différentes doses de rémifentanyl pendant la laryngoscopie, le BIS se modifiant de manière inversement proportionnelle aux doses de rémifentanyl [20].

LES « BOUCLES FERMÉES »

Contrairement à la « boucle ouverte » qui nécessite une intervention humaine pour modifier la concentration d'un médicament en fonction de critères hémodynamiques ou de l'EEG d'un patient, la boucle fermée comporte un contrôleur ou régulateur qui administre de façon automatisée le médicament. Le clinicien définit une valeur consigne (*setpoint*), valeur cible pertinente prédéterminée que le système d'asservissement devra atteindre en administrant un médicament ayant un délai d'action et une élimination rapides. À l'heure actuelle, le PID est le contrôleur le plus utilisé ; il calcule en permanence la valeur « erreur » qui est la différence entre la variable mesurée et la valeur attendue, tout en faisant l'intégration de la réponse passée et l'estimation de la valeur prédite de l'erreur.

Un contrôleur automatisé permet un contrôle précis de la consigne du fait d'une analyse continue. Ainsi, la perfusion médicamenteuse est adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient, en tenant compte de la variabilité dynamique inter ou intra-individuelle, de la spécificité de la chirurgie, ceci évitant les épisodes de surdosage (responsables d'hypotension ou de retard de réveil), ou de sous-dosage (responsables d'hypertension ou de mémorisation peropératoire).

La « boucle fermée » BIS - propofol

La pharmacocinétique et pharmacodynamique du propofol en font l'agent idéal dans l'utilisation de l'anesthésie automatisée. De nombreuses équipes ont réalisé des « boucles fermées » d'entretien de l'anesthésie depuis 1998, démontrant toute la fiabilité d'un tel dispositif [21].

La « boucle fermée » BIS - propofol - rémifentanil

Son principe associe :

- le contrôle de la composante hypnotique,
- celui de la composante analgésique en utilisant les données de Guignard *et al* : le BIS augmente en réponse à une stimulation nociceptive chez des patients ayant une composante hypnotique stable [20].

L'administration simultanée de propofol et de rémifentanil, en utilisant le BIS comme grandeur à réguler, n'est pas à proprement parler une « boucle fermée multiple » ou MIMO

(Multiple Input Multiple Output) car deux médicaments sont administrés à l'aide d'une seule valeur d'entrée. Schématiquement, une première boucle assure la profondeur de la composante hypnotique et une seconde vient la compléter lorsque le BIS fluctue. Les principaux éléments de l'algorithme utilisé ont été publiés avec les résultats de la première étude ayant comparé administration manuelle et double « boucle fermée » [22]. Cette étude a montré que « l'homme » et la « machine » font « jeu égal » avec un léger avantage pour la « double boucle » notamment pour ce qui est du délai de réveil.

D'autres dispositifs ont été proposés tel le McSleepy qui a permis de contrôler la sédation, l'analgésie et la myorelaxation en utilisant 3 moniteurs : l'EEG, le calcul de l'Analgscore et la phonomyographie [23].

PERSPECTIVES

L'IADE est-il menacé ?

Oui... bien sûr ... comme toutes les professions où l'automatisation s'est introduite. Se réjouir ou se méfier de l'automatisation est un sujet de discussion permanent mais il est inutile de vouloir lui barrer la route car le progrès est inéluctable et nous n'en avons vu que les prémices. Les « boucles » n'ont aucune « intelligence » et qui sait ce que seront les progrès liés à l'intelligence artificielle ?

Décortiquons les différentes activités que nous avons à assumer durant une anesthésie et nous verrons que le maintien de la profondeur de l'anesthésie n'en est qu'une parmi tant d'autres et qu'il est préférable de la confier à un dispositif automatisé pour permettre de se concentrer sur des objectifs au moins aussi importants tels que le contrôle de la volémie, celui de la température, la prévention de la douleur post-opératoire, etc. De plus, l'automatisation n'est pas sujette à la fatigue ou à la baisse de la vigilance, risques bien connus des interventions de longue durée ou pratiquées à des moments propices au sommeil des intervenants...

Nous verrons probablement de nouvelles « boucles » apparaître pour le contrôle tensionnel, le contrôle volémique, le contrôle ventilatoire, ... mais notre place restera essentielle car comme l'a écrit l'un des pères de l'automatisation en anesthésie, le Pr Thomas Hemmerling, McGill University, Montréal : "*Automatic systems in life only help us to perform our task better, they will not replace us.*"

Tableau 1. Définitions utiles à la compréhension des « boucles »

| DÉFINITIONS | |
|---------------------------------|---|
| Entrée Input | Variable entrante dans le système qui modifie la variable de sortie. Une intervention qui modifie le débit d'une drogue par exemple. |
| Sortie Output | C'est la résultante de la modification de l'entrée ou la mesure de l'effet par des critères cliniques ou paracliniques (FC, PA etc.) |
| Boucle ouverte Open Loop | Système où l'effet n'est pas utilisé pour modifier l'entrée. |
| Boucle fermée Closed-loop | Système où la mesure de l'effet modifie ou détermine une nouvelle entrée dans le système. |
| Consigne (<i>Setpoint</i>) | Valeur prédéterminée que le système d'asservissement est supposé atteindre. |
| Erreur | Différence entre la valeur mesurée de sortie et la valeur consigne choisie. |
| CONTROLEURS | |
| PID | Proportionnel-Intégral-Dérivative : système de contrôle permettant d'améliorer les performances d'un asservissement. Prend en compte l'erreur passée, présente et future. |
| Basé sur un modèle | Un modèle qui simule l'effet recherché est intégré dans un contrôleur. |
| Basé sur des règles | Une série de règles organise et exécute des actions spécifiques de contrôle en rapport à une modification de la variable des sorties. |
| Intelligence Artificielle | Contrôleur qui a la capacité d'un auto-apprentissage dynamique. |
| Logique floue Fuzzy logic | Les valeurs vraies et fausses ne sont pas exactes et deviennent des variables continues. |

RÉFÉRENCES

- [1] Mayo CW, Bickford RG, Faulconer A. Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery. *J Am Med Assoc* 1950; 144: 1081–3
- [2] Shah VN, Shoskes A, Tawfik B, Garg SK. Closed-loop system in the management of diabetes: past, present, and future. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 477-90
- [3] Engbers F. Practical use of 'Diprifusor' systems. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl 1: 28-34
- [4] Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviani X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16: 250-73
- [5] Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale D, Shafer SL et al . The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82
- [6] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL et al . Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23
- [7] https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Anesthesie_a_objectif_de_concentration_intraveineuse_AIVOC_et_inhalee_AINOC_.pdf
- [8] Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, Kreuer S, Brandt A, Adams HA, Hoff G, Larsen R. Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 1096-104
- [9] Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 773-80
- [10] Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 2000; 93: 876–82
- [11] Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 116: 1195–203
- [12] Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and

- nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808–15
- [13] White PF. Postoperative nausea and vomiting and BIS monitoring. *Anesth Analg* 2002; 95: 496
- [14] Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD003843
- [15] Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63
- [16] Fahy BG, Chau DF. The Technology of Processed Electroencephalogram Monitoring Devices for Assessment of Depth of Anesthesia. *Anesth Analg* 2018; 126: 111-117
- [17] Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I. Influence of depth of hypnosis on pupillary reactivity to a standardized tetanic stimulus in patients under propofol-remifentanil target-controlled infusion: A crossover randomized pilot study. *Anesth Analg* 2018; 126: 70-7
- [18] Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain* 2014; 30: 1084-8
- [19] Jensen EW, Valencia JF, Lopez A, Anglada T, Agusti M, Ramos Y, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 933-41
- [20] Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90: 161-7
- [21] Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G. Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia* 1998; 53: 749-54
- [22] Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, Trillat B, Beydon L, Samain E, Sessler DI, Fischler M. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanil guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth Analg* 2011; 112: 546-57
- [23] Wehbe M, Arbeid E, Cyr S, Mathieu PA, Taddei R, Morse J, Hemmerling TM. A technical description of a novel pharmacological anesthesia robot. *J Clin Monit Comput* 2014; 28: 27-34