

Université de Montréal

*L'Analgoscore - score objectif de la douleur intra opératoire – et
développement d'un système de monitoring intégré en anesthésie*

Emile Salhab

Institut de Génie Biomédical
Faculté des Études Supérieures

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Science Appliquées
Institut de Génie Biomédical

Août 2006

©, Emile SALHAB, 2006



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

*L'Analgoscore - score objectif de la douleur intra opératoire – et
développement d'un système de monitoring intégré en anesthésie*

Présenté par :

Emile Salhab

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Robert A. LeBlanc
(Directeur des programmes, Université de Montréal)
Président rapporteur

Pr. Pierre A. Mathieu
(Professeur titulaire, Université de Montréal)
Directeur de recherche

Dr. Thomas M. Hemmerling
(Professeur agrégé, Université de Montréal)
Codirecteur de recherche

Dr. David Bracco
(Professeur adjoint, Université de Montréal)
Membre du jury

Je ne pourrais pas commencer les remerciements sans évoquer mes directeurs de recherche, le Docteur Thomas M. Hemmerling et le Professeur Pierre A. Mathieu dont les remarques et les conseils m'ont permis d'améliorer la qualité de mon mémoire et dont l'amabilité et la bonne humeur ont rendu mes deux années très agréables.

Je remercie le Professeur Robert A. LeBlanc et le Docteur David Bracco qui ont accepté de faire partie du jury.

Je tenais à remercier chaleureusement Joëlle Barakat pour son support moral et toutes les personnes qui ont collaboré à ce projet, notamment au sein de l'équipe du laboratoire Neuromuscular Research Group avec qui j'ai collaboré pendant ces deux années Nhiên Lê, Stéphane Deschamps et Guillaume Trager.

Mes remerciements aussi à toute l'équipe du service de Physique et Génie biomédical de l'Hôtel Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, particulièrement Pierre Harvey et Glen Lévesque dont la collaboration a été d'une aide précieuse.

Résumé

La mesure de la douleur durant l'anesthésie générale est difficile puisque la communication avec le patient est impossible. L'objectif primaire de ce projet est le développement d'un score objectif de la douleur intra opératoire, « *Analgoscore* », basé sur des algorithmes de logique floue. L'*Analgoscore* a été utilisé pour l'administration de remifentanyl en boucle fermée. Puisque les anesthésistes travaillent dans un environnement complexe, caractérisé par un haut niveau de technologie, la facilité du monitoring des différentes composantes de l'anesthésie est importante. Conséquemment, le second objectif de ce projet est d'intégrer l'affichage des trois composantes de l'anesthésie générale incluant l'analgésie (*Analgoscore*), le blocage neuromusculaire (phonomyographie) et l'état d'hypnose (indice bispectral) dans un système de monitoring complet.

Étude 1 : *Analgoscore*

Méthodologie : En utilisant un algorithme de logique floue, qui réunit la pression artérielle moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC), l'*Analgoscore* a été conçu à l'aide d'une échelle évaluative de -9 à 9 avec des incréments de 1. Un score de 0 ± 3 indique un excellent contrôle de la douleur, un score de -3 à -6 et de 3 à 6 représente un bon contrôle de la douleur, et un score de -6 à -9 et de 6 à 9 indique un contrôle insuffisant de la douleur. Dépendamment de la zone d'analgésie, soit excellente, bonne ou insuffisante, l'infusion de remifentanyl a été administrée en boucle fermée. Pour cette étude, 16 patients ont été choisis. Pour chacun des cas, le pourcentage du temps des différentes zones d'analgésie, durant

l'anesthésie générale et la variation de la FC et de la PAM, ont été calculées. Les données sont présentées comme: moyenne \pm écart type.

Résultats : Seize patients (5 f, 11 h; âge 49 ± 21 ans; poids 70 ± 11 kg) ont subi une anesthésie générale d'une durée totale de 1772 min ; ils ont reçu une dose moyenne de remifentanil de 0.13 ± 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Pendant 84%, 14% et 0.5% de la durée d'anesthésie, l'*Analgoscore* a montré respectivement un excellent, un bon ou un insuffisant contrôle de la douleur. Durant 70% du temps, la PAM a varié entre -5% et 5%, pendant 21% elle a varié de -10% à -5% et de 5% à 10% et durant 9% du temps, elle a varié de -20% à -10% et de 10% à 20% de la valeur cible.

La fréquence cardiaque était comprise entre $\pm 10\%$ de la valeur cible pendant 99% du temps total. L'*Analgoscore* est un nouveau score de douleur intra opératoire. La remifentanil a été administrée avec succès en boucle fermée et, grâce au contrôle de l'*Analgoscore*, nous avons atteint une excellente gestion de la douleur et de stabilité hémodynamique.

Étude 2: Moniteur 'Intégré'

Méthodologie : Le principe de l'implémentation itératif ou herméneutique a été utilisé pour la conception du moniteur selon les besoins des anesthésistes. L'interface a été développée à l'aide des logiciels Visual Basic et LabVIEW. Elle a été évaluée par quatre anesthésistes d'un même département n'ayant jamais été impliqués dans une étude nécessitant le NASA Task Load Index.

Résultats : Deux écrans ont été conçus; une première interface de paramétrage, utilisée pour entrer les données du patient et pour choisir les paramètres des dispositifs de monitorages, et une seconde interface de maintenance optimisée pour afficher les informations appropriées à l'anesthésiste tout en réduisant la surcharge de données. Les paramètres mesurés sont présentés graphiquement et en utilisant différentes couleurs afin de créer une interface facile à l'utilisateur. De plus, des alarmes descriptives et auditives ont été implémentées pour informer l'utilisateur d'un éventuel problème. Les résultats du NASA Task Load Index ont prouvé que les demandes mentales, physiques et temporelles sont faibles et que la performance de l'anesthésiste est haute.

De futures études compareront la rapidité et la précision de la détection des erreurs critiques, ainsi que la stabilité hémodynamique, en utilisant ce nouveau système versus l'administration manuelle de remifentanyl.

Mots Clés : Boucle fermée, analgésie, *Analgoscore*, logique floue, alarmes, anesthésie, moniteur intégré.

Abstract

Measuring pain during general anesthesia is difficult since communication with the patient is impossible. The first objective of this project was the development of a novel objective score ('*Analgoscore*') of intra operative pain based on fuzzy-logic algorithms. The *Analgoscore* was used for closed-loop administration of remifentanyl. Since anesthesiologists work in a complex environment characterized by a high level of technology, monitoring different parts of anesthesia in a cohesive and easy-to-interpret fashion is essential. Therefore, the secondary objective of our project was the development of a monitoring display of the three components of general anesthesia integrating depth of anesthesia (bispectral index), analgesia ('*Analgoscore*') and neuromuscular blockade (phonomyography) as a model for future 'integrated' displays.

Study 1: *Analgoscore*

Methods: Using fuzzy logic algorithms, mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR), the *Analgoscore* was designed ranging from -9 to 9 in increments of 1, with 0 ± 3 representing excellent pain control, -3 to -6 and 3 to 6 good pain control, and -6 to -9 and 6 to 9 as insufficient pain control. According to the zone of analgesia control (excellent, good, insufficient), a remifentanyl infusion was closed-loop-administered. In this pilot study, 16 patients were included. The percentage of anesthetic time within the different control zones was recorded as well as the variability of MAP and HR. Data presented as means \pm standard deviation.

Results: Sixteen patients (5 f, 11 m; age 49 ± 21 y; weight 70 ± 11 kg) underwent anesthesia of a total time of 1772 min, and received a mean dose of remifentanil of 0.13 ± 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. During 84%, 14% and 0.5% of the total anesthesia time, the *AnalgoScore* showed excellent, good or insufficient pain control, respectively. During 70% of the time, MAP ranged from -5% to 5%, during 21% of the time it ranged from -10% to -5% and from 5% to 10% and during 9% of the time, it ranged from -20% to -10% and from 10% to 20% below or above the targeted values. The heart rate was within 10% of target value in 99% of the total anesthesia time. The *AnalgoScore* is a novel score of intra operative pain. Remifentanil was successfully administered in closed-loop and, driven by the *AnalgoScore*, excellent pain control and hemodynamic stability was achieved.

Study 2: 'Integrated' Monitoring System

Methods: Iterative design processes were used to develop an easy to read display according to the needs and desires of clinicians. This monitoring display was developed using Visual Basic and LabVIEW. The display was evaluated by 4 anaesthesiologists from the same department never involved in any research project using the NASA Task Load Index.

Results: Two screens were designed; an initial screen – patient and monitoring setup – was used to fill in the patient data and a maintenance screen optimized to show relevant information to the anesthetist while avoiding data overflow. The measured parameters were represented graphically and using different colors to design a user friendly interface. In addition, descriptive and audible alarms were

implemented to notify the user of a potential problem. The results from the NASA Task Load Index survey showed that the mental, physical and temporal workloads were low.

Future studies should compare hemodynamic stability using this new system versus manual administration of remifentanil and measure the time and precision improvement to detect critical errors.

Keywords: Closed loop, Analgesia, *AnalgoScore*, fuzzy logic, alarms, anesthesia, integrated monitor.

RESUME.....	I
ABSTRACT.....	IV
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	1
1.1 ANALGESIE.....	2
1.2 HISTORIQUE DES SYSTEMES EN BOUCLE FERMEE	3
1.3 ÉVOLUTION DE L'INTERFACE AVEC L'UTILISATEUR	5
1.4 OBJECTIF DU PROJET	6
1.5 HYPOTHESES DE RECHERCHE.....	7
CHAPITRE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE.....	9
2.1 DOULEUR	9
2.1.1 <i>Physiologie de la douleur</i>	9
2.1.2 <i>Gestion de la douleur</i>	11
2.1.3 <i>Système en boucle fermée</i>	13
2.1.4 <i>Analgesie en boucle fermée</i>	14
2.1.5 <i>Remifentanyl</i>	17
2.2 TECHNOLOGIES PERTINENTES.....	18
2.2.1 <i>Intelligence Artificielle</i>	18
2.2.2 <i>Monitoring sans fils</i>	22
2.2.3 <i>Interface utilisateur</i>	24
CHAPITRE 3 : METHODOLOGIE	28
3.1 DÉTERMINATION DU SCORE	29
3.2 CONTRÔLE EN BOUCLE FERMEE	29
3.2.1 <i>Équipements</i>	30
3.2.2 <i>Algorithme de contrôle</i>	30
3.3 MESURE DE LA PERFORMANCE DU SYSTEME EN BOUCLE FERMEE.....	35
3.4 INTÉGRATION	36
3.5 PROTOCOLE DES ETUDES.....	38
<i>Etude 1 : Contrôle de l'analgesie intra opératoire en boucle fermée</i>	38
<i>Etude 2 : Système de monitoring intégré de l'anesthésie générale</i>	38
CHAPITRE 4: ARTICLE 1	40
CHAPITRE 5: ARTICLE 2	60
CHAPITRE 6 : DISCUSSION	80
6.1 ÉVALUATION DE LA DOULEUR	81
6.2 ÉVALUATION DE LA DOULEUR PENDANT UNE ANESTHESIE GENERALE	83
6.3 COMPARAISON DE L'ANALGOSCORE VERSUS LES ETUDES EFFECTUEES	84
6.4 MONITEUR DES TROIS COMPOSANTES DE L'ANESTHESIE GENERALE.....	87
6.5 GESTION DES ALARMES.....	89
6.6 MONITORAGE A DISTANCE	90
6.7 LIMITATION DE NOS PRÉSENTES ÉTUDES ET ÉTUDES FUTURES	92
CHAPITRE 7 : CONCLUSION	95
RÉFÉRENCES.....	97
ANNEXE A : APPROBATION DU COMITE D'ETHIQUE	104
ANNEXE B: MANUEL D'UTILISATION	108

Liste des Figures

Figure 1: Première anesthésie par William Morton	2
Figure 2: Horloge à eau	3
Figure 3: Perception de la douleur	10
Figure 4: Gestion des douleurs dues au cancer	12
Figure 5: Système en boucle fermée de Mahfouf et al.....	16
Figure 6: Formule chimique de la remifentanyl.....	18
Figure 7: Comparaison du taux d'élimination de l'alfentanyl, de la fentanyl et de la sufentanyl	18
Figure 8: Logique classique	20
Figure 9: Logique floue.....	20
Figure 10: Affichage en mode numérique (A), histogramme (B) et polygonal (C)	25
Figure 11: Système en boucle fermée pour le contrôle de l'analgésie intra opératoire.....	28
Figure 12: Algorithme de contrôle de l'Analgoscore.....	34
Figure 13: Trois composantes de l'anesthésie générale.....	36
Figure 14: Echelle visuelle pour la mesure de la douleur	82
Figure 15: Echelle graphique pour la mesure de la douleur.....	83
Figure 16: Evans PRST Score.....	84
Figure 17: Administration d'Atenolol pour trois groupes de contrôle	93
Figure 18: Variation de la fréquence cardiaque avec l'administration de bêtabloqueurs.....	94
Figure 19: Objectif global du projet	96

Liste des Tables

Table 1: Règles pour la détermination du score	30
Table 2: Variation de l'infusion	31
Table 3: Exigences de l'interface avec l'utilisateur	87

Liste des abréviations

AEP : Auditory evoked potentials

BIS: Indice bispectral

CA: Concentration d'alfentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

DOA : Depth of anesthesia

ECG: Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EP : Erreur de performance (%)

EPMD : Erreur de performance médiane (%)

EPMDA : Erreur de performance médiane absolue (%)

FC : Fréquence cardiaque (bpm)

FLF: Facteur logique floue

HR : Heart rate

IA : Intelligence Artificielle

IASP : Association internationale pour l'étude de la douleur

IEEE: Institute of electrical and electronics engineers

IntraOP : Intra opératoire

MAC : Mean alveolar concentration

MAP : Mean arterial pressure (mm Hg)

MDAPE: Median absolute performance error (%)

MDPE : Median performance error (%)

NASA TLX : National aeronautics and space administration task load index

OMS: Organisation mondiale de la santé

PACU: Post anesthesia care unit

PD : Pression diastolique (mm Hg)

PDA : Personal digital assistant

PE : Performance error (%)

PAM : Pression artérielle moyenne (mm Hg)

PMG : Phonomyographie

POD : Postoperative day

PreOP : Préopératoire

PRST : Pressure, rate, sweat, tears

PS : Pression systolique (mm Hg)

SAP : Systolic arterial pressure (mm Hg)

SSID : Service set identification

VPN : Réseau privé virtuel – Virtual private network

WEP : Wired Equivalent Privacy

Chapitre 1 : Introduction

Avant la découverte de l'anesthésie, il y a un peu plus d'un siècle, très peu de chirurgies pouvaient être effectuées. Même les chirurgies considérées de nos jours comme routinières, telle l'appendicite, pouvaient être fatales. L'anesthésie moderne a été découverte par erreur lorsque l'inhalation d'oxyde nitreux –aussi connu sous le nom de gaz hilarant– a produit un état d'intoxication durant lequel les gens devenaient insensibles à la douleur et fortement amusé. En 1842, la première chirurgie sans douleur a été effectuée par le Dr. Crawford Long en utilisant de l'éther. En 1844, Dr. Horace Wells, a introduit l'oxyde nitreux en dentisterie. En 1846, Dr. William Morton, un dentiste de Boston, a été le premier à pratiquer une anesthésie à l'Hôpital Général de Massachusetts (Figure 1). Il a tenté de cacher la véritable nature de l'anesthésiant en le nommant « Letheon » afin de pouvoir breveter la substance et en récolter les profits. Cependant, avant même qu'il ne puisse breveter sa découverte, d'autres experts de la santé ont vite découvert la véritable nature du « Letheon ». Après la seconde guerre mondiale, les développements faits dans le domaine de l'anesthésie ont permis d'entrouvrir de nouveaux horizons à la chirurgie.

L'anesthésie générale, telle qu'elle est connue de nos jours, est une perte volontaire et réversible de la conscience et de toute sensation dans un but thérapeutique. Elle consiste en trois composantes, l'état d'hypnose ou perte de conscience, l'analgésie et le blocage neuromusculaire.



Figure 1: William Morton, lui-même dentiste, a effectué la première anesthésie en utilisant l'éther. Il est à la tête du patient – une position qui encore aujourd'hui est la position standard en anesthésie - et entouré par ses collègues chirurgiens. Comme il n'y avait pas encore des curares, le patient 'bougeait' pendant toute la chirurgie.
(<http://www.anesthesia-nursing.com/ormorton.jpg>, Juillet 2006)

1.1 Analgésie

L'analgésie consiste en l'absence de douleur lors d'une stimulation nociceptive. Elle est généralement induite par des opioïdes. L'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) définit la douleur comme « étant une sensation désagréable et une expérience émotionnelle associée au dommage ou à la possibilité de dommage tissulaire » (1). La mesure de la douleur est subjective et dépend de la description que fait le patient. Plusieurs tests ont été développés afin de quantifier la douleur, mais ces derniers demeurent subjectifs et ne peuvent être utilisés lors d'une anesthésie générale, puisque la communication avec le patient est alors impossible. La gestion de la douleur intra opératoire dépend donc plutôt de l'expérience de l'anesthésiste. Elle est basée sur le monitoring des paramètres physiologiques, comme la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

1.2 Historique des systèmes en boucle fermée

L'utilisation des systèmes en boucle fermée a débuté il y a plus de 2000 ans (2). Un des premiers exemples est l'horloge à eau, aussi connue sous le nom de clepsydre, initialement utilisée par les égyptiens (en 270-AJ) pour déterminer l'heure lors des jours nuageux et pendant la nuit (Figure 2). L'histoire des systèmes de régulations automatiques est divisée en quatre ères principales (2):

- **Avant 1900 :** Bien que très peu développées, les connaissances des systèmes automatiques des périodes helléniques ont été préservées par la culture islamique. Au 18^{ème} siècle, de nouvelles inventions ont émergées se basant sur d'anciens principes redécouverts durant la Renaissance. La plupart de ces inventions étaient relativement simples, comme le contrôle de la température, de la pression, du niveau des liquides et de la vitesse des machines rotatives.

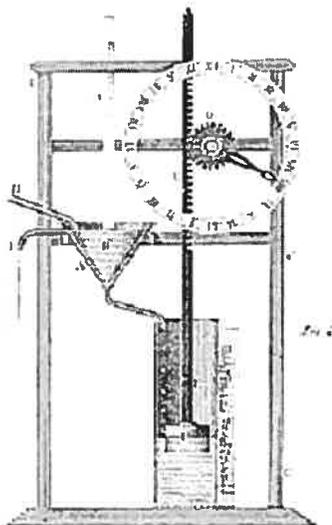


Figure 2: Le premier système automatique à été crée par les Égyptiens en 270 AJ. L'heure était déterminée suivant la position du soleil mais l'introduction de l'horloge à eau a permis de déterminer l'heure la nuit et durant les jours nuageux.
(<http://media.nasaexplores.com/lessons/02-024/images/waterclock.jpg>)

- **Entre 1900 et 1940 :** Durant les premières années du 20^{ème} siècle, les systèmes de rétrocontrôle pour la régulation du voltage, du courant, de la fréquence et de la vitesse de rotation des moteurs électriques ont rapidement évolués. Durant cette période, la dynamique des systèmes à contrôler et des instruments de mesure n'était pas encore entièrement acquise, les applications étaient développées par tâtonnement.
- **Entre 1935 et 1960 :** Entre 1935 et 1940, plusieurs groupes de recherche ont approfondi leurs connaissances des systèmes de contrôle. Les trois groupes les plus importants sont issus des industries américaines ; AT&T, Builder Iron Foundry Company, et le département de génie électrique de MIT. Le début de la Seconde guerre mondiale a concentré la recherche sur des problèmes plus spécifiques tels l'amélioration des systèmes de visée des armes anti-aériennes. En 1943, le groupe de recherche de MIT a démontré que la manipulation et la représentation des systèmes mécanique et électrique pouvaient être analysés en utilisant des schémas fonctionnels. Cette technique a permis de faciliter la simulation des systèmes d'asservissement. Le mot « rétroaction » n'a été introduit qu'en cette période par les ingénieurs radio pour décrire un signal parasite depuis la sortie d'un amplificateur au circuit d'entrée.
- **Après 1955 :** L'évolution des systèmes de contrôle durant cette période a été influencée d'une part par l'intérêt des gouvernements à améliorer leurs missiles et l'exploration de l'espace et par l'arrivée des ordinateurs numériques d'autre part. Plusieurs études ont été effectuées dans le but d'améliorer les trajectoires, le lancement, le guidage et les repérages des missiles et des véhicules spatiaux. De fait, c'est Richard Bellman de la RAND Corporation, qui recherchait une relation entre les missiles et leur cible afin

d'optimiser les dommages. L'introduction des ordinateurs a permis l'acquisition des données, l'optimisation et la supervision des applications de contrôle (2). Ce n'est qu'à la fin des années 1970 que l'application des systèmes en boucle fermée a débutée en médecine grâce aux études de Reves et al. (3) et d'Asbury et al. (4). Leurs études ont prouvé que ce genre de contrôle était sécuritaire et, dans la plupart des cas, plus efficace que le contrôle manuel tel qu'exercé en médecine. Nous retrouvons des systèmes en boucle fermée dans plusieurs domaines de la médecine tels qu'en cardiologie, en neurologie, en soins intensifs et en anesthésie. En anesthésie, des systèmes en boucle fermée sont surtout utilisés dans le domaine du blocage neuromusculaire (5;6). Ces systèmes sont utilisés couramment en recherche, bien qu'ils n'offrent pas un avantage considérable aux anesthésistes pour sa commercialisation.

1.3 Évolution de l'interface avec l'utilisateur

L'interface humain-ordinateur a considérablement évolué. Les utilisateurs des premières interfaces devaient écrire un jargon informatique spécifique sur un écran pour manipuler un ordinateur. Mais, en ayant ce genre d'interface, le gain en productivité attendu grâce à l'utilisation d'un ordinateur était impossible. Ceci a inspiré le développement d'interfaces plus visuelles, en y ajoutant des menus. Cette étape a facilité l'utilisation des ordinateurs ; cependant chaque application avait une interface spécifique que seuls des spécialistes en informatique en connaissaient l'usage. En 1970, la première interface graphique, « Star », a été développée par Xerox sur leur poste de travail Alto. L'interface graphique était basée sur des principes maintenant familiers comme les icônes, les fenêtres et la

souris. La commercialisation du concept « interface graphique » a été entreprise par la compagnie Apple sous la direction de Steve Jobs.

Les interfaces modernes ont encore évolué depuis les premières apparitions des interfaces graphiques ; plus particulièrement dans les domaines à haut risque comme le monitoring des centrales nucléaires et l'aviation. Les interfaces de l'habitacle des pilotes ont pour but de fournir une perception globale de la situation, de détecter des conflits et de réaménager les trajets faits par les pilotes (7). Ces objectifs doivent être atteints en minimisant la surcharge de données. En anesthésie, la surcharge d'information due au monitoring des patients peut être comparée à celle de l'aviation. Il faut donc optimiser les moniteurs de l'état du patient pour faciliter la prise de décision des anesthésistes.

En résumé, pour élaborer un système de monitoring basé sur les trois composantes de l'anesthésie générale, il faut trouver un moyen de mesurer objectivement la douleur intra opératoire. Ainsi, afin de créer un tel système, de un score objectif de la douleur sera conçu et évalué. De plus, la transmission des données du patient sur un réseau sera possible pour une meilleure mobilité.

1.4 Objectif du projet

L'objectif principal de ce projet est de développer un score objectif de la douleur intra opératoire basé sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne.

Les objectifs secondaires sont :

1. Développement d'un système de contrôle en boucle fermée de l'analgésie intra opératoire
2. Élaboration d'une interface avec l'utilisateur spécifique aux anesthésistes pour optimiser le traitement de l'information

3. Incorporation de mesures objectives de l'état d'hypnose et du blocage neuromusculaire pour servir de bases à un système de contrôle en boucle fermée de l'anesthésie générale
4. Possibilité de monitoring de l'anesthésie générale à distance.

1.5 Hypothèses de recherche

1. L'utilisation de l'*Analgoscore* en boucle fermée permet la gestion de la douleur intra opératoire.

Un score de douleur intra opératoire est calculé suivant la variation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne. Ce score est ensuite utilisé comme paramètre d'entrée d'un algorithme de contrôle. Cet algorithme ajuste l'infusion de remifentanyl chaque minute suivant l'état du patient et les stimulations chirurgicales.

L'hypothèse est la suivante :

Le score d'analgésie intra opératoire (dite *Analgoscore*) permet l'administration de rémifentanyl en boucle fermée afin de maintenir une stabilité hémodynamique optimale.

2. Le système de monitoring intégré permet l'affichage direct et à distance des trois composantes de l'anesthésie générale.

Le moniteur intégré sera développé pour le monitoring des trois composantes de l'anesthésie générale (l'analgésie, le blocage neuromusculaire et l'état d'hypnose). La mesure de ces trois composantes est affichée sur une unité centrale au bloc opératoire, et sera transmise sur un réseau sécurisé pour un monitoring à distance.

L'hypothèse est la suivante :

La création d'un moniteur intégré qui affiche simultanément l'analgésie, le blocage neuromusculaire et l'état d'hypnose sur place et à distance est possible. Ce moniteur est facile à utiliser, tout en diminuant les tâches de travail des anesthésistes.

Chapitre 2 : Revue de littérature

2.1 Douleur

2.1.1 Physiologie de la douleur

L'étude de Whelan et al. (8) montre que 59% des patients admis dans un hôpital éprouvent de la douleur due à leur maladie. Malgré le choix de traitements disponibles, la gestion de la douleur représente un problème non négligeable. La gestion des douleurs initiales est cruciale puisqu'elle affecte la sensation de douleurs ultérieures (9;10). Un allègement efficace des douleurs réduit les complications comme la dépression, l'anxiété et les troubles de sommeil (9). La perception de la douleur et la réponse associée sont affectées par plusieurs facteurs : l'état émotionnel de l'individu, ses mémoires, ses gènes, sa personnalité, son activité motrice et son environnement culturel et socio-économique (11). Dans le système nerveux, les éléments qui permettent de percevoir la douleur sont les nocicepteurs, les neurones sensoriels, le tract ascendant de la moelle épinière et les centres de douleur du cerveau (12) (Figure 3). Le traitement des signaux de douleurs suit la même voie neuronale que les autres informations sensorielles : les stimulations sont converties en impulsions nerveuses qui sont relayées à la moelle épinière, puis au cerveau. La douleur résulte de l'activation de récepteurs spécifiques: les nocicepteurs somatiques ou viscéraux. La sensation de douleur somatique est causée par des blessures de la peau, des muscles, des os, des tendons, des ligaments ou des artères. Quant à la sensation de douleur viscérale, elle résulte de la stimulation des nocicepteurs d'organes internes lors d'un dommage tissulaire, comme par exemple une inflammation, une obstruction, une infection ou une ischémie (13). Les nocicepteurs sont des terminaisons

Processus de perception de la douleur

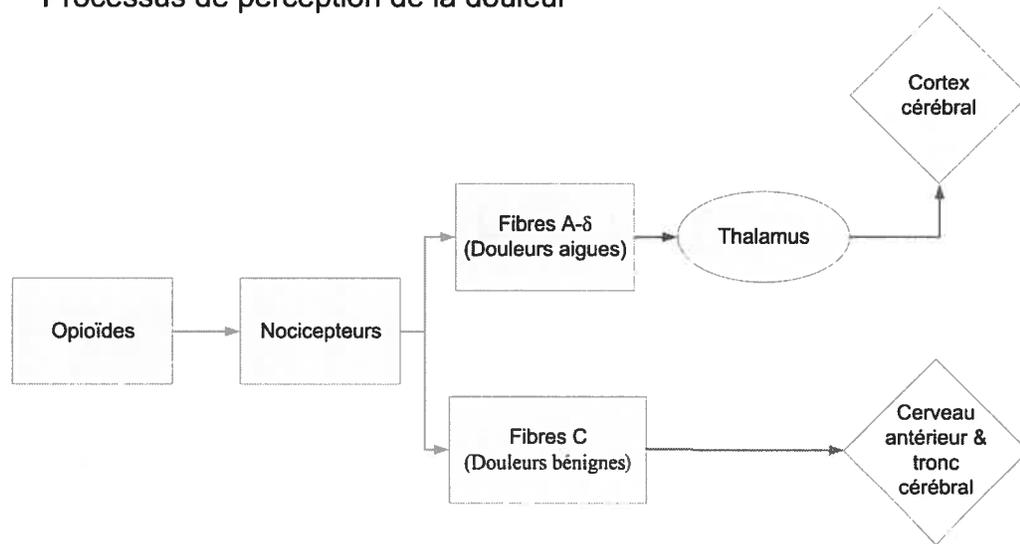


Figure 3: Les éléments qui permettent de percevoir la douleur sont les nocicepteurs, les neurones sensoriels, le tract ascendant de la moelle épinière et les centres de douleur du cerveau. Les opioïdes agissent sur les nocicepteurs pour abolir la sensation de douleur.

nerveuses situées à l'extrémité distale de neurones spécialisés. On les retrouve dans les muscles, les capsules articulaires, les organes viscéraux et les parois artérielles (14). Deux types de nocicepteurs ont été identifiés. Les mécanorécepteurs, ayant un seuil élevé, sont activés par une stimulation mécanique intense. Les nocicepteurs polymodaux sont activés par des stimuli mécaniques, thermique et chimiques. Suite à la douleur, des protéines spécialisées présentes dans la membrane des nocicepteurs changent de formes pour ouvrir des canaux ioniques permettant aux ions de passer pour déclencher des impulsions électriques dans les neurones sensoriels. Le nombre d'impulsions augmente proportionnellement à l'intensité du stimulus (15). Lorsque les impulsions nerveuses sont déclenchées, elles sont transportées par deux genres de fibres nerveuses : A- δ et C. Les fibres A- δ mènent les stimulations qui proviennent des mécanorécepteurs. Ces fibres sont myélinisées et ont un diamètre plus large que

les fibres C permettant un passage rapide des informations d'une vitesse comprise entre 5 et 25 m/s. Les fibres C sont liées aux nocicepteurs polymodaux. Elles ne sont pas myélinisées et ont un diamètre plus petit que celui des fibres A- δ , ce qui réduit la vitesse de propagation des potentiels d'actions à 1 ou 2 m/s (16-18). La traduction des potentiels d'actions en douleur se fait au niveau du cerveau. Des régions spécifiques du cortex sont responsables pour différencier les sensations de douleur aux autres signaux qui représentent le toucher, la pression et la chaleur ou le froid. Les aires du cortex impliquées dans des stimuli de douleurs seraient le cortex somatosensitif, l'insula et le cortex antérieur (19-21).

2.1.2 Gestion de la douleur

La gestion de la douleur inclut les interventions non-pharmacologiques et pharmacologiques (9). Les interventions non-pharmacologiques comprenant la physiothérapie, les massages, la relaxation et d'autres techniques (22;23). Dans le cadre de cette recherche, nous nous sommes particulièrement intéressés aux interventions pharmacologiques. L'analgésie est d'abord initiée grâce à des opioïdes et non-opioïdes en plus d'adjuvants. Les adjuvants ne sont pas des médicaments analgésiques, mais ils augmentent l'effet des analgésiques; ils peuvent donc améliorer le contrôle de la douleur, tout en diminuant les doses d'opioïdes (24). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a introduit une approche à trois paliers pour la gestion des douleurs dues au cancer (Figure 4) (25). Garcia J et Altman RD (26) ont par la suite démontré que cette approche pouvait être généralisée pour englober d'autres pathologies. L'ascension d'un palier à un autre ne se fait que si la douleur persiste. Le premier palier propose l'utilisation de médicaments non-opioïdes pour les douleurs légères comme le paracétamol ou des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Si la douleur persiste, le

deuxième palier introduit des opioïdes légers, comme la codéine, avec ou sans adjuvants. Dans le dernier palier, on administre des opioïdes forts comme la morphine (26-28). Si les patients ressentent encore de la douleur, on administre alors des agents intra spinaux par voie épidurale (29).

Les opioïdes représentent la classe principale des analgésiques utilisés pour les douleurs modérées à sévères. Ces drogues engendrent l'analgésie en se liant aux récepteurs opioïdes à l'intérieur et à l'extérieur du système nerveux central. Cette liaison mime l'action des endorphines; un genre d'opioïde naturel (26). Il y a trois types de récepteurs d'opioïdes associés à l'analgésie : les récepteurs mu (μ) – généralement les plus connexes à l'analgésie –, kappa (κ) et delta (δ) (26;30).

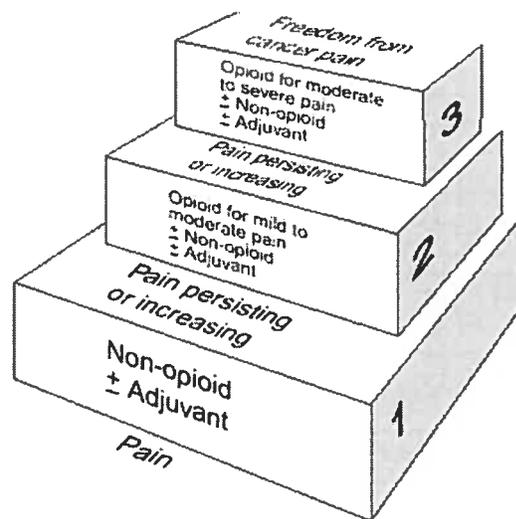


Figure 4: Paliers définis par l'organisation mondiale de la santé pour guider la gestion des douleurs dues au cancer (25). La première marche de traitement utilise des analgésiques non-opioïdes et des médicaments ou traitement adjuvants, comme par ex. la physiothérapie ; les marches suivantes ajoutent les opioïdes de façon ascendante.

2.1.3 Système en boucle fermée

Les systèmes en boucle fermée ont débuté en médecine dans les années 1970, grâce à des études (3;4) qui ont démontré que ces techniques de contrôles étaient sécuritaires, efficaces et, dans certain cas, meilleurs que le contrôle manuel (31).

En général, les systèmes en boucle fermée sont formés de cinq éléments principaux: les valeurs cibles que l'on veut atteindre, les données acquises du patient (signes vitaux, prédictions pharmacocinétiques etc.), le calcul d'erreur, les algorithmes de contrôle, et enfin la génération d'une action qui dépend des résultats des étapes précédentes. Les systèmes de contrôle du blocage neuromusculaire et de l'état d'hypnose sont les plus communs en anesthésie. Les algorithmes les plus communs pour le contrôle des systèmes en boucle fermée sont (32):

- **Simple On-Off**: Ces systèmes sont les plus simples. Prenons pour exemple un système de contrôle du blocage neuromusculaire. Si le niveau du blocage est supérieur à la cible, les infusions se déclenchent et s'il est inférieur les infusions s'arrêtent.
- **Modèle proportionnel** : Avec ce modèle, le taux d'infusion des agents de blocage neuromusculaire est proportionnel à l'erreur calculée. K_p est prédéfini par l'utilisateur, suivant la concentration de la drogue utilisée et la sensibilité du patient à cette dernière.

$$\text{Taux infusion} = K_p \times (\text{cible} - \text{valeurs mesurées}) \quad [1]$$

- **Modèle proportionnel intégral** : Ce modèle introduit, en plus de la variation du taux d'infusion suivant l'erreur calculée, un autre élément qui prend en considération l'intégrale des dernières erreurs calculées. K_{pi} est

également défini par l'utilisateur pour déterminer le poids qu'aura l'intégrale dans le calcul du nouveaux taux d'infusion.

$$\text{Taux infusion} = K_p \times (\text{cible} - \text{valeurs Mesurées}) + K_{pi} \times \int (\text{cible} - \text{valeur mesurée}) [2]$$

- **Modèle proportionnel dérivé** : Dans cette technique, on ajoute au modèle proportionnel un élément sensible à la pente du blocage neuromusculaire mesurée.

$$\text{Taux infusion} = K_p \times (\text{cible} - \text{valeurs mesurées}) + K_{pd} \times \frac{\partial \text{valeurs mesurées}}{\partial t} [3]$$

- **Modèle proportionnel intégral et dérivé** : Ce modèle intègre les deux modèles précédents.

D'autres systèmes de contrôle de fine pointe incorporent des algorithmes d'auto apprentissage afin d'ajuster les valeurs de K suivant l'évolution de l'état du patient.

2.1.4 Analgésie en boucle fermée

Des systèmes en boucle fermée ont été développés pour le contrôle automatique de la relaxation musculaire et celui de l'état d'hypnose (33-36). Des systèmes de contrôle de l'analgésie ont été développés en utilisant la pharmacocinétique, la fréquence cardiaque (FC) ou la pression artérielle moyenne (PAM) (37-41). Cependant la performance de ces systèmes n'est pas suffisante pour une utilisation de routine car ils se fient à la prédiction de la concentration d'analgésiants dans le plasma sanguin sans pouvoir la mesurer.

Gentilini et al. (38) ont proposé un système en boucle fermée pour le contrôle de l'analgésie utilisant la pression artérielle moyenne prioritairement et la pharmacocinétique en second lieu afin de prédire la concentration d'opioïde au sein du plasma sanguin pour régler le taux d'infusion d'alfentanil. L'étude a été

réalisée sur des sujets ne souffrant d'aucune anomalie de perfusion cérébrale, ni de haute pression systolique ($>180\text{mm Hg}$) ou diastolique ($>100\text{mm Hg}$), ni d'aucune indication d'une maladie coronaire au cours des 12 mois précédents. Les résultats sont basés sur treize patients, dont seulement trois sont présentés dans leur étude. Les cas sont ceux de trois femmes; les deux premières ont subi une discectomie cervicale et la troisième une discectomie lombaire. L'administration d'alfentanil en boucle fermée s'est avérée satisfaisante, mais le choix de la pression artérielle moyenne comme seule mesure clinique afin de suivre l'état du patient n'est pas très fiable puisqu'elle peut être affectée par plusieurs autres facteurs, à part l'analgésie, comme par exemple les substances vasoactive et la régulation biologique. Les auteurs proposent donc l'addition d'autres paramètres physiologiques, telle la fréquence cardiaque, pour une meilleure mesure de l'analgésie intra opératoire.

D'autre part, Numes et al. (42) ont créé un modèle de patient sous anesthésie générale et ont ensuite simulé sur ce modèle un système de contrôle en boucle fermée de l'analgésie intra opératoire et de l'état d'hypnose (42). Pour cette simulation ils ont utilisé la pression systolique, la fréquence cardiaque et les potentiels auditifs pour définir un niveau de profondeur d'anesthésie : Réveillé, Ok/léger, Ok, Ok/Profond et profond. Suivant cette valeur et suivant les stimuli chirurgicaux, les taux d'infusion de propofol et de remifentanil ont été calculés (Figure 5). Ce modèle a été testé en utilisant deux modèles d'induction. Les résultats de la simulation obtenus ont été satisfaisants avec les deux genres d'induction.

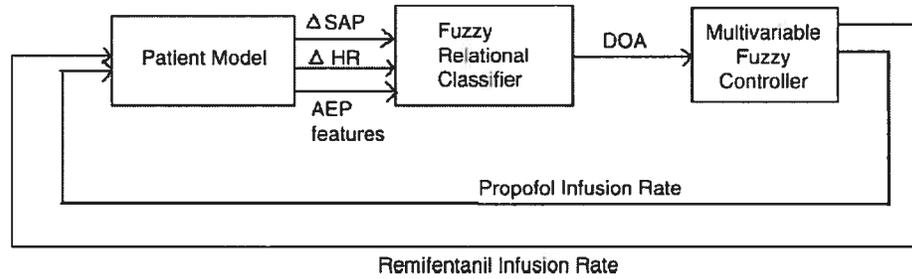


Figure 5: La simulation du système en boucle fermée de Mahfouf et al. détermine une profondeur d'anesthésie (DOA) suivant la valeur de la pression systolique (SAP), la fréquence cardiaque (HR) et les potentiels auditifs (AEP); ce système utilise propofol comme anesthésique et rémifentanil comme analgésique, tous les deux connu pour une durée d'action très courte, ceci aidant la précision du système (41).

Carregal et al. (40) ont proposé un système en boucle fermée utilisant la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne pour déterminer la dose d'infusion d'alfentanil. Ces deux paramètres ont un poids différent: 5/6 pour la PMA et 1/6 pour la FC. Ce système a été testé sur huit patientes : sept patientes ont subi une hystérectomie avec adnexectomie et l'autre patiente une ovariectomie, pour une durée chirurgicale totale de 373 minutes. Trois catégories particulières ont été définies suivant les valeurs de la PAM et de la FC :

- Si la différence entre la PAM et les valeurs cibles dépassent +20%, un bolus de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'alfentanil est administré.
- Si la différence entre la PAM et les valeurs cibles dépassent -20%, l'infusion de remifentanil est arrêtée pendant 3 minutes. Si l'écart dépasse encore -20% le contrôle automatique est annulé.
- Si le patient bouge ou si la FC est supérieure à 100/min un bolus de 7 μg d'alfentanil est administré.

Carregal et al. (40) ont déterminé la dose moyenne d'alfentanil administrée, la stabilité hémodynamique et le nombre de bolus d'alfentanil donnés. La PAM était comprise entre $\pm 15\%$ de la valeur cible durant 89.5% du temps total de la

distribution de la PAM par rapport aux valeurs cibles. Toutefois ils ne présentent pas de résultats sur les variations de la fréquence cardiaque.

2.1.5 Remifentanil

La remifentanil ($C_{20}H_{28}N_2O_5$, 376.447 g/mol) fait partie de la classe des 4-anilidopiperpidine (Figure 6). Sa structure chimique est semblable à celle de la fentanyl, l'alfentanil et la sufentanil. Ses caractéristiques pharmacodynamiques, soit l'effet de la substance sur les tissus et les organes, est similaire aux restes des opioïdes. Mais on trouve un net avantage dans les caractéristiques pharmacocinétiques de la remifentanil : absorption, distribution, métabolisme et élimination de la substance par le corps (43). La demie-vie contextuelle de la remifentanil, soit le temps pour que la concentration de remifentanil dans le sang soit divisée par deux après l'arrêt d'une infusion continue, est de 3.2 minutes. En comparaison, l'alfentanil et la fentanyl ont respectivement une demie-vie de 47.3 minutes et 180 minutes; la demie-vie dépend du taux d'élimination. L'élimination de l'alfentanil, de la fentanyl et de la sufentanil est proportionnelle au temps d'infusion; leurs demie-vie croît lors de l'augmentation du temps d'infusion. Par contre, la demie-vie de la remifentanil reste constante même pour de longue infusion (Figure 7). La constante de temps d'équilibration entre le plasma et le site d'action est court : environs 1.5 minutes pour la remifentanil et 3 à 5 minutes pour l'alfentanil (43). La remifentanil est administrée par des infusions en continu parce que son temps d'action est rapide et que son effet est éliminé tout aussi rapidement dûs à sa courte demie-vie. Ces propriétés rendent donc la remifentanil une drogue idéale pour le contrôle de l'analgésie intra opératoire.

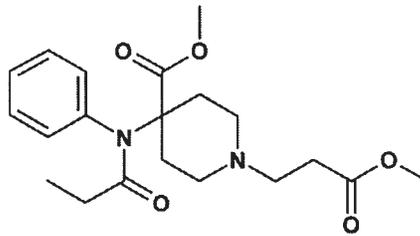


Figure 6: Formule chimique de la remifentanyl ($C_{20}H_{28}N_2O_5$, 376.447 g/mol)
(<http://en.wikipedia.org/wiki/Remifentanyl>, Juillet 2006)

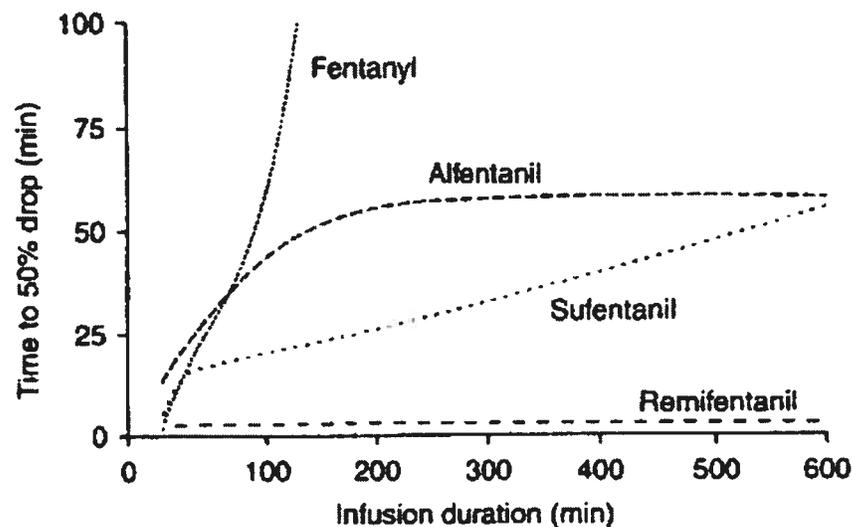


Figure 7: Le taux d'élimination de l'alfentanyl, de la fentanyl et de la sufentanyl croît lors de l'augmentation du temps d'infusion. Par contre, la demie-vie de la remifentanyl reste constante (43).

2.2 Technologies pertinentes

2.2.1 Intelligence Artificielle

L'intelligence artificielle (IA) est définie comme étant un domaine de la science et du génie concerné par la compréhension computationnelle des comportements intelligents (44). Alan Turing, un mathématicien anglais est l'un des fondateurs des sciences informatiques modernes, définit les comportements intelligents d'un appareil comme étant l'aptitude d'atteindre des performances similaires à celles des humains lors des tâches cognitives (45). Plusieurs techniques ont été

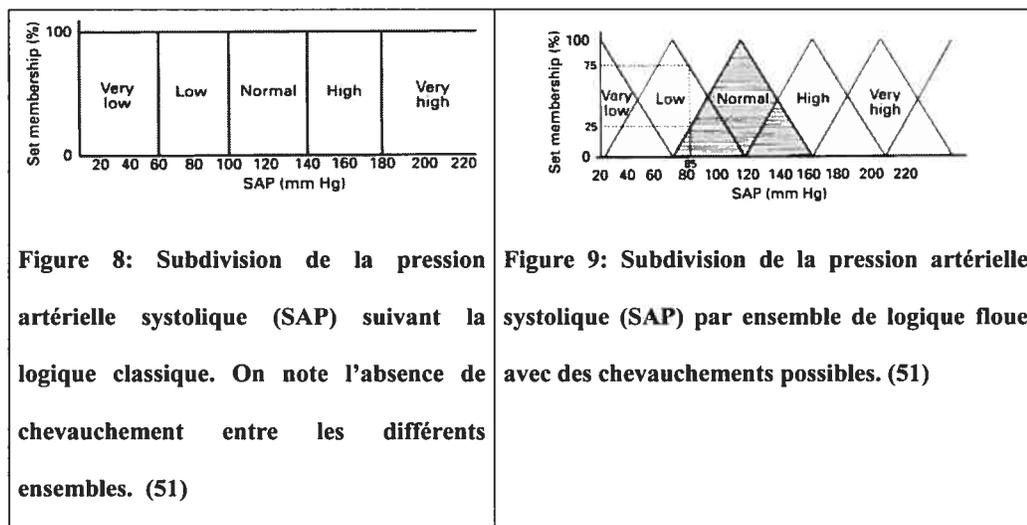
développées pour l'implémentation de l'IA comme les réseaux neuronaux, la logique floue et des méthodes évolutionnaires. Les réseaux de neurones sont généralement utilisés pour des systèmes d'apprentissage. Quant à la logique floue, elle est utilisée pour le traitement de données imprécises (46). Dans cette partie du projet, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la logique floue.

Les premières allusions à la logique floue ont commencé entre les années 1920 et 1930 (47). Les mathématiciens ont créé un nouveau concept d'une logique à trois temps : vrai, faux et intermédiaire. Mais la logique floue n'a pu être utilisée efficacement, pour des problèmes de raisonnement, qu'après l'établissement des méthodes pour le développement des lois de la logique floue par Zadeh (48;49). Ce dernier considérait que les moyens d'analyses traditionnels n'étaient pas adéquats pour modéliser les problèmes du monde réel. En juillet 1964, il a introduit les premiers principes de la logique floue. Son but était de pouvoir calculer des expressions en utilisant des mots flous comme « un peu », « petit », « plus grand », « plus petit » etc. (50)

L'élément fondamental de la logique floue est la variable linguistique où des mots remplacent des chiffres. Prenons pour exemple la pression systolique; la variable linguistique de la pression systolique, pourrait avoir comme valeur : « très haute », « haute », « normale », « basse » et « très basse ». Chaque valeur se réfère à une fonction d'appartenance qui donne à la valeur numérique de la pression systolique un degré d'appartenance, compris entre 0 et 1, selon des états définis dans la variable linguistique. La valeur de la variable et sa fonction membre forment ainsi un ensemble flou (48).

En utilisant la logique classique ou binaire, les valeurs de la pression systolique appartiennent ou n'appartiennent pas (100% ou 0% d'appartenance) à un seul et

unique ensemble (Figure 8). La transition d'un ensemble à un autre se fait de manière brusque. Par contre, lorsqu'on utilise un ensemble flou, une valeur numérique de la pression artérielle systolique (SAP) peut appartenir à deux ou plusieurs ensembles (généralement deux) avec différents degrés d'appartenance (Figure 9). Ainsi, une valeur systolique de 85 mm Hg pourrait appartenir à 75% de l'ensemble nommé « bas » et à 25% de l'ensemble nommé « normal » (51).



Les systèmes de logique floue ont généralement quatre composantes :

1. **Modification logique floue:** Traduction des valeurs numériques acquises en ensemble flou.
2. **Règles de contrôles :** Règles suivant lesquelles la prise de décision est faite : «Si... puis faire »
3. **Moteur d'inférence:** Algorithme utilisé pour déterminer une conclusion valide selon les informations qu'on lui fournit.
4. **Clarification:** Méthode pour transformer une valeur de commande floue en une valeur précise et mesurable.

L'algorithme de contrôle en logique floue est dérivé d'une série de règles décrites par des termes imprécis comme par exemple dans le cas d'un système d'infusion

en boucle fermée : « Si la valeur de la pression systolique est plus élevée que la valeur requise augmenter l'infusion un peu » ou bien « Si la valeur de la pression systolique diminue dramatiquement arrêter l'infusion temporairement ». Les termes comme : « un peu » et « temporairement » sont, de toute évidence, vagues. Mais à l'aide de la logique floue, ces règles définies par un anesthésiste ou un expert en la matière, sont alors traduites en un algorithme informatique par un ingénieur. Cet algorithme sera alors capable d'interpréter les données entrantes, comme la PAM, la fréquence cardiaque etc., et de calculer les infusions finales de drogues (49;51).

Application en médecine

La prise de décision en médecine est caractérisée par une certaine imprécision due au manque d'information sur les processus biologiques et les situations cliniques. Les paramètres de mesure ne sont pas toujours objectifs ni standardisés, mais dépendent plutôt du jugement clinique de chaque médecin (49).

Les dispositifs contrôlés par la logique floue sont utilisés pour plusieurs raisons (49;52;53):

1. **Reconnaissance de formes:** Les techniques de reconnaissance de formes sont utilisées pour les échocardiogrammes, les électrocardiogrammes (ECG), l'artériographie rénale et les images à résonance magnétique. Ce type d'algorithme permet, par exemple, d'automatiser l'interprétation d'un ECG. Il permet de déterminer un diagnostic en analysant l'amplitude, l'aire et les formes d'une onde d'ECG.
2. **Contrôleurs :** Les contrôleurs sont des dispositifs qui produisent une réponse spécifique suivant une mesure de la variation du système.

3. **Systèmes experts** : Ces systèmes sont constitués principalement des bases de connaissances qui sont utilisées pour générer des diagnostics assistés par ordinateur.

2.2.2 Monitoring sans fils

Plusieurs études ont montré (54;55) que la technologie Bluetooth, aussi connue sous le standard IEEE 802.15 du « Institute of Electrical and Electronics Engineers » (IEEE), est une bonne solution pour le monitoring sans fils dans le domaine de la santé pour sa capacité d'envoyer des données continues, comme les électrocardiogrammes (ECG), et pour le bon chiffrement des données lors de la transmission. Cependant, cette technologie peut transmettre des informations 10 mètres au maximum ce qui limite la portée du système de monitoring à distance (56).

Le réseau Wireless Fidelity ou Wi-Fi, aussi connu sous le standard IEEE 802.11, est une autre alternative pour la transmission de données sans fils. Cette technologie est de plus en plus acceptée par le domaine industriel et pour l'utilisation à domicile. Le Wi-Fi encode les données et les envoie par la suite dans un canal spécifique, par onde radio (56). Il y a plusieurs variations au standard 802.11; notamment le 802.11a, 802.11b et 802.11g. Le standard 802.11b est le plus fréquemment utilisé. La vitesse théorique de la transmission de données est de 11 Mégabits par seconde (Mbps) sur une fréquence de 2.4 Ghz. Le régime d'émission est affecté par la présence de métaux et de matériaux denses, dû aux phénomènes d'atténuation comme par exemple l'absorption des ondes radio par

les structures environnantes (murs, métaux, arbres etc.). Le régime d'émission est aussi affecté par la distance entre les appareils lors des communications (56;57).

Les données du patient transférées depuis le bloc opératoire peuvent ainsi être partagées avec n'importe quelle poste de travail relié au réseau, que ce soit un ordinateur, un ordinateur tablette (Tablet PC) ou un assistant numérique (PDA).

Les ordinateurs et les ordinateurs tablettes possèdent l'avantage d'avoir un écran assez large qui permet d'avoir une interface identique à celle utilisée au bloc opératoire. Dans le cadre de notre recherche, nous nous sommes intéressés au PDA parce que c'est un dispositif léger et compact, qui peut facilement s'intégrer au quotidien des anesthésistes. Un sondage effectué par Forrester Research (58) montre que le taux d'adoption de technologie mobile est plus élevé chez les médecins que chez les autres types de consommateurs en général. En 2003, 40% des médecins possédaient un PDA, comparativement à seulement 8% pour l'ensemble général des consommateurs. D'ailleurs, les ordinateurs de poche ont déjà plusieurs applications dans le domaine médical. Ils sont utilisés dans plusieurs domaines d'expertise comme par exemple (59):

1. **Aide à la décision** : Ces applications incluent l'accès au dossier médical du patient, des aides aux calculs médicaux, des références médicales, ainsi que la récupération des résultats de laboratoire.
2. **Soutien administratif** : Des applications pour la prise de rendez vous et la facturation.
3. **Documentation** : Aide à la création de rapports et de graphiques.
4. **Éducation et recherche** : Ces applications fournissent des informations éducatives pour les patients ou pour les étudiants en médecine telles que les références des drogues, les références médicales etc.

5. **Activités professionnelles** : Ces applications sont plus spécifiques; elles vont du monitoring des patients jusqu'à la gestion de l'administration de médicaments.

L'utilisation des ordinateurs de poche présente plusieurs avantages. Silva et al. (60) ont trouvé, au cours de leurs recherches, une réduction de coût en utilisant des ressources de documentation électronique entre les médecins et les pharmaciens. Leung et al. (61) ont trouvé une amélioration de l'efficacité de l'utilisation des PDAs dans l'éducation de la médecine fondée sur des preuves. D'autre part, d'Hemecourt et al. (62) ont démontré le gain de temps associé à l'utilisation des ordinateurs de poche, spécifiquement pour la gestion de la facturation. Finalement une réduction des erreurs de transcription a diminué en 4 mois de 22% à 8% après l'implantation d'un système électronique de prescriptions de départ (63). Cependant, malgré ces avantages, une étude faite par Larkin et al. (64) souligne que si l'utilisation d'un PDA est complexe ou demande trop d'efforts, les médecins ont tendance à ne pas l'utiliser. De plus, certaines limitations ont été notées par les utilisateurs, comme la crainte de briser l'appareil, la petite taille de l'écran et la difficulté d'y entrer des données (64-68).

2.2.3 Interface utilisateur

Les erreurs humaines ont été associées à plus de 80% des incidents critiques en anesthésie (69-71). Ces données sont conformes avec les résultats répertoriés dans d'autres domaines où l'environnement du travail est complexe, comme l'aviation. Les erreurs de diagnostic représentent une fraction considérable, soit environ 25% des erreurs humaines en anesthésie (69;72). De plus Zinser et al. et Allnutt (73;74) ont démontré que les interfaces basées sur des objets graphiques avaient un

meilleur rendement en terme de charge de travail et de performance des opérateurs, que les interfaces alpha numériques utilisées dans le milieu industriel. L'étude de Gurushanthaiah et al. (75) compare trois formats d'affichage : numérique, histogramme et polygonal (Figure 10 a-c) pour le monitoring des paramètres physiologiques. L'affichage numérique présente les paramètres

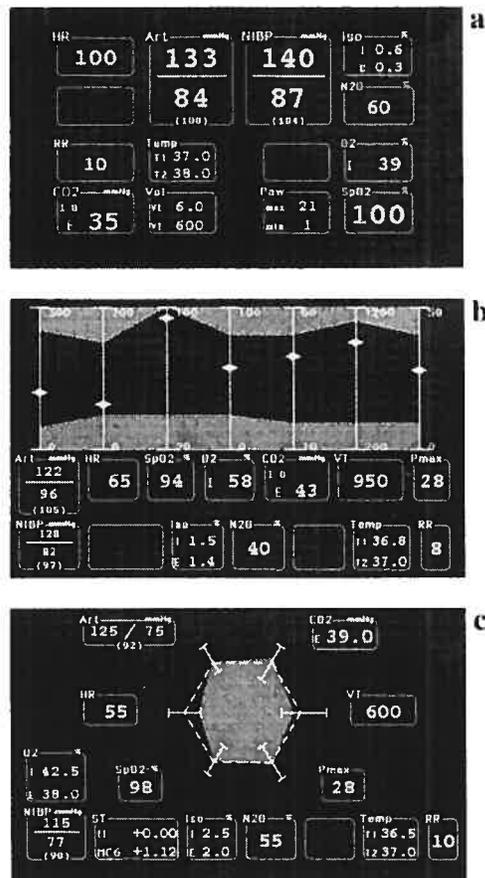


Figure 10: L'affichage en mode numérique (A), histogramme (B) et polygonal (C) utilisé par le stimulateur clinique. L'identification de la variation d'une variable et le sens de cette variation ont été détectés plus rapidement lors de l'affichage de l'histogramme ou du polygone (75).

mesurés dans un format numérique uniquement (Figure 10a). L'histogramme est un diagramme à colonnes ou à barres qui constitue la représentation graphique d'une variable (Figure 10b). Le format polygonal, quant à lui, représente chaque

variable comme un point d'une figure géométrique (Figure 10c). La forme du polygone varie proportionnellement au changement de chaque variable mesurée. Cette étude montre qu'en utilisant un format sous forme d'histogramme ou de polygone, l'identification de la variation d'une variable et le sens de cette variation ont été détectés plus rapidement. De plus, la précision des réponses a été supérieure dans ces deux cas, comparé à l'affichage numérique. De là, d'autres recherches dans le domaine de l'affichage des données en anesthésie ont été effectuées suite aux résultats de Gurushanthaiah et al. (75); ainsi que d'autres études afin de déterminer l'affichage optimal des données physiologiques en anesthésie. Michels et al. (76) ont comparé une méthode de présentation graphique des différents paramètres (IGAD) avec l'affichage traditionnel (présentation numérique), en simulant quatre événements critiques (perte sanguine, paralysie inadéquate due à la ventilation, fuite du ballonnet et épuisement de la chaux sodée). Dix membres du département d'anesthésiologie de l'Université de Utah ont participé à cette étude. Ces derniers étaient divisés en deux groupes de 5 anesthésistes chacun. Le premier groupe a utilisé les méthodes traditionnelles de monitoring, l'état du patient était simulé par le logiciel « body simulation » (Advanced Simulation Corporation, San Clemence, CA). Le second groupe a observé les mêmes paramètres, mais en utilisant l'interface IGAD. La comparaison entre les deux modes de monitoring a été analysée en mesurant le temps requis à l'observateur pour constater un changement et pour spécifier un diagnostic. Les anesthésistes ont détecté les événements simulés plus rapidement en observant l'affichage graphique plutôt que l'affichage numérique. Cependant, les anesthésistes qui ont participé à cette étude se sont concentrés sur une unique tâche, ce qui n'est pas le cas lors de situations réelles en bloc opératoire. De plus,

ils se sont attendus à l'apparition d'un événement, ce qui élimine l'incertitude éprouvée en milieu chirurgical. Une autre étude, effectuée par Blike et al. (77), a été réalisée avec 11 anesthésistes. Les résultats obtenus confirment aussi la conclusion de l'étude précédente. Cependant, même cette étude a été simulée hors d'un contexte opératoire, ce qui en réduit l'application réelle. En général, une bonne interface avec l'utilisateur doit réduire la surcharge d'information, minimiser la demande temporelle, mentale et physique, tout en augmentant la précision des diagnostics et la détection d'événements critiques.

Chapitre 3 : Méthodologie

Plusieurs études ont montré que la sensation de douleur est associée à la variation de paramètres physiologiques comme la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la sueur, la résistance électrique de la peau et la thermographie (78-80). Les résultats du système de contrôle de l'analgésie intra opératoire de Ausem et al. (81) et Carregal et al. (40) proposent l'utilisation de la FC et de la pression artérielle comme paramètres d'entrée pour régler les infusions d'analgésiant. Le but de notre recherche est de créer un score objectif de douleur intra opératoire, *Analgoscore*, et de l'intégrer dans un système en boucle fermée pour l'administration d'opioïdes. L'analyse des différentes interfaces avec l'utilisateur a montré que l'utilisation d'affichages graphiques améliore le rendement des anesthésistes. En développant notre système de monitoring, nous avons donc mis l'accent lors la conception de l'interface, en utilisant des graphiques et des valeurs numériques. D'autre part nous avons mis l'accent aussi sur la mobilité du système, en suivant l'évolution de l'état du patient en temps réel sur un PDA afin d'optimiser le flux de travail des anesthésistes.

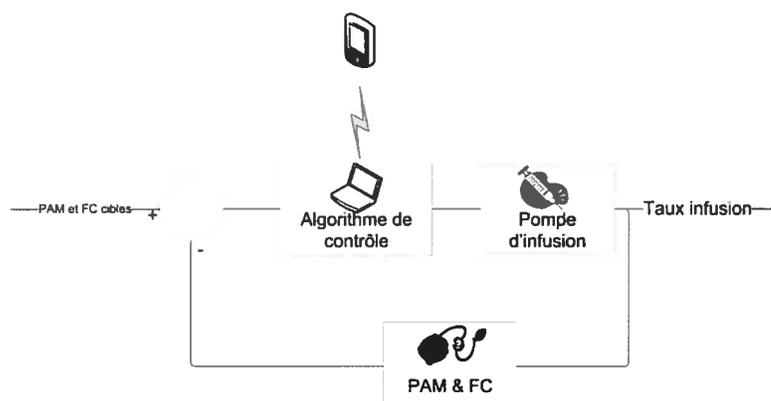


Figure 11: Système en boucle fermée basé sur la pression artérielle moyenne (PAM) et la fréquence cardiaque (FC) pour le contrôle de l'analgésie intra opératoire. Les données mesurées sont utilisées pour déterminer un score d'analgésie péri-opératoire ; selon les algorithmes de la logique floue, les taux d'infusions seront calculés et administrés. Les données du patient sont également transmises à un assistant numérique afin de permettre une surveillance à distance.

3.1 Détermination du score

Avant le début d'une chirurgie, l'anesthésiste spécifie des valeurs cibles pour la PAM et la FC, selon l'état du patient et le type de chirurgie. Pour le présent projet, nous avons utilisé les principes de logique floue afin de déterminer le score selon l'écart de pourcentage entre les valeurs mesurées et les cibles de PAM et de FC. La variation du score par rapport à l'écart de chacune des cibles a été définie en se basant sur l'expérience des anesthésistes (Table 1). Le score est divisé en trois régions variant entre -9 et 9 ; -9 représente une analgésie profonde et 9 une analgésie insuffisante, ou dite trop légère. Un score compris entre -3 et 3 représente une excellente analgésie, un score compris entre -6 et -3, et 3 et 6 représente une bonne analgésie et un score compris entre -9 et -6, et 6 et 9 représente une mauvaise analgésie. Deux cas, réaction vagale et hypotension par manque de volume sanguin, ont été définis selon que la variation de la FC et de la PAM n'est pas reliée à l'analgésie, mais plutôt à une action chirurgicale. La réaction vagale est détectée lorsque la PAM augmente de plus de 10%, et lorsque la FC diminue de plus de 10% des valeurs cibles. Ce changement de la PAM et de la FC est visible lorsque le chirurgien applique une pression sur le péritonéum. L'hypotension par manque de volume est détectée lorsque la PAM diminue à moins de 10% et lorsque la FC augmente de plus de 10% des valeurs cibles (Table 1).

3.2 Contrôle en boucle fermée

L'*AnalgoScore* a servi de paramètre d'entrée pour le contrôle de l'analgésie en boucle fermée. Le but de ce système est de garder la valeur de l'*AnalgoScore* dans la région d'excellente analgésie, soit entre -3 et 3.

Table 1: Règles pour la détermination du score

PAM FC	<20%	<15%	<10%	<5%	PAM	>5%	>10%	>15%	>20%
<35%	-9	-8	-6	-5	-4	Réaction Vagale			
<25%	-8	-7	-5	-4	-3				
<15%	-6	-5	-4	-3	-2				
<10%	-5	-4	-3	-1	-1				
FC	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
>10%	Hypotension par manque de volume sanguin				1	1	3	4	5
>15%					2	3	4	5	6
>25%					3	4	6	7	8
>35%					4	5	6	8	9

3.2.1 Équipements

Le système est composé d'un moniteur de signes vitaux (Welch Allyn Inc., Skaneateles Falls, NY, USA), d'un ordinateur portable (Sony Corporation, Tokyo, Japon) et d'une pompe à infusion (Graseby Medical, Watford, UK). Le moniteur des signes vitaux est utilisé pour mesurer la pression systolique et diastolique non invasive, et ce, à chaque minute, l'ordinateur exécute l'algorithme de contrôle, et la pompe à infusion quant à elle administre le taux de remifentanil calculé par l'algorithme. Le moniteur de signes vitaux et la pompe à infusion ont un port de communication RS232 qu'on ne retrouve plus sur les nouveaux portables. Pour remédier à ce problème, on a utilisé des convertisseurs entre les ports USB de l'ordinateur et les ports séries RS232 des appareils.

3.2.2 Algorithme de contrôle

L'algorithme de contrôle a été développé en utilisant LabVIEW 8 (National Instruments Corporation, Austin, Texas, USA) et Visual Basic 6 (Microsoft

Corporation, Seattle, WA, USA). Un manuel technique a été déposé à l'institut de génie biomédical de l'Université de Montréal et des copies de ce manuel sont également disponibles avec le directeur et le co-directeur de recherche. On commence par acquérir les paramètres mesurés, soit la FC, la pression systolique (PS) et diastolique (PD) à l'aide du moniteur des signes vitaux. On calcule ensuite la PAM en utilisant l'équation ci-dessous:

$$PAM = \frac{2PD + PS}{3} \quad [4]$$

Après avoir calculé la PAM et mesuré la FC du patient, on peut alors déterminer l'*AnalgoScore*. L'étape suivante est de déterminer le taux d'administration du remifentanyl. Pour calculer le nouveau taux d'infusion, plusieurs phases sont nécessaires. La nouvelle infusion dépend de l'*AnalgoScore* et des règles de logique floue définies par l'anesthésiste. Pour un score plus petit que -2 l'infusion est arrêtée, pour un score compris entre -1 et 1 l'infusion demeure la même et finalement, pour les scores entre 2 et 9, on augmente l'infusion d'un pourcentage prédéfini (Table 2). Une situation particulière est définie lorsque l'*AnalgoScore* reste constant pendant deux minutes consécutives. Dans ce cas, la variation du taux d'infusion définie par la Table 2 est négligée quelque soit le score du patient.

Table 2: Variation de l'infusion

<i>AnalgoScore</i>	-9 à -2	-1,0, 1	2	3	4	5	6	7	8	9
Modification de l'infusion	Pas d'infusion	Pas de changements	↑20 %	↑30 %	↑40 %	↑50 %	↑60 %	↑70 %	↑80 %	↑90 %

Cependant, le changement initial de l'infusion ne prend pas en charge la variabilité entre les différents patients et l'évolution de l'état du patient durant la chirurgie. On définit alors deux facteurs de correction, K_1 et K_2 , qui seront calculés en temps réel. La nouvelle infusion est définie comme étant le produit de

l'infusion précédente par le facteur de logique floue déterminé dans la Table 2 (FLF), K_1 et K_2 (Eq. 5). La valeur K_1 est calculée en fonction de la pente des cinq derniers scores. Pour calculer K_1 on commence par calculer la pente des scores aux temps t et $t-2$ minutes (Eq. 6), puis on calcule la moyenne des trois dernières pentes (Eq. 7). Le calcul de la moyenne permet de mesurer l'amplitude de la pente du score pour les cinq dernières minutes et il permet surtout de minimiser l'effet des artefacts. Une valeur positive des moyennes des pentes, représente une augmentation de l'*Analgoscore* soit une augmentation de la douleur intra opératoire, il faut donc augmenter l'infusion de remifentanil plus rapidement. Par contre, si la pente est négative, le score diminue graduellement. Dans ce cas, il faut réduire l'infusion ou même l'arrêter complètement pour éviter un surdosage. De plus, la valeur de K_1 est déterminée en fonction de l'amplitude moyenne des pentes pour spécifier le taux d'augmentation ou de réduction de l'infusion (Eq. 8). Si la valeur de K_1 est égale a -1, l'infusion est arrêtée. En d'autres termes, si le score augmente de -1 à 4 pendant les quatre dernières minutes de contrôle, il faut augmenter l'infusion de remifentanil plus rapidement que si le score augmente de -1 à 1.

$$\text{Nouvelle Infusion} = \text{Infusion Précédente} \times \text{FLF} \times K_1 \times K_2 \quad [5]$$

$$\text{Pente}(t) = \frac{\text{Score}(t) - \text{Score}(t-2)}{2} \quad [6]$$

$$\text{MoyPente}(t) = \frac{\text{Pente}(t-2) + \text{Pente}(t-1) + \text{Pente}(t)}{3} \quad [7]$$

$$K1 = \begin{cases} 2 & MoyPente > 1 \\ 1.25 & 0.5 < MoyPente \leq 1 \\ 1.10 & 0 < MoyPente \leq 0.5 \\ 1 & MoyPente = 0 \\ 0.90 & -0.5 < MoyPente \leq 1 \\ 0.75 & -1 \leq MoyPente < -0.5 \\ -1 & MoyPente < -1 \end{cases} \quad [8]$$

Le second facteur de correction, K_2 , renforce la variation du score suivant la région de ce dernier (Eq. 9). Cette correction est surtout importante lorsque la pente de l'*AnalgoScore* est nulle.

- Si le score est compris entre -3 et 0, on diminue l'infusion de 25%.
- Si le score est compris entre 0 et 3, ce facteur n'a aucun effet sur l'infusion.
- Si le score est compris entre 3 et 6, on augmente l'infusion de 25%.
- Si le score est compris entre 6 et 9, on augmente l'infusion précédente de 50%.

$$K2 = \begin{cases} 1.5 & 6 \leq Score < 9 \\ 1.25 & 3 \leq Score < 6 \\ 1 & 0 \leq Score < 3 \\ 0.75 & -3 \leq Score < 0 \\ N/A & -9 \leq Score < -3 \end{cases} \quad [9]$$

L'anesthésiste spécifie la dose maximale de remifentanil permise et la dose minimale qu'il aimerait conserver lors de la chirurgie, si l'infusion n'est pas arrêtée. Après avoir calculé la nouvelle infusion, on la compare aux infusions minimale et maximale. Si elle dépasse une des limites, on la redéfinit de façon à ce qu'elle soit égale à la limite dépassée. Un message est ensuite généré et envoyé à

la pompe pour changer l'infusion. Ce processus (Figure 12) est répété chaque minute, et ce, durant tout le temps de la chirurgie.

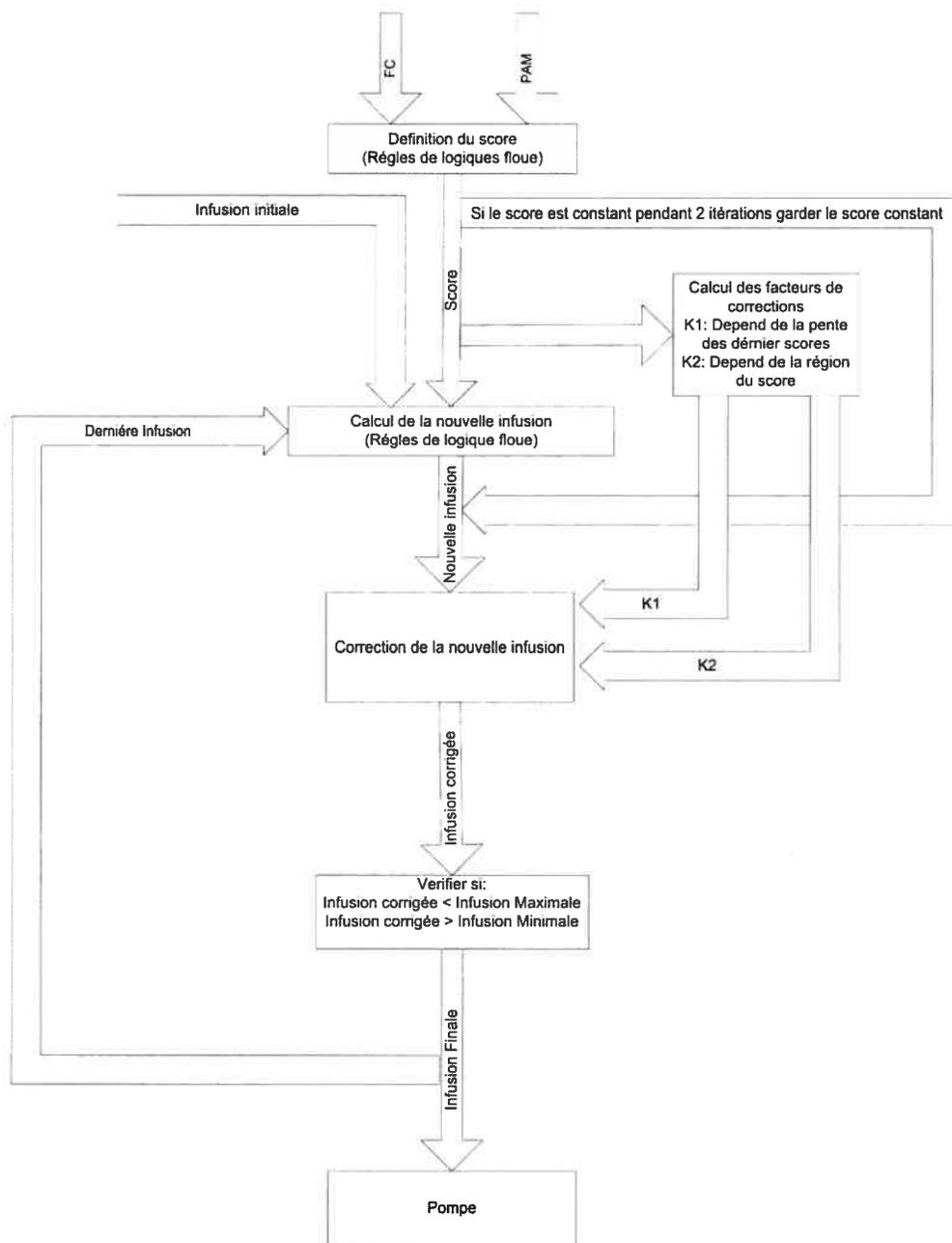


Figure 12: Un score de douleur intra opératoire est déterminé suivant la valeur de la fréquence cardiaque et de la pression moyenne artérielle du patient. Des facteurs de correction et d'adaptation sont ensuite calculés suivant la variation temporelle de l'AnalgoScore pour déterminer le taux d'infusion de remifentanyl. Une description plus détaillée de l'algorithme est présente dans le manuel technique déposé à l'institut de génie biomédical de l'Université de Montréal.

3.3 Mesure de la performance du système en boucle fermée

La performance du système de contrôle est calculée par la méthode de Varvel et al. (82) afin de mesurer la variation de la PAM et de la FC par rapport aux cibles définie par l'anesthésiste. On a calculé initialement l'erreur de performance (EP) pour chacun des paramètres.

$$EP = \frac{(\text{Valeur mesurée} - \text{Valeur cible})}{\text{Valeur cible}} \times 100 \quad (\%) \quad [10]$$

En utilisant l'erreur de performance, nous avons calculé l'erreur de performance médiane (EPMD), l'erreur de performance médiane absolue (EPMDA), le vacillement et la divergence du système. La EPMD est la mesure du biais. Un signe négatif ou positif de l'EPMD indique si les valeurs mesurées sont respectivement au-dessous ou au-dessus des valeurs cibles. L'erreur de performance médiane absolue reflète l'imprécision du système de contrôle pour un patient donné. Le vacillement est une mesure de la variabilité de l' EP_{ij} pour un patient. La divergence reflète l'évolution temporelle de la performance du système et est définie comme étant la pente de la régression linéaire des $|EP_{ij}|$ du patient. Une divergence négative signifie que les valeurs mesurées convergent vers les valeurs cibles, par contre, une divergence positive indique un élargissement de l'écart entre les cibles et les valeurs mesurées. L'index i représente le numéro du patient et l'index j représente le numéro de l'acquisition.

$$EPMD_i = \text{Mediane}\{EP_{ij}, j = 1, \dots, N_i\} \quad [11]$$

Où N_i est le nombre d'acquisitions pour le i ème patient.

$$EPMDA_i = \text{Mediane}\{|EP_{ij}|, j = 1, \dots, N_i\} \quad [12]$$

$$\text{Vacillement}_i = \text{Mediane}\{|EP_{ij} - EPMD_i|, j = 1, \dots, N_i\} \quad [13]$$

3.4 Intégration

Après avoir développé l'*AnalgoScore*, nous avons décidé d'élargir le champ d'application du système et en incorporant les autres composantes de l'anesthésie générale, soit le blocage neuromusculaire, l'état d'hypnose et la douleur intra opératoire (*AnalgoScore*) (Figure 13). Comme mesure du blocage neuromusculaire, nous avons intégré la phonomyographie (PMG), une technique développée par l'équipe de recherche NRG. Cette technique repose sur les ondes générées par la modification spatiale des muscles lors de la contraction. Ces ondes peuvent être enregistrés grâce à des microphones placés sur la peau du patient. Les microphones doivent capter des ondes de basse fréquence puisque l'amplitude maximale de ces ondes se trouve entre 4 et 5 Hz et que 90% du spectre de puissance est au dessous de 50Hz. La variation de la mesure de l'amplitude crête à crête des ondes générées lors de la stimulation des muscles est

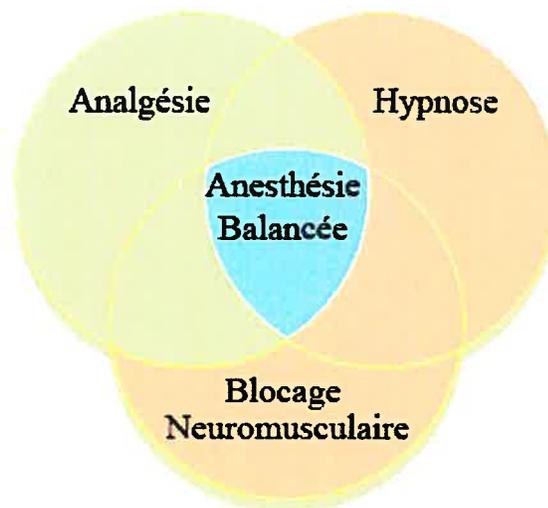


Figure 13: Trois composantes de l'anesthésie générale. Analgésie : absence de douleur ; hypnose : sommeil artificiel; blocage neuromusculaire : relaxation des muscles.

comparée à une mesure de référence enregistrée avant l'administration d'agents neurobloqueurs. Le pourcentage de cette variation représente le niveau de relaxation musculaire du patient. Cette technique n'est pas encore disponible sur le marché, mais son efficacité et sa fiabilité ont été démontrées (83). Nous l'avons utilisée dans le cadre de ce projet comme mesure objective de la relaxation musculaire, principalement parce qu'elle peut facilement être utilisée pour le monitoring de plusieurs muscles de façon simultanées et simple, et parce que la propriété intellectuelle appartient à notre groupe de recherche. Pour notre application nous avons utilisé deux canaux; le muscle sourcilier et l'adducteur du pouce. Ces derniers représentent respectivement le blocage neuromusculaire des muscles centraux et périphériques. Pour le monitoring de l'état d'hypnose, nous avons intégré l'indice bispectral (BIS) utilisé régulièrement à l'Hôtel-Dieu de Montréal depuis plus de cinq ans, et établi comme mesure dite standard de l'état d'hypnose. L'indice bispectral est un nombre sans dimension compris entre 0 et 99. Une valeur du BIS proche de 100 représente un état éveillé; par conséquent, la valeur du BIS permet à l'anesthésiste de titrer ses médicaments pour contrôler le niveau de l'état d'hypnose (le BIS est généralement compris entre 40 et 60 durant l'anesthésie générale). Le calcul du BIS est basé sur l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) dans les domaines temporels, fréquentiels, et d'autres domaines qui n'ont pas été publiés par la compagnie pour une protection de la propriété intellectuelle (84). Pour une intégration optimale de ces paramètres, nous avons développé l'interface selon les besoins de l'anesthésiste :

1. Reporter une mesure objective des trois paramètres de l'anesthésie générale
2. Réduire la tâche de travail des anesthésistes

3. Monitoring à distance

3.5 Protocole des études

Etude 1 : Contrôle de l'analgésie intra opératoire en boucle fermée

Cette étude pilote a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Hôtel-Dieu de Montréal. Nous avons recruté 16 patients sur une base volontaire et reçu leur consentement dûment signé. Les patients ont été admis pour des chirurgies générales et orthopédiques de trauma modéré. Pour tous les patients, l'anesthésie générale a été induite par 5 µg/kg de fentanyl, 1.5 mg/kg de propofol et 0.3 mg/kg rocuronium. Un masque laryngé a été ensuite installé pour tous les patients. L'anesthésie a été maintenue avec du sevoflorane à 1 MAC, et l'analgésie contrôlée en utilisant la remifentanil administrée selon l'*Analgoscore* en boucle fermée.

Hypothèse

L'utilisation de l'*Analgoscore* en boucle fermée permet la gestion de la douleur intra opératoire.

Etude 2 : Système de monitoring intégré de l'anesthésie générale

Pour développer un système spécifique selon les besoins des anesthésistes, nous avons suivi le principe de l'implémentation itératif ou herméneutique. Cette technique consiste à développer une interface initiale, à la tester ensuite avec les utilisateurs –dans notre cas des anesthésistes – et à changer le design suivant les commentaires des utilisateurs. Quatre anesthésistes du même département, sans aucun lien au projet, ont participé à l'étude. Ils ont ensuite remplis le formulaire du NASA Task Load Index. Ce formulaire a été développé par la NASA afin d'évaluer la charge de travail des utilisateurs. Ils mesurent la demande mentale, la

demande physique, la demande temporelle, la performance, l'effort, ainsi que le niveau de frustration lors de l'utilisation d'un appareil (85).

L'interface a été développée avec LabVIEW (National Instruments Corporation, Austin, TX, USA) et Visual Basic (Microsoft, Seattle, WA, USA) pour faciliter la mise à jour de l'interface selon les commentaires des anesthésistes. L'index bispectral (BIS, A-2000 monitoring system, Aspect Medical Company, Austin, TX, USA) a été intégré pour le monitoring de l'hypnose et la phonomyographie (NRG-Lab, Montréal, Canada) pour le monitoring du blocage neuromusculaire.

Hypothèse

Le système de monitoring intégré permet l'affichage direct et à distance des trois composantes de l'anesthésie générale.

Chapitre 4: Article 1

The ‘*Analgoscore*’: a novel score to monitor intraoperative pain and its use for remifentanil closed-loop application

Emile Salhab, MSc *, Guillaume Trager, MSc #, Stéphane Deschamps, MSc #,
Pierre A. Mathieu, PhD*, Thomas M Hemmerling, MD, DEAA*,#

From the Intelligent Technology in Anesthesia research Team (ITAT), #
Department of Anesthesiology, # Centre Hospitalier de l’Université de Montréal
(CHUM) Hôtel-Dieu, and Institut de Génie Biomédical,* Université de Montréal,
Montréal, Canada

This work was performed using departmental internal funds. In part presented at
the Annual Meeting of the Society of Technology in Anesthesia, San Diego,
January 2006. This study is part of a research project which received the 2006
Research Award of the Society of Technology in Anesthesia.

Running Title: The ‘*Analgoscore*’ – a novel pain score

Keywords: analgesia; general anesthesia; closed-loop application; remifentanil

Address correspondence:

T. M. Hemmerling, MD, DEAA

Department of Anesthesiology

Université de Montréal

Hôtel-Dieu

3580 Rue St. Urbain

Montréal (Québec) H2W 1T8

Canada

Ph: 001-514-890-8000-14570

Fax: 001-514-412-7222

Author's Contribution:

Emile Salhab	30%
Guillaume Trager	15%
Stéphane Deschamps	5%
Pierre A. Mathieu	10%
Thomas M Hemmerling	30%

Robert A. Le Blanc
Coordonnateur des programmes
Institut de génie biomédical

Objet: Mémoire par article.

Bonjour Monsieur Le Blanc,

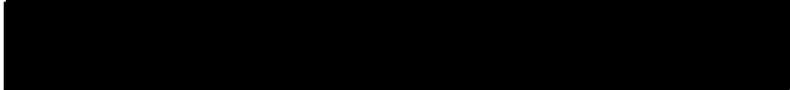
La présente est pour obtenir l'autorisation de rédiger mon mémoire de maîtrise à partir de deux articles qui s'intitulent:

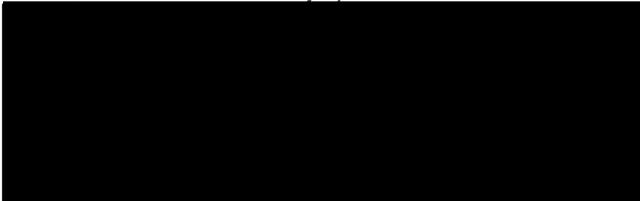
1. « The Analgосore: a novel score to monitor intraoperative pain and its use for remifentanyl closed-loop application » Emile Salhab, Guillaume Trager, Stéphane Deschamps, Pierre A. Mathieu, Thomas M Hemmerling. (Prêt pour la soumission, Anesthesia and Analgesia)
2. « Development and evaluation of a novel monitoring display of general anesthesia » Emile Salhab, Guillaume Trager, Stéphane Deschamps, Pierre A. Mathieu, Thomas M Hemmerling. (Prêt pour la soumission, Canadian Journal Anesthesiology)

Veuillez agréer l'expression de mes salutations distinguées,


Emile Salhab 
Étudiant en maîtrise
Institut de génie biomédical

Nous appuyons la demande du candidat,


~~Pierre A. Mathieu~~, directeur de recherche


recherche

21 août 2006

Ole


21 août 2006

A titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Emile Salhab inclut cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre "L'Analgoscope - score objectif de la douleur intraopératoire – et développement d'un système de monitoring intégré en anesthésie"

Guillaume Trager

10/07/2006

Stéphane Deschamps

10/07/2006

Abstract

Measuring pain during general anesthesia is difficult because communication with the patient is impossible. The focus of this project is the development of an objective score (*'Analgoscore'*) of intraoperative pain based on mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR). The *Analgoscore* was used for closed-loop application of remifentanyl.

Based on fuzzy logic algorithms, the *Analgoscore* ranges from -9 (too profound analgesia) to 9 (too little analgesia) in increments of 1, with -3 to 3 representing excellent pain control, -3 to -6 and 3 to 6 good pain control, and -6 to -9 and 6 to 9 as insufficient pain control. According to the zone of pain, a remifentanyl infusion was closed-loop-administered. The percentage of anesthetic time within the different control zones was recorded as well as the variability of MAP and HR. Data as means \pm standard deviation.

Sixteen patients (5 f, 11 m; age 49 ± 21 y; weight 70 ± 11) underwent anesthesia of a total time of 1772 min, and received a mean dose of remifentanyl of 0.13 ± 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. During 84%, 14% and 0.5% of the total anesthesia time, the *Analgoscore* showed excellent, good or insufficient pain control, respectively. During 70% of the time, MAP ranged from -5% to 5%, during 21% of the time it ranged from -10% to -5% and from 5% to 10% and during 9% of the time, it ranged from -20% to -10% and from 10% to 20% below or above the targeted values. HR was within 10% of target value in 99% of the total anesthesia time. The *Analgoscore* is a novel score of intraoperative pain. Remifentanyl was successfully closed-loop-administered and, controlled by the *Analgoscore*, excellent hemodynamic stability was achieved.

Introduction

Pain control during general anesthesia is not easy since the patient cannot talk. However, indirect parameters, such as reactions of the autonomic nerve system, for example sweating, or changes in heart rate or arterial pressure can be used to assess pain (1-6). With these parameters, the clinician acts using his judgment, his experience and also surgical variables, such as an estimation of the degree or presence of a surgical stimulus causing pain at any given time during surgery. Out of these parameters, heart rate and blood pressure are the most reliable to assess pain level control during general anesthesia. Opioids, used during surgery for pain control, are known to effectively block changes in heart rate or blood pressure during periods of surgical stimuli (7). Although heart rate or blood pressure have been used in surgeries (8-13) to assess pain – as reflected in hemodynamic stability– there is an absence of studies to establish any kind of ‘intraoperative pain score’, equivalent to the visual pain score widely used to assess pain in the conscious patient. At present, most studies have solely used either heart rate or blood pressure but not a combination of both to estimate intraoperative pain (12,14,15). Since these two parameters can also be influenced by other factors such as bleeding and subsequent decrease of blood pressure, a more ‘robust’ system was designed in order to use them simultaneously for intraoperative pain scoring. In order to translate mean arterial pressure (MAP) or heart rate (HR) variations into possible intraoperative pain, signal processing and interpretation of the data is necessary. Thus, the focus of this project is the development of a novel, objective score (called ‘*Analgoscore*’) of intraoperative pain to which a fuzzy-logic algorithm is coupled to control, in a closed-loop fashion, the administration of remifentanyl in patients undergoing orthopedic or general surgery.

Methods

Depending on the type of surgery and the patient general condition, the anesthetist defines target values for MAP and HR during surgery. The MAP, measured non-invasively, and the HR are acquired using a vital sign monitor (Welch Allyn, Inc., Skaneateles Falls, NY). The range of the *Analgoscore* is defined from -9 (too profound analgesia) to 9 (insufficient analgesia) in increments of 1. Three control regions were defined with -3 to +3 representing excellent pain control, -3 to -6 and 3 to 6 good pain control, and -6 to -9 as well as 6 to 9 inadequate pain control. The score is calculated by comparing the offset percentage between target and measured values using fuzzy logic rules. The fundamental element of fuzzy logic is the “linguistic variable” where conclusion is based on approximate information rather than precisely deduced from classical predicate logic (16-18). The amount of remifentanyl infused is calculated dynamically with a fuzzy logic algorithm according to the score. Since MAP or HR would occur due to other reasons than changes in analgesia: hypovolemia was defined as a predominant increase of HR with or without decrease of MAP. Vagal reactions caused by pneumoperitoneum during laparoscopic surgery was defined as a predominant decrease of HR with or without increases of MAP. When such situations occur, the clinician is advised and a pre-defined infusion rate of remifentanyl 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ is administered.

Remifentanyl is administered using a Graseby 3400 infusion pump (Graseby Medical, Watford, UK) linked to a laptop computer via a serial RS232 port. An algorithm developed with LabVIEW National Instruments (National Instruments Corporation, Austin, Texas) and with Visual Basic (Microsoft Corporation,

Seattle, Washington) is used to control the infusion pump through a second serial port. .

Using the method of Varvel *et al.* (19), the controller performance was obtained by measuring the variation of MAP and HR from the target values specified by the anesthetist. The performance error (PE) is given by:

$$PE = \frac{(\text{Measured Value} - \text{Target Value})}{\text{Target Value}} \times 100 \quad [1]$$

Consequently, we were able to calculate the median performance error (MDPE) which is a measure of bias and shows if the measured variables are above or below the target values:

$$MDPE_i = \text{Median}\{PE_{ij}, j = 1, \dots, N_i\} \quad [2]$$

where N_i is the number of acquisitions for the i th patient and j is the acquired sample.

As for the median absolute performance error (MDAPE), it reflects the inaccuracy of the control system for the i th patient.

$$MDAPE_i = \text{Median}\{PE_{ij}, j = 1, \dots, N_i\} \quad [3]$$

In this context, wobble is a measure of the variability of PE_{ij} in the i th individual:

$$\text{Wobble}_i = \text{Median}\{PE_{ij} - MDPE_i, j = 1, \dots, N_i\} \quad [4]$$

As for divergence, it reflects the evolution of the controller's performance thru time (worsening or improvement). It is the slope obtained from linear regression of the subject's PE against time. A positive slope indicates a gradually widening gap between the measured and targeted values whereas a negative value shows that the measured value tends to approach to the target values.

In a pilot study approved by the ethics committee and after having obtained written patient consent, 16 patients undergoing general and orthopedic surgery of moderate trauma were included. In all patients, general anesthesia was induced using fentanyl 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, propofol 1.5 mg/kg and rocuronium 0.3 mg/kg after which a laryngeal mask airway was inserted. MAP and HR were determined once every min and an *Analgoscore* reading obtained at this time interval. MAP and HR were considered 'stable' if they were within 20% of the target value. The percentage of time during which the *Analgoscore* readings were within -3, 3, or -6,-3 and 3,6, or -9,-6 and 6,9 were calculated. Results are presented as means \pm standard deviation.

Results

Our 16 patients (5 f, 11 m; age: 49 ± 21 y; weight: 70 ± 11) underwent anesthesia of mean duration of 111 ± 44 min with a total of 1772 min of control time, and received a mean dose of remifentanil of 0.13 ± 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Table 1 shows the type of surgery performed, the time in min of each procedure and the variation of the *Analgoscore* in the different control regions for each patient. The *Analgoscore* showed excellent control during 84% of total, good control during 14% of the time, insufficient control was observed only 0.5% of the surgery time while 1,5% of the time was associated to other causes (i.e. with hypovolemia or vagal-type reactions) (Figure 1). An example of a vagal reaction is illustrated in Figure 2. The results of the MDPE, MDAPE, divergence and wobble for the MAP and HR are shown in Table 2. For 8/16 and 11/16 patients, respectively, MAP and HR converged to the target values (negative divergence values). Wobble varied between 1.43% and 11.67% for MAP and between 0.95% and 6.67% for HR. On a temporal basis, MAP ranged from -5% to 5% for 70% of the time while during 21% of the time, it ranged from -10% to -5% and from 5% to 10% and during 9% of the time it ranged from -20% to -10% and from 10% to 20% relatively to the targeted values. As for HR, it was 64% of the time between -5% to 5%, during 35% of the time it varied from -10% to -5% and from 5% to 10% and during 1% of the time it varied from -20% to -10% and from 10% to 20% below or above the targeted values.

Discussion

Assessing pain during general anesthesia is not an easy task. Communication with the patient is impossible, indirect parameters have to be used to estimate the amount of pain. Subjective estimation is mainly based on recording trends of blood pressure, heart rate or reactions of the sympathetic nervous system, such as sweating, involuntary movements or eye lacrimation. The interpretation of these parameters and the subsequent administration of analgesics are based on subjective decision-making of each anesthesiologist: it is based on his experience, his anesthetic preferences, his knowledge of pharmacokinetics and specific, patient-related data, such as preoperative blood pressure or surgery-related parameters, such as the degree and timing of surgical stimuli.

More objective decision-making has been proposed; however, only one study tested the control of MAP and HR in clinical conditions. Carregal et al. (20) proposed a closed loop system using HR and MAP to regulate alfentanil infusions. They weighted the parameters as 5/6 for the MAP and 1/6 for HR. The system was tested in 8 patients for a total surgical time of 373 minutes. They determined the mean dose of alfentanil, the hemodynamic stability and the number of alfentanil boli given additionally whenever the MAP was outside 20% of the target value. Criteria to abandon the automated alfentanil application was MAP below or above of 15% of target value for at least 12 min. They found that MAP stayed within 15% of the target value for 89.5% of the total time and no MAP above or below the target value during the total surgical time. However, they do not present any specific results for HR variability.

In our case, the *Analgoscore* is a simple measure of intraoperative pain and its control as indicated by stable heart rate and blood pressure. Depending on the hemodynamics, a score is given between -9 and 9. Several 'zones' are created reflecting excellent, good or insufficient control of pain. The *Analgoscore* was used to closed-loop administer remifentanyl. During the vast majority of the operating time, excellent or good analgesia could be achieved. Only during 1.7% of the total surgery time, the infusion of remifentanyl was given at a fixed minimal dose of 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ because fuzzy logic detected either a vagal reaction or hypovolemia.

In comparison to the results of Carregal et al. (20), *Analgoscore* provided a better hemodynamic stability with MAP within 10% of target value in 91% of the surgical total time of 1772 minutes and HR within 10% of target value in 99% of the total control time. The better hemodynamic stability might be due to better controller performance as well as the use of the more rapid acting remifentanyl.

In this feasibility study, surgery of moderate trauma was selected. The procedures were selected according to our clinical experience and surgeries where the same amount of intraoperative analgesia was usually given per time period and where similar postoperative pain levels could be expected. In all patients, the same type of induction and the same amount of fentanyl for induction was given. Future studies should focus on the use of our setup for surgeries of different pain intensity and using different induction modes and analgesic agents.

Also, there is a need to compare hemodynamic stability using our controller with manual administration of remifentanyl. More complex systems integrating depth

of anesthesia, analgesia and muscle relaxation are planned to develop more intelligent automated anesthesia application systems.

Table 1**Analgoscore for each surgery**

	Type of Surgery	Duration (min)	excellent (-3 to 3)	Good (-6 to -3) (3 to 6)	insufficient (-9 to -6) (6 to 9)	Other
1	Partial Mastectomy	40	65%	33%	2%	0%
2	Fracture right ankle	85	56%	41%	0%	3%
3	Skin transplantation	169	89%	11%	0%	0%
4	Skin transplantation	83	98%	0%	0%	2%
5	Percutaneous nephrostomy	110	100%	0%	0%	0%
6	Peripheral vascular grafts	120	98%	1%	0%	1%
7	Prostatectomy (laparoscopic)	107	76%	22%	2%	0%
8	Reconstruction anterior knee ligament	59	69%	31%	0%	0%
9	Partial nephrectomy (laparoscopic)	154	64%	36%	0%	0%
10	Partial mastectomy	85	95%	5%	0%	0%
11	Intestinal resection	188	95%	11%	0%	5%
12	Skin transplantation	56	100%	0%	0%	0%
13	Tympanoplasty	168	79%	17%	0%	4%
14	Tympanoplasty	136	78%	10%	5%	7%
15	urethroplasty	80	93%	7%	0%	0%
16	Skin transplantation	132	96%	4%	0%	0%

Table 2
Controller Performance for each patient

ID	MAP				HR			
	MDPE (%)	MDAPE (%)	Divergence (% h ⁻¹)	Wobble (%)	MDPE (%)	MDAPE (%)	Divergence (% h ⁻¹)	Wobble (%)
1	22.86	22.86	-0.14	11.43	1.54	3.08	0.04	1.54
2	13.33	13.33	0.41	11.67	-5.17	5.17	-0.02	3.45
3	7.94	7.94	-0.13	6.35	0.00	2.86	-0.02	2.86
4	0.00	8.33	0.28	8.33	-8.57	8.57	-0.03	0.95
5	-1.33	2.67	0.02	2.67	0.00	1.33	0.03	1.33
6	1.97	6.58	-0.08	5.92	-9.09	9.09	0.08	4.24
7	-8.22	10.96	-0.14	5.48	-5.00	8.33	-0.06	6.67
8	-6.85	6.85	-0.04	4.11	-12.07	12.07	0.14	3.87
9	-11.43	14.29	0.01	12.86	-3.45	5.17	-0.10	5.17
10	-8.22	8.22	0.04	2.74	-3.33	3.33	-0.01	1.67
11	9.15	9.86	0.01	6.34	1.33	6.67	0.12	6.67
12	-2.86	2.86	0.03	1.43	-15.63	15.63	-0.18	1.56
13	-1.43	7.14	0.10	7.14	0.00	4.69	-0.04	4.69
14	-14.29	15.00	-0.14	4.29	1.43	2.86	-0.12	2.86
15	-7.14	8.06	-0.07	3.92	-6.90	6.90	-0.05	3.45
16	-9.46	10.81	-0.19	4.05	-4.84	4.84	-0.02	1.61

MAP: Mean Arterial pressure

HR: Heart Rate

MDPE: Median performance error

MDAPE: Median absolute performance error

Wobble: Intra-individual variation

Legends

Figure 1: Analgesia control over time

The figure shows the percentage of time during which different zones of analgesia control occurred for all surgeries (Excellent control represents an *Analgo*score between -3 and 3, good control represents *Analgo*score's ranging from -6 to -3 and from 3 to 6 and insufficient control represents *Analgo*score's ranging from -9 to -6 and from 6 to 9). Note 'others' refers to periods where no *Analgo*score was determined since either 'vagal-type reactions' (decrease of heart rate accompanied by increase of blood pressure) or 'hypovolemia' (increased heart rate, decreased blood pressure) occurred.

Figure 2: Vagal Reaction

The figure shows a representative situation where pneumoperitoneum during laparoscopic prostatectomy increases arterial pressure and decreases heart rate. During this time, no *Analgo*score is determined and remifentanyl is infused at a pre-defined rate.

Figure 1

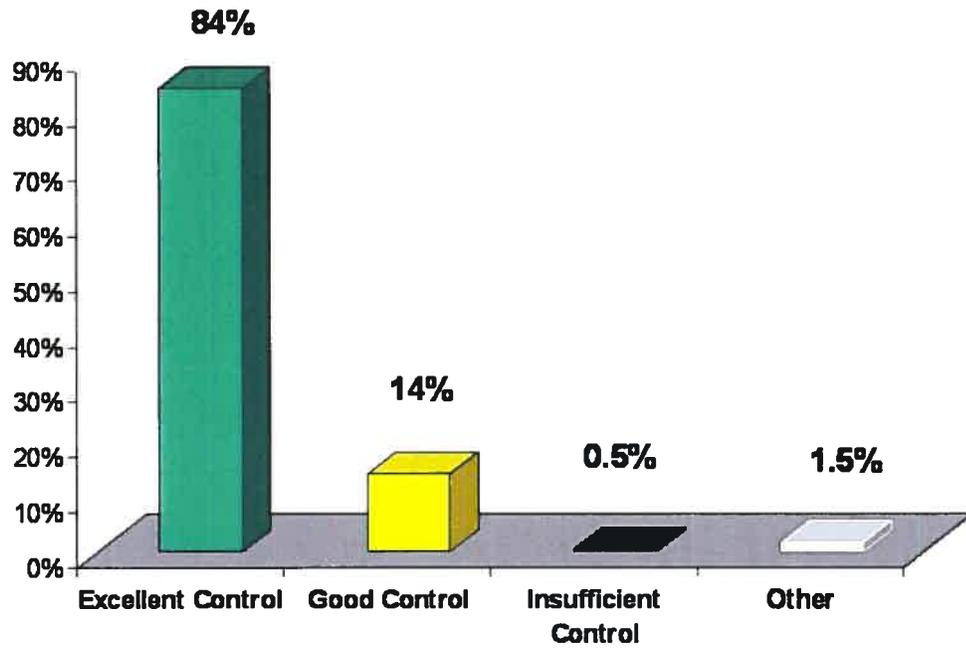
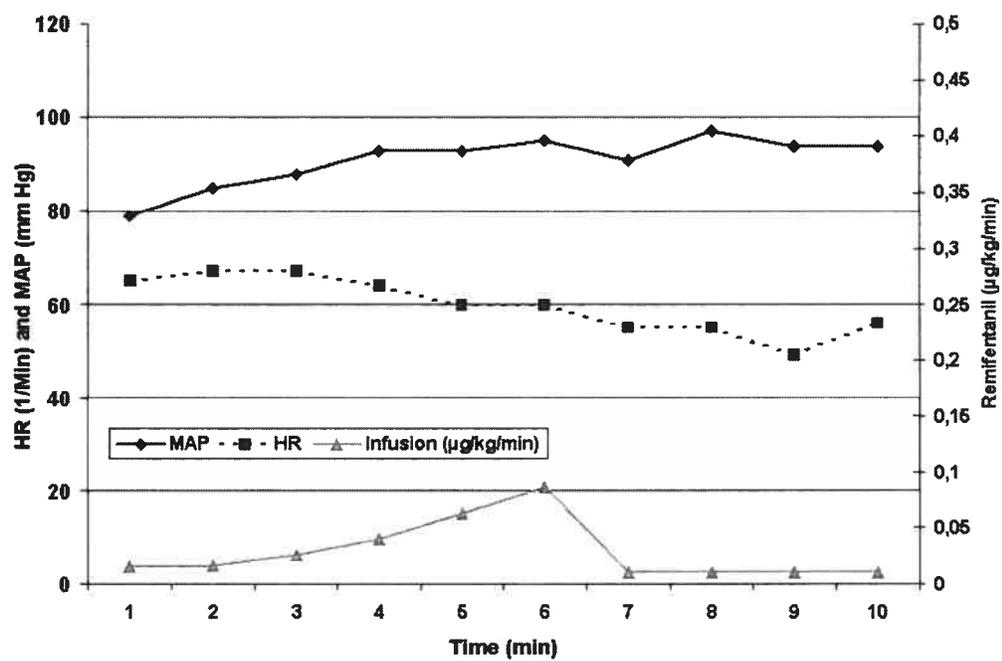


Figure 2



References

1. Dowling J. Autonomic measures and behavioral indices of pain sensitivity. *Pain* 1983;16:193-200.
2. Dowling J. Autonomic indices and reactive pain reports on the McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1982;14:387-92.
3. Ebersold MJ, Laws ER, Jr., Albers JW. Measurements of autonomic function before, during, and after transcutaneous stimulation in patients with chronic pain and in control subjects. *Mayo Clin Proc* 1977;52:228-32.
4. Ellestad MH, Thomas LA, Bortolozzo TL, et al. Autonomic responses in chest pain syndromes as compared to normal subjects. *Cardiology* 1987;74:35-42.
5. Carr E. ME. *Pain: Creative Approaches to Effective Management*. Palgrave Macmillan, 2000.
6. Briggs M. Principles of acute pain assessment. *Nurs Stand* 1995;9:23-7.
7. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004;18:1085-104.
8. Absalom A, Kenny GN. Current and future applications of target-controlled infusions. *Drugs Today (Barc)* 1999;35:823-34.
9. Charles E. Controlled analgesia pumps. *Rev Infirm* 2005;15-7.
10. Habibi S, Coursin DB. Assessment of sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the perioperative period. *Int Anesthesiol Clin* 1996;34:215-41.
11. Gentilini A, Frei CW, Glattfedler AH, et al. Multitasked closed-loop control in anesthesia. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001;20:39-53.

12. Gentilini A, Schaniel C, Morari M, et al. A new paradigm for the closed-loop intraoperative administration of analgesics in humans. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002;49:289-99.
13. Gentilini A, Rossoni-Gerosa M, Frei CW, et al. Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48:874-89.
14. Carregal A, Lorenzo A, Taboada JA, Barreiro JL. [Intraoperative control of mean arterial pressure and heart rate with alfentanil with fuzzy logic]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000;47:108-13.
15. Mahfouf M, Nunes CS, Linkens DA, Peacock JE. Modelling and multivariable control in anaesthesia using neural-fuzzy paradigms Part II. Closed-loop control of simultaneous administration of propofol and remifentanil. *Artif Intell Med* 2005;35:207-13.
16. Vitez TS, Wada R, Macario A. Fuzzy logic: theory and medical applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:800-8.
17. Zadeh LA. A rationale for fuzzy control. World Scientific Publishing Co., Inc., 1996.
18. Schwartz DG, Klir GJ, Lewis HW, III, Ezawa Y. Applications of fuzzy sets and approximate reasoning. *Proceedings of the IEEE* 1994;82:482-98.
19. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992;20:63-94.
20. Carregal A, Lorenzo A, Taboada JA, Barreiro JL. Intraoperative control of mean arterial pressure and heart rate with alfentanil with fuzzy logic. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000;47:108-13.

Chapitre 5: Article 2

Development and evaluation of a novel monitoring display of general anesthesia

Emile Salhab, MSc *, Guillaume Trager, MSc #, Stéphane Deschamps, MSc #,
Pierre A. Mathieu, PhD*, Thomas M Hemmerling, MD, DEAA*,#

From the Intelligent Technology in Anesthesia research Team (ITAT), #
Department of Anesthesiology, # Centre Hospitalier de l'Université de
Montréal (CHUM) Hôtel-Dieu, and Institut de Génie Biomédical,* Université
de Montréal, Montréal, Canada

This work was performed using departmental internal funds. This study is part of
a research project which received the 2006 Research Award of the Society of
Technology in Anesthesia.

Running Title: Novel monitoring display for general anesthesia

Keywords: general anesthesia; monitoring

Address correspondence:

T. M. Hemmerling, MD, DEAA
Department of Anesthesiology
Université de Montréal
Hôtel-Dieu
3580 Rue St. Urbain
Montréal (Québec) H2W 1T8
Canada
Ph: 001-514-890-8000-14570
Fax: 001-514-412-7222

Author's Contribution:

Emile Salhab	30%
Guillaume Trager	15%
Stéphane Deschamps	5%
Pierre A. Mathieu	10%
Thomas M Hemmerling	30%

Robert A. Le Blanc
Coordonnateur des programmes
Institut de génie biomédical

Objet: Mémoire par article.

Bonjour Monsieur Le Blanc,

La présente est pour obtenir l'autorisation de rédiger mon mémoire de maîtrise à partir de deux articles qui s'intitulent:

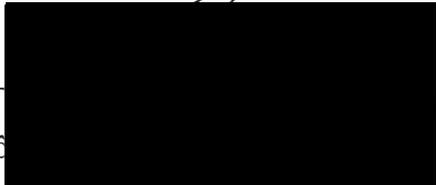
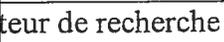
1. « The Analgoscore: a novel score to monitor intraoperative pain and its use for remifentanyl closed-loop application » Emile Salhab, Guillaume Trager, Stéphane Deschamps, Pierre A. Mathieu, Thomas M Hemmerling. (Prêt pour la soumission, Anesthesia and Analgesia)
2. « Development and evaluation of a novel monitoring display of general anesthesia » Emile Salhab, Guillaume Trager, Stéphane Deschamps, Pierre A. Mathieu, Thomas M Hemmerling. (Prêt pour la soumission, Canadian Journal Anesthesiology)

Veuillez agréer l'expression de mes salutations distinguées,


Emile Salhab 
Étudiant en maîtrise
Institut de génie biomédical

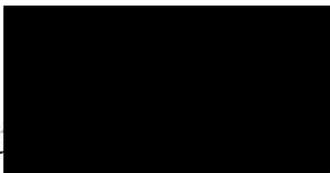
Nous appuyons la demande du candidat,


Pierre A. Mathieu, directeur de recherche


Dr, teur de recherche
(Hô 

21 août 2006

Ole

 2006

A titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Emile Salhab inclut cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre "L'Analgoscore - score objectif de la douleur intraopératoire – et développement d'un système de monitoring intégré en anesthésie"

Guillaume Trager



10/07/2006

Stéphane Deschamps

10/07/2006

Abstract

Purpose: Anesthesiologists work in a complex environment characterized by a high level of technology. The focus of this study is the development of a monitoring display integrating depth of anesthesia (bispectral index), analgesia (*'Analgoscore'*) and neuromuscular blockade (phonomyography) as a model for future 'integrated' displays of the three components of general anesthesia. In addition, wireless real time monitoring will be implemented using a handheld computer.

Methods: Iterative design processes are used to develop an easy to read display according to the needs and desires of clinicians. This monitoring display is developed using Visual Basic and LabVIEW. The display is evaluated by 4 anesthesiologists from the same department never involved in any research project using the NASA Task Load Index.

Results: Two screens were designed; an initial screen – patient and monitoring setup – is used to fill in the patient data and a maintenance screen optimized to show relevant information to the anesthetist while avoiding data overflow. The measured parameters are represented graphically and using different colors to design a user friendly interface. In addition, descriptive and audible alarms were implemented to notify the user of a potential problem. The results from the NASA TLX survey show that the mental, physical and temporal workload are low.

Introduction

The anesthesiologist works in a complex environment characterized by a high level of technology. The operating room is a high-risk environment where numerous parameters are displayed, recorded, and used for decision making. Tasks and characteristic features of the work of anesthesiologists are vigilance, parallel decision-making and fine motor skills. Apart from the necessary direct patient care, he is responsible for plenty of secondary tasks (1;2); direct patient care represents only $\frac{1}{4}$ of the anesthesiologists' workload, whereas $\frac{3}{4}$ are taken by indirect patient care (alarm monitoring, monitoring of physiologic responses, vital functions, ventilator settings etc.).

The drug delivery process during general anesthesia -general anesthetics, analgesics and neuromuscular blocking agents- is equally dependent on the subjective assessment of the anesthetist and the precision of the monitoring devices. Presently, to objectively monitor depth of anesthesia, there are reliable systems based on the analysis of the electroencephalogram or auditory evoked potentials (3;4). Several objective quantitative techniques for neuromuscular monitoring are available (5), such as mechanomyography, electromyography, acceleromyography, or more recently kinemyography and phonomyography (6). Direct assessment of intraoperative analgesia in patients under general anesthesia is difficult and subjective since communication with the patient during general anesthesia is not possible. We recently developed a novel analgesic score, called *Analgoscore*, using mean arterial pressure and heart rate input via fuzzy algorithms (7). This score is a quantitative, objective means to determine pain and analgesia during general anesthesia.

The focus of this study is the development of a monitor integrating depth of anesthesia (bispectral index), analgesia (*Analgoscore*) and neuromuscular blockade (phonomyography) as a model for future 'integrated' displays reflecting the three components of general anesthesia. This novel monitoring display was subsequently evaluated by 4 anesthesiologists of the same hospital setting.

Methods

In order to develop an easy to read display according to the needs and desires of clinicians, iterative design processes are used. Hermeneutical cycle process means to, first, develop a design, then test it with users (in our case: anesthesiologists of the same department but not involved in any kind of research project) and, second, change the initial design using their feedback. Four anesthesiologists were finally asked to fill out the NASA Task load index form in order to determine the workload and practicability of the display. This standardized survey evaluates six factors – mental demand, physical demand, temporal demand, performance, and effort and frustration level. It is a procedure to collect workload ratings and was developed by the Human Performance Group at NASA Ames research center (8).

Parameter Acquisition and Treatment

This monitoring system is designed using Visual Basic (Microsoft, Seattle, WA, USA) and LabVIEW (National Instruments Corporation, Austin, TX, USA). Visual Basic is an event driven programming language, it is derived from BASIC and enables rapid application development of graphical user interface applications, access to databases, and creation of ActiveX controls and objects. LabVIEW (Laboratory Virtual Instrumentation Engineering Workbench) is a visual programming language from National Instruments. The graphical language is named "G" (The "G" programming language used in LabVIEW is a dataflow language) and is used for data acquisition, instrument control, and industrial applications. Execution is determined by a graphical block diagram on which the programmer creates different applications by drawing wires. The information propagates in these wires as soon as the input becomes available to execute the functions.

The systolic (SP) and diastolic (DP) pressures and the HR are measured using a non-invasive vital sign monitor (Welch Allyn, Inc., Skaneateles Falls, NY, USA) connected via a RS232 port to a laptop PC running windows XP SP1. The MAP is then calculated using the formula: $MAP = \frac{2PD + PS}{3}$. Mean arterial pressure and HR are used to calculate the *Analgoscore*. The *Analgoscore* is calculated each minute by comparing the offset percentage of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) between targets set by the anesthetist and measured values using fuzzy logic rules defined based on the anesthetist experience. The *Analgoscore* was designed ranging from -9 to 9 in increments of 1, with 0 ± 3 representing excellent pain control, -3 to -6 and 3 to 6 good pain control, and -6 to -9 as well as 6 to 9 insufficient pain control (7).

Phonomyographic data are recorded using a DAQ 1200 acquisition card from National Instruments (National Instruments Corporation, Austin, TX, USA); acoustic signals are recruited using a prototype monitoring system (NRG laboratory, Montreal, Canada) which enables to monitor two muscles simultaneously.

Bispectral index data (BIS, A-2000 monitoring system, Aspect Medical Company, Austin, TX, USA) are acquired every two seconds using RS-232 serial port transfer.

In addition to the monitoring in the operating room, patients' data are also sent to a personal digital assistant (IPAQ hx2410, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA, USA). The handheld user interface was developed using the LabVIEW PDA module (National Instruments, Austin, TX, USA).

Four anesthesiologists never involved in any research project from the same department were asked to evaluate the display using NASA Task Load Index (Appendix A). Data are presented as mean \pm standard deviation.

Results

Two screens were designed; an initial screen – patient and monitoring setup – is used to fill in the patient data (patient ID, age, weight etc. Figure 1) and choose the monitoring parameters. Once this task is completed, the monitoring display is switched to a maintenance screen optimized to show relevant information to the anesthetist while avoiding data overflow.

The following items are included: actual data displaying in real time and trend display for each parameter over time (Figure 2). Color coding for the data in real time is used for the *Analgoscore* and BIS, green indicating the value of the equivalent parameter is very close to specific target values, yellow indicating good range within the targets, black or red indicating insufficient control. The *Analgoscore* is displayed numerically and on a horizontal bar divided into colored regions of excellent pain control (green), good pain control (yellow) and insufficient pain control (black). Similarly, the color of the BIS digital display changes depending on its value. BIS ranging from 30 to 40 and from 58 to 70 has a yellow digital display, for values less than 30 or greater than 69, the color changes to red. The neuromuscular blockade is indicated for a maximum of two muscles; each channel is represented by a progress bar that shows the percentage of neuromuscular blockade.

To avoid having the same problems of current alarms (9;10) , we created descriptive messages along with a sound. There are two types of written messages, technical (e.g. communication error with vital sign monitors, wireless

connectivity with PDA etc...) and physiological (vagal reaction, hypovolemia, low or high blood pressures etc.). These messages are displayed in a separate field used for general alarm messages for all three parameters. Two different sounds accompany the alarm messages depending on the urgency of the error. A sound of 500 Hz is triggered once for 100 msec to alert the user of a new, non-critical alarm (i.e.: check the SQI of the BIS) and a longer sound of 300 msec of equally 500 Hz is triggered every 3 sec for critical errors (i.e. low heart rate).

Data transferred from the operating room could be received on any workstation connected to the network – and on the PDA. There were no interferences with any monitoring or other electric devices in the operating rooms or in its vicinity. However, because of the programming limitations of the PDA module of the LabVIEW software, the PDA interface had to rely more on numeric than on graphical displays. An exact duplication of the PC-based interface was not possible. However, the descriptive alarms are also displayed and a sound generated on the PDA. The sound generated on the PDA has the same frequency and duration as the main interface but was designed to have a higher amplitude because of the higher ambient noise outside the operating room. We found a lag of 1 sec for the transmission of data between the main interface and the PDA.

Four anesthesiologists (mean years of practice: 15 ± 5 years) were presented the interface for 10 minutes before using the monitoring system for a mean duration of 111 ± 44 min. The survey evaluating task load and performance of the monitoring system revealed that with a low mental, physical or temporal demand and with a minimal interface presentation, the ‘integrated’ system achieved a good performance with a low level of frustration (Figure 3).

Discussion

We created a novel mixed numeric/graphical display of depth of anesthesia, analgesia and neuromuscular blockade at two different muscles using LabVIEW and Visual Basic. This display is easy to use and presents the different parameters in a user-friendly way. It can complement any vital sign or ventilator setting monitor and can be connected to a PDA representing all important numeric values. Alarms are organized in a way that more important alarms attract attention by the duration of their presence.

The display was based on a combination of visual and numeric objects given that using graphical objects critical errors are detected earlier (11) and diagnostic errors due to misinterpreted physiologic data are reduced significantly (12). The colors chosen for the different parameters represent the urgency of taking an action. The green, yellow and black colors of the *Analgoscore* represent different zones of pain control, green indicating optimal pain control, black either too light or too profound analgesia. The red color is reserved when an urgent action from the anesthetist is needed. This situation occurs for instance when values of the BIS are greater than 60 since there is an imminent risk of the patient waking up.

Bispectral index monitoring is the most widely used monitor of depth of anesthesia commercially available. Though there are some pitfalls and restrictions of reliability, its use can safely predict changes in depth of anesthesia (13). It is easy to apply and has been used in our institution on a routine base for the last 5 years. In comparison to the original BIS monitoring (either in the A-2000 monitoring system or in the integrated BIS monitoring module used in the Datex anesthesia machine in our hospital setting), we used a colour coding (black, yellow, green, red) to facilitate the decision making.

Phonomyography is still not commercially available but its use has been proven in various studies. We used it in our design because it can easily monitor two muscles and intellectual propriety is with NRG. However, any other type of neuromuscular monitoring can replace PMG. A mixture of graphical (e.g. column) and numeric display is familiar to anesthetists from most quantitative objective neuromuscular monitoring devices.

Like most medical monitors the integrated display must incorporate alarms; a recent study (9) showed however, that many users turn off alarms due to a high prevalence of false alarms which are regarded as nuisance and they consider that their actions are safer without them. Another problem arises in monitors that allow users to customize the alarm threshold. Such systems are misleading because devices with the same external appearance are expected to have a similar operation thus similar alarm limits. The user might expect the manufacturers default alarm limits when the device is started, while in fact, alarms were changed by the previous user (10). Alarms of our system are both descriptive and audible they differ for life-threatening situations and non-critical situations. An intermittent pattern of audible notification was used for urgent situations since it was shown to be less obstructive (10) than a continuous sound and a sound of 100 msec was generated once for non-critical events.

We chose the PDA as mobile solution because its lightweight and compact size allows the physician to transport it easily (14). A survey conducted by Forrester Research shows (15) that mobile technology was adopted by physicians at a higher rate than other consumers. Medical applications are available for PDA ranging from educational purposes to professional monitoring applications. The use of such a device has several advantages in terms of mobility, real time access

and better communication (14). First PDAs allows the physician to have access to patient's data in real time whenever and wherever they are. Patients parameter such as his vital signs, BIS, *Analgoscore*, neuromuscular blockade and infusion rate are displayed instantly on the handheld device. Finally, this application allows the anesthetist to be in constant communication with the OR using text messaging.

PDA monitoring allows the anesthetist to follow up his patient outside the operating room. Larkin et al. (16) found that if a PDA application does not fit in the workflow of a physician or if its use is complex, it was more likely to be left behind. Given that our PDA application does not need any assistance from the user except the initial connection setup there are no complex tasks required from the anesthetists for its operation. However, the user interface can be improved by changing the PDA programming software.

It was shown that Bluetooth is a good solution for the transfer of vital sign monitoring for its state of the art encryption techniques and for the better real time data transfer (17). However, Bluetooth has a maximum range of 10m which is insufficient for our application. We opted for Wireless Fidelity (Wi-Fi) technology to transfer the patient's data outside the operating room since we can widen its range depending on the facility and our needs. The use of this communication standard is increasing for industrial solutions and for home users (18).

The results from the NASA TLX survey show that the mental, physical and temporal workload are low. This is important since the aim of our system was to offer an 'integrated' system that would decrease the workload of the anesthetist. Syroid et al. (19) used the NASA-TLX questionnaire to evaluate their system with

11 anesthesiologists. The results of our survey showed similar results for the physical and temporal demands but we found a reduction in frustration level of 40%, 15% for the effort and an increase in performance of 12.5%.

The prototype was designed on relatively high level programming languages for their fast development time. This was needed for a quick evolution of the prototype due to the high rate of updates for the user interface, control algorithms and alarms. Future studies are planned to use the display as input for controlling the closed loop application of general anesthetics (analgesics, anesthetics, neuromuscular blocking agents) using neural networking.

Figure 1

This figure represents the patient and monitoring setup phase. The patient data are entered, the monitoring devices (phonomyography, *Analgoscope* and bispectral index) that will be used are chosen and the wireless monitoring on PDA can be enabled.

Figure 2

This figure shows the maintenance display with the trends (left side of display), the alarm field (middle top) and the measured value of PMG (=phonomyography, ch = channel), *Analgoscope* and BIS (bispectral index).

Figure 3

Results of the NASA Task Load Index questionnaire used to evaluate the user interface.

Figure 1

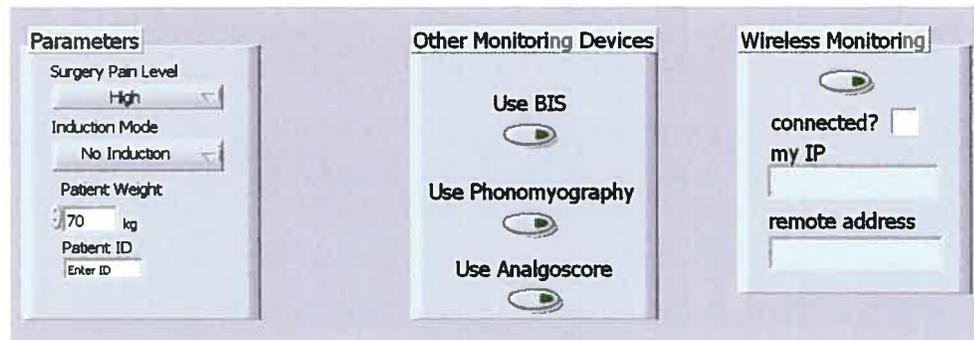


Figure 2

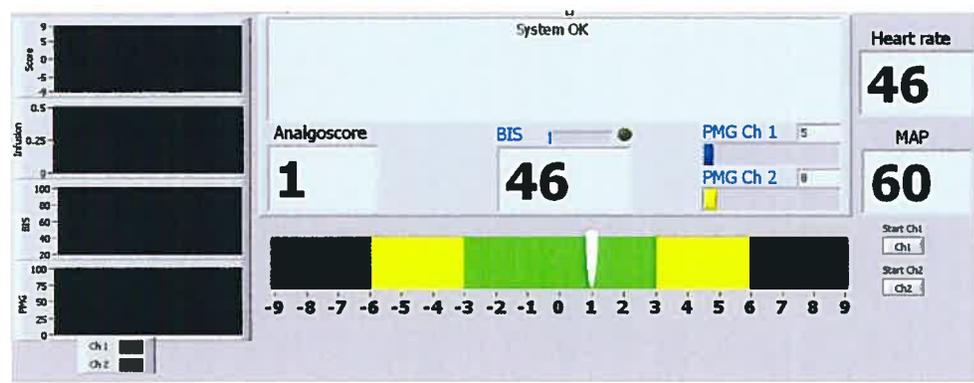
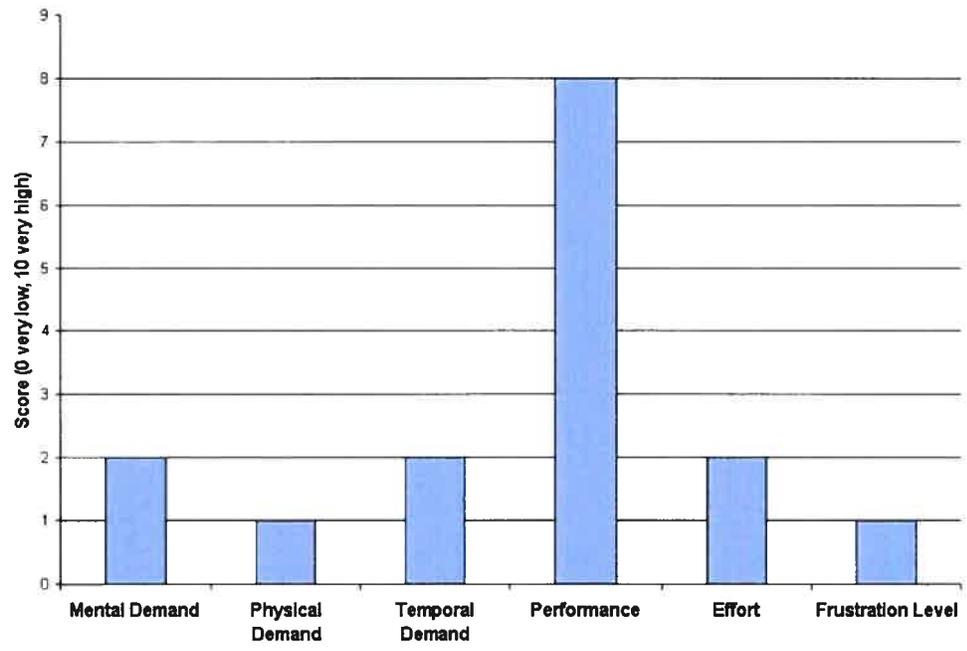


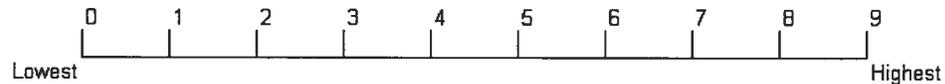
Figure 3



Appendix A: NASA Task Load Index Survey

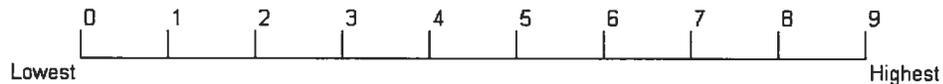
(When asked to do so by the researcher assistant, please mark a vertical line to indicate your workload on each of the six scales that follow)

1) Mental Demand:



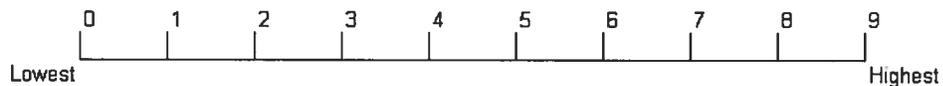
(how much mental and perceptual activity was required (e.g., thinking, deciding, calculating, remembering, looking, searching, etc.)? Was the task easy or demanding, simple or complex, forgiving or exacting?)

2) Physical Demand:



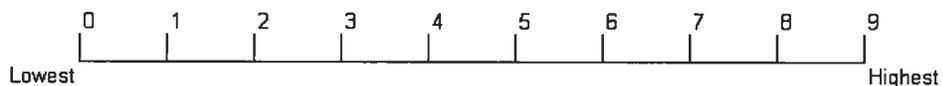
How much physical activity was required (e.g., pushing, pulling, turning, controlling, activating, etc.)? Was the task easy or demanding, slow or brisk, slack or strenuous, restful or laborious?

3) Temporal Demand:



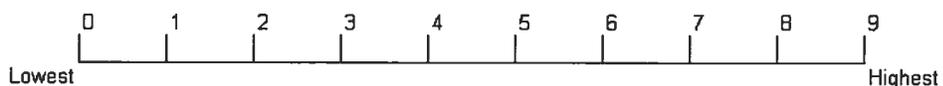
How much time pressure did you feel due to the rate of pace at which the tasks or task elements occurred? Was the pace slow and leisurely or rapid and frantic?

4) Performance:



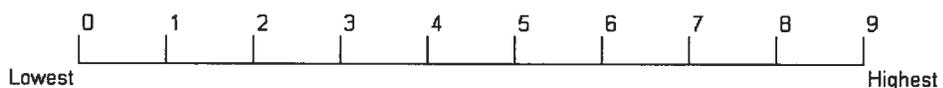
How successful do you think you were in accomplishing the goals of the tasks?
How satisfied were you with your performance in accomplishing these goals?

5) Effort



How hard did you have to work (mentally and physically) to accomplish your level of performance?

6) Frustration level



How insecure, discouraged, irritated, stressed, and annoyed versus secure, gratified, content, relaxed, and complacent did you feel during the task?

Reference List

1. McDonald JS, Dzwonczyk R, Gupta B, Dahl M. A second time-study of the anaesthetist's intraoperative period. *Br.J.Anaesth.* 1990 May;64(95):582-5.
2. McDonald JS, Dzwonczyk RR. A time and motion study of the anaesthetist's intraoperative time. *Br.J.Anaesth.* 1988 Dec;61(96):738-42.
3. Struys MM, De ST, Greenwald S, Absalom AR, Binge S, Mortier EP. Performance evaluation of two published closed-loop control systems using bispectral index monitoring: a simulation study. *Anesthesiology.* 2004 Mar;100(92):640-7.
4. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol.Clin.North America.* 2001 Dec;19(93):947-66, xi.
5. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: it's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology.* 2003 May;98(95):1037-9.
6. Trager G, Michaud G, Deschamps S, Hemmerling TM. Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. *Can.J.Anaesth.* 2006 Feb;53(91):130-5.
7. Salhab E, Deschamps S, Le N, Mathieu PA, Hemmerling TM. The "Analgoscore": development of a new pain score and feedback control of intraoperative pain. *Anesth.Analg.* 102. 2006.
Ref Type: Abstract
8. Hart, Staveland. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of empirical and theoretical research. In: Hancock P, ., Meshkati N., editors. *Human Mental Workload.* North-Holland: Elsevier Science Publishers B.V.; 1988. p. 139-78.
9. Beneken JE, Van der Aa JJ. Alarms and their limits in monitoring. *J.Clin.Monit.* 1989 Jul;5(92):205-10.
10. Block FE, Jr., Nuutinen L, Ballast B. Optimization of alarms: a study on alarm limits, alarm sounds, and false alarms, intended to reduce annoyance. *J.Clin.Monit.Comput.* 1999 Feb;15(91):75-83.
11. Michels P, Gravenstein D, Westenskow DR. An integrated graphic data display improves detection and identification of critical events during anesthesia. *J.Clin.Monit.* 1997 Jul;13(93):249-59.
12. Blike GT, Surgenor SD, Whalen K. A graphical object display improves anesthesiologists' performance on a simulated diagnostic task. *J.Clin.Monit.Comput.* 1999 Jan;15(90):37-44.
13. March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet.Anaesth.Analg.* 2005 Sep;32(95):241-55.

14. Lu YC, Xiao Y, Sears A, Jacko JA. A review and a framework of handheld computer adoption in healthcare. *Int.J.Med.Inform.* 2005 Jun;74(95):409-22.
15. Stolworthy Y. RNs are mobilizing 2004 Oct 24.
16. Larkin M. Can handheld computers improve the quality of care? *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1438.
17. Traherne R, Diston A. Wireless technologies in health care. *Med.Device Technol.* 2005 Jan;16(90):35-7.
18. Campbell RJ, Durigon L. Wireless communication in health care: who will win the right to send data boldly where no data has gone before? *Health Care Manag.(Frederick.)*. 2003 Jul;22(92):233-40.
19. Syroid ND, Agutter J, Drews FA, Westenskow DR, Albert RW, Bermudez JC, Strayer DL, Prenzel H, Loeb RG, Weinger MB. Development and evaluation of a graphical anesthesia drug display. *Anesthesiology.* 2002 Mar;96(92):565-75.

Chapitre 6 : Discussion

Le développement de ce projet a été implémenté en deux parties. Tout d'abord, nous avons développé un score de douleur intra opératoire (*Analgoscore*) défini entre -9 (analgésie profonde) et 9 (analgésie faible) pour une application pendant l'anesthésie générale. Ce score se base sur le degré de stabilité hémodynamique selon trois zones. Un *Analgoscore* entre -3 et 3 représente une excellente analgésie, un score entre -6,-3 et 3,6 représente une bonne analgésie et finalement, un score compris entre -9,-6 et 6,9 représente une analgésie inadéquate. Ce score est utilisé par la suite pour l'administration de remifentanil en boucle fermée afin de réduire la douleur.

L'analgésie en boucle fermée a été testée sur 16 patients pour une durée totale de pratiquement 30 heures. Durant 84% du temps total, on a observé un excellent contrôle, durant 14% du temps on a observé un bon contrôle, et seulement durant 0.5% du temps on a observé un contrôle insuffisant. Les valeurs mesurées de la PAM et de la FC n'ont jamais dépassé $\pm 20\%$ des valeurs cibles. Durant 91% du temps la PAM était comprise entre $\pm 10\%$ des valeurs cibles. Par ailleurs, durant 99% du temps la FC était comprise entre $\pm 10\%$ des valeurs cibles.

La deuxième partie du projet a consisté à développer une nouvelle interface/moniteur en intégrant les trois composantes de l'anesthésie générale : analgésie, blocage neuromusculaire et état d'hypnose. L'analgésie est mesurée par l'*Analgoscore*, l'état d'hypnose est mesurée par l'index bispectral (BIS), et la relaxation musculaire l'est à l'aide de la phonomyographie (PMG).

Le moniteur intégré est basé sur deux interfaces avec l'utilisateur. La première permet l'entrée des données du patient (ID, poids, âge, etc.) ainsi que les

paramètres de monitoring qui seront utilisés pendant l'anesthésie générale (*Analgoscore*, BIS, PMG et/ou Monitoring sans fil). La seconde interface est adaptée pour optimiser le processus de monitoring, tout en réduisant la charge de travail de l'anesthésiste. L'interface a été développée en suivant les principes utilisés dans les systèmes de monitoring utilisés dans les centrales nucléaires et en aviation. Des codages graphiques et en couleur ont été utilisés afin de faciliter la lecture et l'interprétation des résultats. Les alarmes sont descriptives et acoustiques. Les messages descriptifs des alarmes déterminent le problème et proposent une solution lorsqu'il s'agit d'un problème technique. De plus, le son généré lors d'une alarme est différent selon qu'une situation soit très critique, ou moins critique. Les informations acquises durant la chirurgie peuvent être transmises sur un PDA en temps réel dans le but d'améliorer la mobilité et la gestion du temps de l'anesthésiste. Le NASA-TLX démontre, après avoir été testée par quatre anesthésistes, que l'interface intégrée à une faible demande temporelle, mentale et physique tout en ayant une bonne performance.

6.1 Évaluation de la douleur

La douleur est déterminée de manière subjective suivant le rapport donné par le patient lors de son examen par le personnel médical (22;86). Des outils objectifs de la douleur ont été développés pour quantifier la douleur chez les patients éveillés. Avec la première méthode, le patient est interrogé à savoir s'il ressent de la douleur ou pas, sans inscrire l'intensité de la douleur (87). Puis, une seconde méthode verbale introduit des degrés de douleurs : douleurs légères, douleurs modérées, douleurs sévères. Même si cette méthode paraît plus élaborée que la première, les patients ont tout de même du mal à définir leur douleur suivant les

catégories définies (88). Par ailleurs, la sensation de douleur étant subjective, une même stimulation nociceptive peut être perçue comme étant modérée par un patient et comme étant sévère par un autre (89). Une méthode visuelle a été développée où le patient marque le degré de douleur sur une échelle de 100mm. L'extrémité gauche et droite de l'échelle représente respectivement un état indolore et un état de douleur insupportable (Figure 14). Pour quantifier la douleur, on mesure le segment défini par l'extrémité de l'échelle et le point marqué par le patient. Bien que cette méthode paraisse simple, elle est difficile à utiliser chez les patients âgés, confus, et nécessite de toute évidence un patient capable de voir. Pareillement à la méthode verbale, la détermination de la douleur reste subjective. Une méthode graphique a donc été introduite par la suite. Cette technique est une combinaison des méthodes visuelle et verbale. L'échelle de 100mm a été divisée suivant des catégories de douleur (légère, modérée, sévère) pour plus de précision (Figure 15) (90). D'autres outils déterminent, en plus des échelles graphiques, les conséquences de la douleur sur la qualité de vie lors des activités quotidiennes (22).

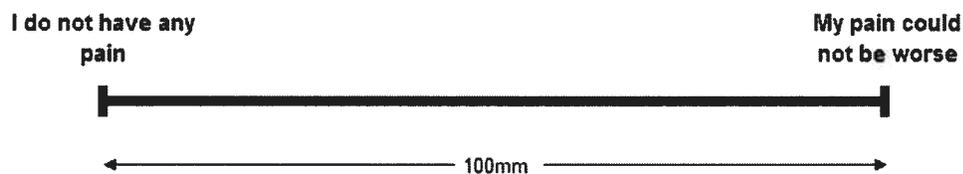


Figure 14: Echelle visuelle pour la mesure de la douleur (90).

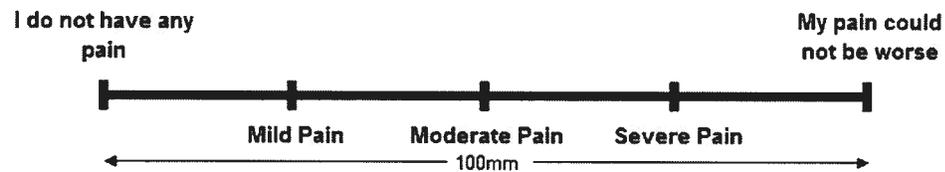


Figure 15: Echelle graphique pour la mesure de la douleur (90). Normalement, une règle de 100 mm est utilisée, d'un côté indiquant pas de douleur, et 'la pire douleur imaginable' de l'autre. Plusieurs modifications ont été introduites en recherche, comme par exemple l'utilisation des thermomètres pour indiquer les échelles de douleur.

Lors de l'anesthésie générale l'évaluation de la douleur ne peut pas être effectuée de la même manière, puisque la communication avec le patient est impossible.

6.2 Évaluation de la douleur pendant une anesthésie générale

En 1987, Evans a décrit un score, connu sous le nom de Evans PRST score, pour quantifier les signes spécifiques d'une anesthésie insuffisante. Son score est basé sur la variation de la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la transpiration et l'apparence des larmes (Figure 16). Le score d'Evans est déterminé suivant la variation de ces quatre paramètres par rapport à une valeur de contrôle. Cependant, les changements de score sont trop brusques, puisque la variation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est déterminée par des tranches de 15 ou 30 (mmHg et bpm). De plus, il n'y a pas de cas spécifique à l'utilisation de bêtabloqueurs. Les bêtabloqueurs gardent la fréquence cardiaque constante ; en conséquence, ceci rend la fréquence cardiaque inutilisable comme paramètre de mesure de l'analgésie intra opératoire.

Table 1. Evans' PRST score.

Clinical signs	Conditions	Score
Systolic arterial pressure (mmHg)	< Control + 15	0
	< Control + 30	1
	> Control + 30	2
Heart rate (beats per minute)	< Control + 15	0
	< Control + 30	1
	> Control + 30	2
Sweating	None	0
	Skin moist to touch	1
	Visible beads of sweat	2
Tears	No excess of tears in open eye	0
	Excess of tears in open eye	1
	Tears overflow closed eye	2

Figure 16: Evans PRST Score (91).

Durant une anesthésie générale, on doit utiliser des paramètres indirects comme la PAM, la FC, ou les réactions du système nerveux parasympathique comme la sueur (91) pour estimer la douleur intra opératoire. L'interprétation de ces paramètres dépend de l'expérience de l'anesthésiste, de sa préférence en termes d'anesthésie, de sa connaissance des propriétés pharmacocinétiques, des paramètres du patient comme la pression artérielle et les stimuli chirurgicaux.

6.3 Comparaison de l'*Analgscore* versus les études effectuées

L'*Analgscore* est utilisé comme mesure objective de douleur intra opératoire. Il a été utilisé comme paramètre d'entrée d'un système de contrôle de l'analgésie durant l'anesthésie générale. Le système est formé d'un moniteur de signes vitaux, d'une pompe à infusion et d'un algorithme de contrôle. Pour une adaptation optimale des infusions, l'administration de la remifentanil est influencée par le score du patient et par son évolution temporelle. Dans la littérature, il y a seulement trois études qui ont décrit des systèmes de contrôle

d'analgésie en boucle fermée ; deux d'entre elles n'ont pas définis un score de douleur intra opératoire comme l'*Analgoscore*.

L'étude de Carregal et al. (40) propose un système de contrôle de l'alfentanil en boucle fermée basé sur la PAM et la FC, respectivement associés à des facteurs de pondération de 5/6 et 1/6. Ils ont testé leur système sur 8 patients pendant une durée totale de 373 minutes. Lorsque la PAM excédait $\pm 15\%$ de leurs cibles pendant 12 minutes au moins, l'étude était abandonnée. Ils ont trouvé que la PAM était comprise entre $\pm 15\%$ de leur cible pendant 89.5% du temps total ; cependant, les résultats sur la variation de la FC ne sont pas présentés. Quand à, Gentillini et al. (38), ils ont développés un système de contrôle de l'analgésie basé sur la PAM et sur la concentration d'alfentanil (CA) dans le plasma. Pour chaque chirurgie, des valeurs de références minimales et maximales de ces paramètres ont été définies. Cette application a été testée sur 13 patients, dont 3 seulement sont présentés dans leur étude. Les valeurs de références sont de 70 mm Hg pour la PAM_{ref} et 100 ng/ml pour la CA_{ref} . Les valeurs minimales et maximales sont : $PAM_{min} = 60$ mm Hg, $PAM_{max} = 120$ mm Hg, $CA_{min} = 0$ ng/ml et $CA_{max} = 400$ ng/ml. Le système de contrôle possède différentes approches, dépendamment de la variation de la PAM et de la CA. Deux modes d'action sont définis suivant la valeur de la PAM et de la CA ; si ces deux paramètres sont compris entre les limites minimales et maximales spécifiées, le contrôleur règle la PAM en priorité et réagit modérément aux changements de CA. Par contre, lorsque la PAM ou la CA dépasse une des limites, le contrôleur réagit plus agressivement. Même si les résultats sont acceptables, la PAM n'est pas suffisante à elle seule pour titrer l'administration d'opioïdes au fait qu'elle peut être affectée par d'autres facteurs

qui ne sont pas liés au niveau d'analgésie, comme par exemple les drogues vasoactive ou la régulation biologique.

En comparaison à l'étude de Carregal et al. (40) et à celle de Gentillini et al. (38), notre dispositif détermine en premier lieu un score de douleur intra opératoire basé sur la PAM et la FC sans pondération. Le comportement de notre système de contrôle est déterminé par les facteurs FLF, K1 et K2 suivant le score du patient et de son évolution temporelle. Plus l'augmentation de l'*Analgoscore* est brusque, plus l'augmentation du taux d'infusion de remifentanil est rapide. De façon similaire, plus la diminution de l'*Analgoscore* est brusque, plus le taux d'infusion de remifentanil décroît jusqu'à ce que l'infusion s'arrête complètement. Quant aux résultats des tests cliniques, nous avons obtenu une meilleure stabilité hémodynamique que celle de Carregal et al. (40) en ayant la PAM à $\pm 10\%$ de la cible pendant 91% et la FC à $\pm 10\%$ de la cible pendant 99% du temps total de 1772 min. Cette différence peut être due à un meilleur algorithme de contrôle, ou au fait que la demie-vie de la remifentanil est plus petite que celle de l'alfentanil.

Pour ce qui est de Mahfouf et al. (41;42), ils ont simulé, sur un modèle de patient, un système de contrôle en boucle fermée de l'analgésie intra opératoire et de l'état d'hypnose. Ils se sont servis de la pression systolique, de la fréquence cardiaque et des potentiels auditifs pour définir un niveau de profondeur d'anesthésie. Suivant cette valeur, et suivant les stimuli chirurgicaux, les taux d'infusion de propofol et de remifentanil ont été calculés. La faiblesse majeure de cette étude, à part du fait qu'elle est une simulation, est que l'analgésie et l'anesthésie sont combinées en un seul score. Ce score est basé sur des paramètres utilisés pour définir un degré d'analgésie mais les termes utilisés (Réveillé, Ok/léger, Ok, Ok/Profond et profond) réfèrent plutôt à un état d'hypnose plus qu'une analgésie. Il est clair que

l'état d'hypnose influence la perception de la douleur, mais plusieurs études démontrent (92) que la stabilité hémodynamique ne peut pas être maintenue uniquement par un anesthésique.

6.4 Moniteur des trois composantes de l'anesthésie générale

Syroid et al. (93) ont définis les objectifs majeurs d'une interface avec les utilisateurs, suivant les tâches de travail des anesthésistes (Table 3).

Table 3: Exigences de l'interface avec l'utilisateur

Tâches de travail	Interface avec l'utilisateur
Vérification exacte du dosage des drogues et du temps d'administration	Présente les doses d'infusion numériquement et sur un graphique codé en couleur
Administration d'agents anesthésiants.	Calcule et présente la nouvelle d'infusion suivant les modèle pharmacodynamique.
Compréhension de l'interaction entre les différentes drogues administrées.	Organise et présente graphiquement les effets suivant le degré de sédation, d'analgésie et de blocage neuromusculaire.

L'*Analgoscore* présente les doses de remifentanil numériquement et graphiquement. De plus, la nouvelle infusion est calculée toutes les minutes suivant l'évolution du patient et de son *Analgoscore*. Les deux premières conditions spécifiées par Syroid et al. (93) ont été implémentées (Table 3). Ainsi,

la présentation des mesures objectives de blocage neuromusculaire et de l'état d'hypnose réduit encore plus la charge de travail de l'anesthésiste. Comme nous n'avons pas encore intégré l'administration d'agents neurobloqueurs et d'hypnose en boucle fermée, la présentation de l'interaction entre les différentes drogues fera partie de projets futurs.

L'interface graphique des systèmes de monitoring en anesthésie a très peu évolué depuis leur introduction pour deux raisons principales (94). La première est que les bénéfices associés à l'introduction de nouvelles techniques de visualisations ne sont pas assez importants pour entraîner les utilisateurs à une réforme. La seconde est qu'un changement est accepté seulement lorsqu'il présente de nouvelles informations. Mais en anesthésie, les données mesurées n'ont plus changé depuis l'introduction des paramètres de ventilation. L'évolution ne se fait que du point de vue ergonomique, des systèmes d'informations et de l'interface avec l'utilisateur (94).

L'interface avec l'utilisateur que nous avons développé est basée sur des principes utilisés dans des environnements complexes. Ces mêmes principes ont été prouvés efficaces dans le domaine médical en général, ainsi qu'en bloc opératoire en particulier (76;77;93). De meilleurs rendements ont été notés lors de l'utilisation de représentations graphiques en médecine. Les problèmes critiques ont été détectés plus rapidement, les diagnostics ont été plus exacts et la demande mentale nécessaire au monitoring du patient a diminué en comparant les systèmes traditionnels, numériques et graphiques. L'interface avec l'utilisateur est basée sur des objets graphiques et sur un codage couleur de l'information. L'*Analgoscore* est représenté sur une barre horizontale divisée en trois régions. Les régions négatives et positives montrent respectivement un excès et un défaut d'analgésie.

La représentation du BIS est aussi divisée en trois catégories de couleurs suivant sa valeur. Un BIS compris entre 30 à 40 et entre 58 à 70 est indiqué en jaune, les valeurs plus petites que 30 ou plus grandes que 69 en rouge. Le choix des couleurs dépend du degré de l'urgence. La couleur rouge est utilisée uniquement durant des valeurs basse ou haute du BIS, parce que ces valeurs représentent un danger pour la santé du patient. Par contre, la couleur rouge n'est pas utilisée dans l'*Analgoscore* parce que des scores de -9 où de 9 ne sont pas critiques pour le patient.

6.5 Gestion des alarmes

La gestion des alarmes est importante dans les dispositifs médicaux. Les alarmes traditionnelles ne sont pas encore optimales. Elles ont encore une basse spécificité, elles ne donnent aucune information pour guider l'utilisateur et elles ne donnent pas d'informations prédictives, mais alertent uniquement des problèmes qui existent déjà (94). On fait face à un autre problème lorsque les limites des alarmes peuvent être modifiées par l'utilisateur. Ce genre de dispositif est trompeur parce que les utilisateurs s'attendent à ce que des machines de même apparence aient un même fonctionnement. L'anesthésiste pourra s'attendre aux limites spécifiées par défaut par le fabricant, lorsque en réalité, il s'agit des limites personnalisées par un autre anesthésiste (95). Les alarmes incorporées dans notre système sont en un même temps acoustiques et descriptives. Elles varient tout dépendant des situations plus (fréquence cardiaque trop basse) ou moins critiques (connexion sans fil perdue). Un son de 500 Hz, d'une durée de 300 ms est repris de façon intermittente chaque 3 s pour alerter l'utilisateur d'une erreur critique, par contre, pour les alarmes moins critiques un son de 500 Hz et

100 ms est déclenché une seule fois. Les alarmes intermittentes ont été utilisées dans les cas urgents parce que Block et al. (95) ont démontré qu'elles sont moins obstructives que les sons continus. En plus des sons générés par les alarmes, nous avons implémenté une description textuelle des alarmes pour éviter d'avoir les mêmes problèmes que les alarmes traditionnelles (95;96). Ces descriptions textuelles affichent le problème dans un champs spécifique au centre de l'interface, et proposent une solution pour les problèmes techniques. Les prochains développements pour les alarmes devraient pouvoir générer un diagnostic suivant les paramètres enregistrés et même générer des alertes prédictives pour les cas critiques. Certains prototypes ont été développés en utilisant l'intelligence artificielle (97;98).

6.6 Monitoring à distance

En plus du monitoring principal dans le bloc opératoire, les données du patient sont accessibles, sans fil, pour permettre une meilleure mobilité à l'anesthésiste. Nous avons plusieurs choix pour l'implémentation d'un protocole de transfert de données sans fil. Le Bluetooth est le plus couramment utilisé dans le domaine de la santé surtout pour communiquer entre des capteurs en domotique, où lors de l'utilisation de capteurs intégrés dans les habits. Mais cette technologie a une portée maximale de 10 m seulement (56;57). Pour notre application nous avons besoin d'un protocole de communication standard ayant une grande portée et qui peut facilement être intégré à l'infrastructure des établissements de santé. Nous avons donc opté pour le protocole de communication TCP/IP déjà installé dans la plupart des hôpitaux. Ce mode de communication permet de transférer les

données par un réseaux local connecté par câbles ou sans fil –Wireless Fidelity (Wi-Fi) – (56;57). Les mesures de sécurité et de cryptage ne doivent pas être négligées lors de l'utilisation d'un réseau sans fil, surtout dans le domaine médical, afin de respecter la confidentialité des dossiers. Sans aucune sécurité, les données transmises sur un réseau sans fil peuvent être captées par un pirate informatique à l'aide d'une antenne et de logiciels spécialisés qu'on trouve sur l'Internet. Pour empêcher les pirates d'avoir accès aux données, il faut tout d'abord utiliser les trois type de sécurité : Service Set Identification (SSID), filtrer les adresses MAC et crypter les données (WEP). Finalement, un pare-feu informatique doit être installé pour empêcher les utilisateurs non autorisés à avoir accès au réseau (56). De nouveaux standards de réseaux, plus sécurisés (802.11i et 802.11x), sont présentement en développement. Ils introduisent une technique de fine pointe pour le cryptage des transmissions pour sécuriser la transmission sans fil (57).

Nous avons également développé une version plus compacte de notre application pour les assistants numériques (PDA) afin de permettre un suivi du patient, et ce, même à l'extérieur du bloc opératoire. De plus, un système de communication entre le portable situé au bloc opératoire et l'assistant numérique a été intégré. Pour acquérir les données sur le PDA, l'utilisateur doit uniquement établir la communication sans fil entre le portable et le PDA en pressant sur le bouton «Connect». Nous avons gardé une interface simple qui ne demande pas d'attention spécifique, puisque l'étude de Larkin et al. (64) démontre bien que si l'utilisation d'un PDA ne facilite pas la tâche au médecin, ou si elle demande des efforts pour le fonctionnement de l'application les médecins ont tendance à ne plus l'utiliser.

6.7 Limitation de nos présentes études et études futures

La détermination de l'*Analgoscore* est basée sur la variation de la PAM et de la FC. Cependant, certaines conditions influençant la réaction de la PAM ou la FC en fonction de la douleur pourraient aussi changer la performance de notre système de contrôle. Par exemple, nos règles de logique floue définies ne prennent pas en considération l'administration de bêtabloqueurs. On note habituellement que les patients sous traitement avec bêtabloqueurs arrivent avec une FC plus diminuée; par contre, ceci n'exclue pas une réactivité en fonction de la douleur. L'étude de Zaugg et al. (99) compare l'amélioration des réactions cardiovasculaires lors de l'utilisation des bêtabloqueurs. Trois modes d'administration de bêtabloqueurs (Atenolol) ont été définies –Group I : Pas d'Atenolol, Group II : Administration pré et post opératoire, Group III : Administration intra opératoire – (Figure 17). On note une certaine variation de la fréquence cardiaque pendant l'utilisation des bêtabloqueurs (Figure 18). Cette étude montre que les bêtabloqueurs améliorent la stabilité hémodynamique, ainsi on pourrait imaginer une certaine tendance vers moins de variabilité dans la FC. Comme il y a encore très peu d'études publiées sur le sujet, nous avons envisagé un projet où l'influence des bêtabloqueurs sur la performance de notre système serait investiguée. Si nécessaire, une des études futures pourrait développer un modèle pour la détermination de l'*Analgoscore* spécifique aux patients sous bêtabloqueur. L'anesthésiste pourrait ainsi choisir quel modèle utiliser avant la chirurgie.

De plus, le moniteur intégré affiche une mesure objective des trois composantes de l'anesthésie générale ainsi que le dosage des infusions de remifentanil, mais il

n'affiche pas les autres drogues intraveineuses, comme les agents neurobloqueurs et hypnotiques, ni les doses des drogues volatiles. L'évolution future du projet serait de contrôler le blocage neuromusculaire et l'état d'hypnose en boucle fermée pour avoir un contrôle complet de l'anesthésie générale. L'intégration des mesures objectives pour le blocage neuromusculaire et l'état d'hypnose dans ce projet serviraient de paramètres d'entrées. Par ailleurs, il y a une interaction significative entre les différentes drogues utilisées pour le maintien des trois composantes de l'anesthésie générale (100). En détail, il est connu qu'une hypnose profonde va aussi diminuer la FC et la PAM; donc, l'interaction entre des composants différents de l'anesthésie générale devra être prise en considération lors des développements futurs afin d'optimiser l'effet des drogues.

Quant aux alarmes, elles informent l'utilisateur d'un problème technique ou physiologique, mais elles ne proposent pas de diagnostic suivant les données cliniques du patient. On devrait rendre les alarmes plus efficaces en présentant les diagnostics possibles suivant les symptômes observés et même tenter de prédire les diagnostics critiques pour préparer l'équipe chirurgicale.

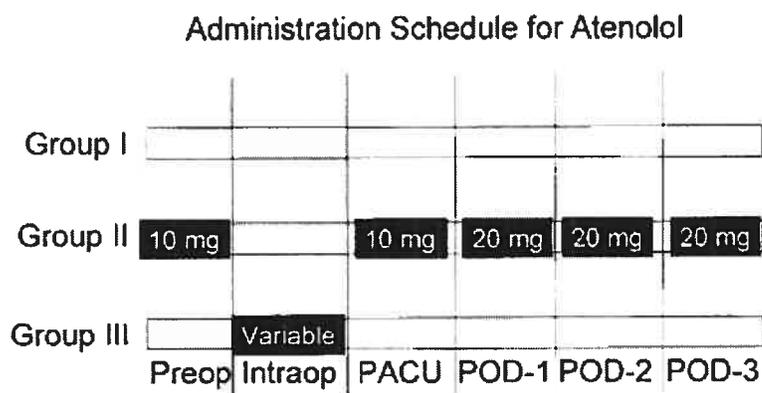


Figure 17: Administration d'Atenolol pour les trois groupes de contrôle (99). Les chiffres indiquent les doses administrées par bolus, préop : avant la chirurgie ; intraop : durant la chirurgie ; PACU : salle de réveil ; POD-1-3, jour postopératoire 1-3.

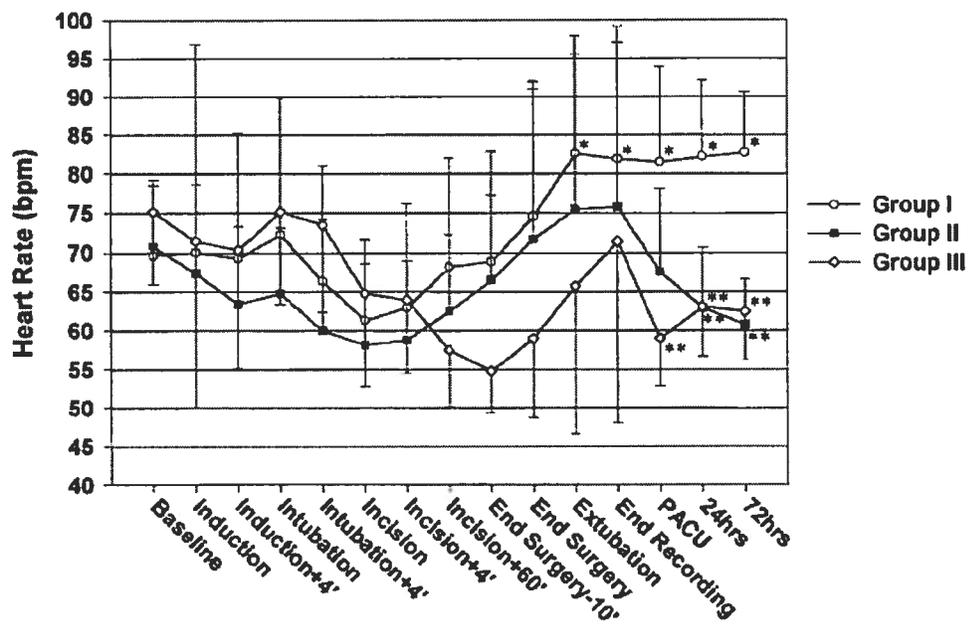


Figure 18: Variation de la fréquence cardiaque avec l'administration de bêta-bloqueurs avant la chirurgie (baseline), à l'induction et pendant différents périodes durant et après la chirurgie (99).

Chapitre 7 : Conclusion

Nous avons développé un score de douleur intra opératoire, *Analgoscore*, basé sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle moyenne du patient. Nous avons utilisé ce score avec succès pour le contrôle de l'analgésie en boucle fermée. L'utilisation de ce nouveau score permet l'administration de remifentanyl en boucle fermée afin d'établir un contrôle efficace de la douleur et une excellente stabilité hémodynamique. La prochaine étude consistera en une comparaison entre le contrôle en boucle fermée de remifentanyl et le contrôle manuel par l'anesthésiste, afin d'évaluer le nouveau mode de contrôle par rapport à la pratique standard.

Ensuite, nous avons créé un système complet de monitoring de l'anesthésie générale en intégrant le score de la douleur durant la chirurgie, la mesure du blocage neuromusculaire et l'état d'hypnose. L'interface de monitoring a été testée par 4 anesthésistes; les résultats du NASA Task Load Index ont démontré que la demande temporelle, physique et mentale sont minimales et que la performance des anesthésistes est élevée.

L'évolution future du projet serait de ne pas seulement appliquer l'analgésique en boucle fermée, mais également contrôler le blocage neuromusculaire et l'état d'hypnose en boucle fermée afin de maintenir les trois composantes de l'anesthésie générale (Figure 19). L'intégration des mesures objectives pour le blocage neuromusculaire et l'état d'hypnose dans ce projet servira de paramètres d'entrées pour le contrôle complet de l'anesthésie générale dans les projets futures. De plus, il y a une interaction significative entre les différentes composantes de l'anesthésie générale qui devra être prise en considération lors des futurs développements afin d'optimiser l'effet des drogues. L'état d'une

catégorie de l'anesthésie générale peut influencer l'état d'une autre. Par exemple, une hypnose très profonde peut permettre une analgésie plus légère, un blocage neuromusculaire complet facilite la maintenance d'une hypnose plus légère.

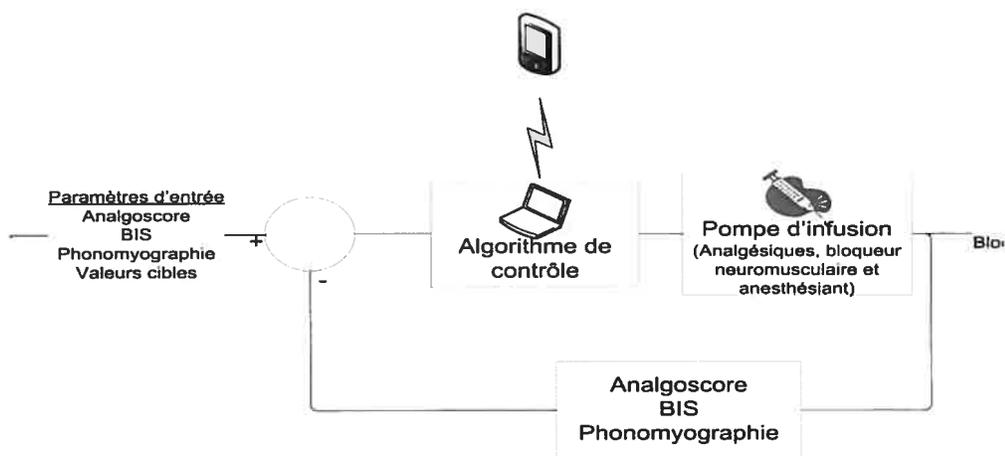


Figure 19: Objectif global du projet est l'intégration des trois composantes de l'anesthésie générale dans un système complètement automatisé.

Références

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
2. Bennett S. A brief history of automatic control. *Control Systems Magazine, IEEE* 1996;16(3):17-25.
3. Reves JG, Sheppard LC, Wallach R, Lell WA. Therapeutic uses of sodium nitroprusside and an automated method of administration. *Int.Anesthesiol.Clin.* 1978;16(2):51-88.
4. Asbury AJ, Henderson PD, Brown BH, Turner DJ, Linkens DA. Effect of diazepam on pancuronium-induced neuromuscular blockade maintained by a feedback system. *Br.J.Anaesth.* 1981 Aug;53(8):859-63.
5. Pohl B, Hofmockel R, Simanski O, Wende K, Lampe BP. Feedback control of muscle relaxation with a varying on-off controller using cisatracurium. *Anaesthesist.* 2004 Jan;53(1):66-72.
6. de Vries JW, Ros HH, Booij LH. Infusion of vecuronium controlled by a closed-loop system. *Br.J.Anaesth.* 1986 Oct;58(10):1100-3.
7. Johnson W.W., Battiste V., Holland S. A Cockpit Display Designed to Enable Limited Flight Deck Separation Responsibility. *SAE Transactions - Journal of Aerospace* 2000;1(108).
8. Whelan CT, Jin L, Meltzer D. Pain and satisfaction with pain control in hospitalized medical patients: no such thing as low risk. *Arch.Intern.Med.* 2004 Jan 26;164(2):175-80.
9. Hader CF, Guy J. Your hand in pain management. *Nurs.Manage.* 2004 Nov;35(11):21-7.
10. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2051-8.
11. Holdcroft A, Power I. Recent developments: management of pain. *BMJ.* 2003 Mar 22;326(7390):635-9.
12. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965 Nov;150(699):971-9.
13. McCaffrey R, Frock TL, Garguilo H. Understanding chronic pain and the mind-body connection. *Holist.Nurs.Pract.* 2003 Nov;17(6):281-7.
14. Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1998 Oct;107(4):227-53.
15. Godfrey H. Understanding pain, part 1: physiology of pain. *Br.J.Nurs.* 2005 Sep 8;14(16):846-52.

16. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001 Sep 13;413(6852):203-10.
17. Clancy J, McVicar A. Homeostasis--the key concept to physiological control. *Surgery, stress and metabolic homeostasis*. *Br.J.Theatre.Nurs*. 1998 Jun;8(3):12-8.
18. Monafo WW. Physiology of pain. *J.Burn Care Rehabil*. 1995 May;16(3 Pt 2):345-7.
19. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999 Feb;79(2-3):105-11.
20. Ohara PT, Vit JP, Jasmin L. Cortical modulation of pain. *Cell Mol.Life Sci*. 2005 Jan;62(1):44-52.
21. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J.Clin.Neurophysiol*. 2000 Nov;17(6):592-603.
22. Lynch M. Pain as the fifth vital sign. *J.Intraven.Nurs*. 2001 Mar;24(2):85-94.
23. Carr E. ME. *Pain: Creative Approaches to Effective Management*. Palgrave Macmillan; 2000.
24. MacPherson RD. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol.Ther*. 2000 Nov;88(2):163-85.
25. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De CF. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int.J.Tissue React*. 1985;7(1):93-6.
26. Garcia J, Altman RD. Chronic pain states: pathophysiology and medical therapy. *Semin.Arthritis Rheum*. 1997 Aug;27(1):1-16.
27. Briggs M. Principles of acute pain assessment. *Nurs.Stand*. 1995 Feb 1;9(19):23-7.
28. Miller E. The World Health Organization analgesic ladder. *J.Midwifery Womens Health*. 2004 Nov;49(6):542-5.
29. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol*. 2002 Dec;16(4):651-65.
30. Schug SA, Garrett WR, Gillespie G. Opioid and non-opioid analgesics. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol*. 2003 Mar;17(1):91-110.
31. Mahfouf M, Abbod MF, Linkens DA. A survey of fuzzy logic monitoring and control utilisation in medicine. *Artif.Intell.Med*. 2001 Jan;21(1-3):27-42.
32. Asbury AJ. Feedback control in anaesthesia. *Int.J.Clin.Monit.Comput*. 1997 Feb;14(1):1-10.

33. Brown BH, Perks R, Anthony M, Asbury J, Linkens DA. Closed-loop control of muscle relaxation during surgery. *Clinical Physics and Physiological Measurement* 1980;1(3):203-10.
34. Eleveld DJ, Proost JH, Wierda JM. Evaluation of a closed-loop muscle relaxation control system. *Anesth.Analg.* 2005 Sep;101(3):758-64, table.
35. Gentilini A, Rossoni-Gerosa M, Frei CW, Wymann R, Morari M, Zbinden AM, Schnider TW. Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 2001 Aug;48(8):874-89.
36. Morley A, Derrick J, Mainland P, Lee BB, Short TG. Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control. *Anaesthesia.* 2000 Oct;55(10):953-9.
37. Absalom A, Kenny GN. Current and future applications of target-controlled infusions. *Drugs Today (Barc.).* 1999 Nov;35(11):823-34.
38. Gentilini A, Schaniel C, Morari M, Bieniok C, Wymann R, Schnider T. A new paradigm for the closed-loop intraoperative administration of analgesics in humans. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 2002 Apr;49(4):289-99.
39. Habibi S, Coursin DB. Assessment of sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the perioperative period. *Int.Anesthesiol.Clin.* 1996;34(3):215-41.
40. Carregal A, Lorenzo A, Taboada JA, Barreiro JL. Intraoperative control of mean arterial pressure and heart rate with alfentanil with fuzzy logic. *Rev.Esp.Anesthesiol.Reanim.* 2000 Mar;47(3):108-13.
41. Mahfouf M, Nunes CS, Linkens DA, Peacock JE. Modelling and multivariable control in anaesthesia using neural-fuzzy paradigms Part II. Closed-loop control of simultaneous administration of propofol and remifentanil. *Artif.Intell.Med.* 2005 Nov;35(3):207-13.
42. Nunes CS, Mahfouf M, Linkens DA, Peacock JE. Modelling and multivariable control in anaesthesia using neural-fuzzy paradigms. Part I. Classification of depth of anaesthesia and development of a patient model. *Artif.Intell.Med.* 2005 Nov;35(3):195-206.
43. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS.Drugs.* 2004;18(15):1085-104.
44. Shapiro SC. Artificial Intelligence. *Encyclopedia of Artificial Intelligence* 1992;1.
45. Turing AM. Computing machinery and intelligence. *Mind* 1950;(59):433-60.
46. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.* 2004 Sep;86(5):334-8.

47. Phuong NH, Kreinovich V. Fuzzy logic and its applications in medicine. *Int.J.Med.Inform.* 2001 Jul;62(2-3):165-73.
48. Zadeh L.A. A rationale for fuzzy control. World Scientific Publishing Co., Inc.; 1996.123-6 p.
49. Vitez TS, Wada R, Macario A. Fuzzy logic: theory and medical applications. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1996 Oct;10(6):800-8.
50. Perry TS, Lotfi A. Zadeh fuzzy logic inventor biography. *Spectrum, IEEE* 1995;32(6):32-5.
51. Asbury AJ, Tzabar Y. Fuzzy logic: new ways of thinking for anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1995 Jul;75(1):1-2.
52. Barro S, Ruiz R, Mira J. Fuzzy beat labeling for intelligent arrhythmia monitoring. *Comput.Biomed.Res.* 1990 Jun;23(3):240-58.
53. Degani R. Computerized electrocardiogram diagnosis: fuzzy approach. *Methods Inf.Med.* 1992 Nov;31(4):225-33.
54. Bray J., Sturman C.F. Bluetooth: Connect Wireout Cables. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall; 2001.
55. Moor C, Schwaibold M, Roth H, Schochlin J, Bolz A. Development of Bluetooth wireless sensors. *Biomed.Tech.(Berl).* 2002;47 Suppl 1 Pt 1:325-7.:325-7.
56. Campbell RJ, Durigon L. Wireless communication in health care: who will win the right to send data boldly where no data has gone before? *Health Care Manag.(Frederick.).* 2003 Jul;22(3):233-40.
57. Traherne R, Diston A. Wireless technologies in health care. *Med.Device Technol.* 2005 Jan;16(1):35-7.
58. Stolworthy Y. RNs are mobilizing 2004 Oct 24.
59. Lu YC, Xiao Y, Sears A, Jacko JA. A review and a framework of handheld computer adoption in healthcare. *Int.J.Med.Inform.* 2005 Jun;74(5):409-22.
60. Silva MA, Tataronis GR, Maas B. Using personal digital assistants to document pharmacist cognitive services and estimate potential reimbursement. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 2003 May 1;60(9):911-5.
61. Leung GM, Johnston JM, Tin KY, Wong IO, Ho LM, Lam WW, Lam TH. Randomised controlled trial of clinical decision support tools to improve learning of evidence based medicine in medical students. *BMJ.* 2003 Nov 8;327(7423):1090.

62. d'Hemecourt P. Assistance in the palm of your hand. Portable technology can free physicians from billing and coding chains. *Healthc.Inform.* 2001 Jun;18(6):102-3.
63. Grasso BC, Genest R, Yung K, Arnold C. Reducing errors in discharge medication lists by using personal digital assistants. *Psychiatr.Serv.* 2002 Oct;53(10):1325-6.
64. Larkin M. Can handheld computers improve the quality of care? *Lancet.* 2001 Oct 27;358(9291):1438.
65. Monahan T. Hot & cold on PDAs. Competition among manufacturers is heated, but doctors are still lukewarm about handhelds. *Healthc.Inform.* 2002 May;19(5):32-6.
66. Lu YC, Lee JK, Xiao Y, Sears A, Jacko JA, Charters K. Why don't physicians use their personal digital assistants? *AMIA.Annu.Symp.Proc.* 2003;:405-4.:405-4.
67. Sittig DF, Jimison HB, Hazlehurst BL, Churchill BE, Lyman JA, Mailhot MF, Quick EA, Simpson DA. Techniques for identifying the applicability of new information management technologies in the clinical setting: an example focusing on handheld computers. *Proc.AMIA.Symp.* 2000;:804-8.:804-8.
68. D'Alessandro DM, D'Alessandro MP, Galvin JR, Kash JB, Wakefield DS, Erkonen WE. Barriers to rural physician use of a digital health sciences library. *Bull.Med.Libr.Assoc.* 1998 Oct;86(4):583-93.
69. Runciman WB, Sellen A, Webb RK, Williamson JA, Currie M, Morgan C, Russell WJ. The Australian Incident Monitoring Study. Errors, incidents and accidents in anaesthetic practice. *Anaesth.Intensive Care.* 1993 Oct;21(5):506-19.
70. Pierce EC, Jr. Risk management in anesthesia. Introduction. *Int.Anesthesiol.Clin.* 1989;27(3):133-6.
71. Gaba DM, Maxwell M, DeAnda A. Anesthetic mishaps: breaking the chain of accident evolution. *Anesthesiology.* 1987 May;66(5):670-6.
72. Webb RK, Currie M, Morgan CA, Williamson JA, Mackay P, Russell WJ, Runciman WB. The Australian Incident Monitoring Study: an analysis of 2000 incident reports. *Anaesth.Intensive Care.* 1993 Oct;21(5):520-8.
73. Zinser K, Frischenschlager F. Multimedia's push into power. *Spectrum, IEEE* 1994;31(7):44-8.
74. Allnutt MF. Human factors in accidents. *Br.J.Anaesth.* 1987;(59):856-64.
75. Gurushanthaiah K, Weinger MB, Englund CE. Visual display format affects the ability of anesthesiologists to detect acute physiologic changes.

A laboratory study employing a clinical display simulator. *Anesthesiology*. 1995 Dec;83(6):1184-93.

76. Michels P, Gravenstein D, Westenskow DR. An integrated graphic data display improves detection and identification of critical events during anesthesia. *J.Clin.Monit.* 1997 Jul;13(4):249-59.
77. Blike GT, Surgenor SD, Whalen K. A graphical object display improves anesthesiologists' performance on a simulated diagnostic task. *J.Clin.Monit.Comput.* 1999 Jan;15(1):37-44.
78. Ebersold MJ, Laws ER, Jr., Albers JW. Measurements of autonomic function before, during, and after transcutaneous stimulation in patients with chronic pain and in control subjects. *Mayo Clin.Proc.* 1977 Apr;52(4):228-32.
79. Dowling J. Autonomic indices and reactive pain reports on the McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1982;14(4):387-92.
80. Ellestad MH, Thomas LA, Bortolozzo TL, Abate JA, Greenberg PS. Autonomic responses in chest pain syndromes as compared to normal subjects. *Cardiology.* 1987;74(1):35-42.
81. Ausems ME, Hug CC, Jr., Stanski DR, Burm AG. Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anesthesia for general surgery. *Anesthesiology.* 1986 Oct;65(4):362-73.
82. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J.Pharmacokinet.Biopharm.* 1992 Feb;20(1):63-94.
83. Hemmerling TM, Donati F, Beaulieu P, Babin D. Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *Br.J.Anaesth.* 2002 Mar;88(3):389-93.
84. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol.Clin.North America.* 2001 Dec;19(4):947-66, xi.
85. Hart, Staveland. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of empirical and theoretical research. In: Hancock P, , Meshkati N., editors. *Human Mental Workload*. North-Holland: Elsevier Science Publishers B.V.; 1988. p. 139-78.
86. Martelli MF, Zasler ND, Bender MC, Nicholson K. Psychological, neuropsychological, and medical considerations in assessment and management of pain. *J.Head Trauma Rehabil.* 2004 Jan;19(1):10-28.
87. Huskisson EC. Measurement of pain. *J.Rheumatol.* 1982 Sep;9(5):768-9.
88. Gillam DG, Newman HN. Assessment of pain in cervical dentinal sensitivity studies. A review. *J.Clin.Periodontol.* 1993 Jul;20(6):383-94.

89. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain*. 1975 Dec;1(4):379-84.
90. Heft MW, Parker SR. An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain. *Pain*. 1984 Jun;19(2):153-61.
91. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best.Pract.Res.Clin.Anaesthesiol*. 2006 Mar;20(1):161-80.
92. Petersen-Felix S, rendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Bjerring P, Zbinden AM. The effects of isoflurane on repeated nociceptive stimuli (central temporal summation). *Pain*. 1996 Feb;64(2):277-81.
93. Syroid ND, Agutter J, Drews FA, Westenskow DR, Albert RW, Bermudez JC, Strayer DL, Prenzel H, Loeb RG, Weinger MB. Development and evaluation of a graphical anesthesia drug display. *Anesthesiology*. 2002 Mar;96(3):565-75.
94. Lowe A, Jones RW, Harrison MJ. The graphical presentation of decision support information in an intelligent anaesthesia monitor. *Artif.Intell.Med*. 2001 May;22(2):173-91.
95. Block FE, Jr., Nuutinen L, Ballast B. Optimization of alarms: a study on alarm limits, alarm sounds, and false alarms, intended to reduce annoyance. *J.Clin.Monit.Comput*. 1999 Feb;15(2):75-83.
96. Beneken JE, Van der Aa JJ. Alarms and their limits in monitoring. *J.Clin.Monit*. 1989 Jul;5(3):205-10.
97. Becker K, Thull B, Kasmacher-Leidinger H, Stemmer J, Rau G, Kalff G, Zimmermann HJ. Design and validation of an intelligent patient monitoring and alarm system based on a fuzzy logic process model. *Artif.Intell.Med*. 1997 Sep;11(1):33-53.
98. Mylrea KC, Orr JA, Westenskow DR. Integration of monitoring for intelligent alarms in anesthesia: neural networks--can they help? *J.Clin.Monit*. 1993 Jan;9(1):31-7.
99. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, Jacobs E, Krol M, Bodian C, Reich DL, Silverstein JH. Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 1999 Dec;91(6):1674-86.
100. Wada DR, Ward DS. Open loop control of multiple drug effects in anesthesia. *IEEE Trans.Biomed.Eng*. 1995 Jul;42(7):666-77.

Annexe A : Approbation du comité d'éthique

EXPÉDIE 07 DEC. 2004

CENTRE DE RECHERCHE
Comité d'évaluation scientifique
Équipe Hôtel-Dieu du CHUM
Édifice Cooper
3981 St-Laurent, Mezzanine 2, Bureau M-205
Montréal (Québec) H2W 1Y5
Téléphone : (514) 890-8000 poste 14030 Télécopieur : (514) 412-7134

Le 2 décembre 2004

D^r Thomas Hemmerling
Département d'anesthésiologie
Hôtel-Dieu du CHUM

Objet : HD 04.105 - Approbation FINALE C.É.S.

Évaluation d'un nouveau mode de monitoring de l'analgésie intra opératoire.

Docteur,

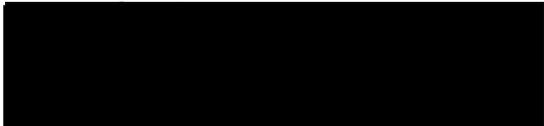
J'accuse réception de votre lettre du 22 novembre 2004 en réponse à la demande du comité d'évaluation scientifique. Le tout est jugé satisfaisant.

La présente constitue l'approbation finale du comité d'évaluation scientifique.

Votre projet sera transmis au comité d'éthique de la recherche de l'Hôtel-Dieu du CHUM pour approbation finale.

IL EST ENTENDU QUE VOUS NE POUVEZ COMMENCER LE RECRUTEMENT DE SUJETS AVANT L'APPROBATION FINALE DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE.

Je vous prie d'accepter, Docteur, mes salutations les meilleures.


Gilles Soulez, M.D.

Président
Comité d'évaluation scientifique
Hôtel-Dieu du CHUM

GS/lf

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HÔTEL-DIEU (Siège social)
3840, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec)
H2W 1T8

HÔPITAL NOTRE-DAME
1560, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec)
H2L 4M1

HÔPITAL SAINT-LUC
1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec)
H2X 3J4

CENTRE DE RECHERCHE
Comité d'éthique de la recherche
Équipe Hôtel-Dieu du CHUM
Édifice Cooper
3981 St-Laurent, Mezzanine 2, Bureau M-205
Montréal (Québec) H2W 1Y5
Téléphone : (514) 890-8000 poste 14030 Télécopieur : (514) 412-7134

Le 2 décembre 2004

D^r Thomas Hemmerling
Département d'anesthésiologie
Hôtel-Dieu du CHUM

Objet : **HD 04.105 - Approbation finale C.É.R.**

Évaluation d'un nouveau mode de monitoring de l'analgésie intra opératoire.

Docteur,

J'accuse réception en date du 30 novembre 2004, de vos formulaires de consentement modifiés français (version du 30 novembre 2004), concernant l'étude mentionnée ci-dessus, en réponse aux demandes du Comité d'éthique de la recherche. À la lecture des documents reçus, le tout est jugé satisfaisant. Je vous retourne sous pli une copie de ce formulaire portant l'estampille d'approbation du comité. Seul ce formulaire devra être utilisé pour signature par les sujets.

La présente constitue l'approbation finale par le comité qui est valide pour un an à compter du 22 novembre 2004, date de l'approbation initiale. Je vous rappelle que toute modification au protocole et/ou au formulaire de consentement en cours d'étude doit être approuvée par le comité d'éthique.

Le comité est constitué et suit les règles selon l'énoncé de politique des 3 conseils et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Docteur, mes salutations les meilleures.


Marie-Claire Michoud, Ph.D.

Vice-présidente
Comité d'éthique de la recherche
Équipe Hôtel-Dieu du CHUM

MCM/lf

P. j. : Formulaire de consentement approuvé et estampillé

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HÔTEL-DIEU (Siège social)
3840, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec)
H2W 1T8

HÔPITAL NOTRE-DAME
1560, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec)
H2L 4M1

HÔPITAL SAINT-LUC
1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec)
H2X 3J4



CENTRE DE RECHERCHE

Comité d'éthique de la recherche

Équipe Hôtel-Dieu du CHUM

Édifice Cooper

3981 St-Laurent, Mezzanine 2, Bureau M-205

Montréal (Québec) H2W 1Y5

Téléphone : (514) 890-8000 poste 14030 Télécopieur : (514) 412-7134

Le 21 novembre 2005

D^r Thomas Hemmerling
Département d'anesthésiologie
Hôtel-Dieu du CHUM

Objet : HD 04.105 - Renouvellement annuel

Évaluation d'un nouveau mode de monitoring de l'analgésie intra opératoire.

Docteur,

J'accuse réception de votre courriel datée du 21 novembre 2005 nous demandant d'approuver la poursuite du projet cité en rubrique pour une autre année. Votre projet a été approuvé initialement le 22 novembre 2004.

Étant donné que l'approbation annuelle du projet se fait à la date anniversaire de l'approbation initiale, votre projet est **approuvé jusqu'au 22 novembre 2006**. Votre rapport annuel est déposé au dossier.

Je vous prie d'accepter, Docteur, mes salutations distinguées.


Marie-Claire Michoud, Ph.D.

Vice-présidente
Comité d'éthique de la recherche
Équipe Hôtel-Dieu du CHUM

MCM/lf

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

HÔTEL-DIEU (Siège social)
3840, rue Saint-Urbain
Montréal (Québec)
H2W 1T8

HÔPITAL NOTRE-DAME
1560, rue Sherbrooke Est
Montréal (Québec)
H2L 4M1

HÔPITAL SAINT-LUC
1058, rue Saint-Denis
Montréal (Québec)
H2X 3J4

Annexe B: Manuel d'utilisation

Etape 1: Connexion des équipements

Avant de lancer l'application il faut vérifier la connexion entre la pompe à infusion, le moniteur de signes vitaux et le moniteur neuromusculaire :

- Le moniteur de signes vitaux (Welch Allyn) doit être connecté au port 'COM4' de l'ordinateur.
- Le moniteur BIS (Aspect Medical) doit être connecté aux port 'COM5' de l'ordinateur.
- Le câble RS232 de la pompe à infusion (Graseby 3400) doit être connecté au port série de la pompe et au port 'COM6' de l'ordinateur.
- Le moniteur neuromusculaire (phonomyographie) doit être connecté à la carte d'acquisition 'NI-DAQ 1200'
- L'ordinateur doit avoir comme l'IP : 192.168.2.1, pour le monitoring à distance.

Etape 2 : Entrée des paramètres de configuration.

The screenshot displays a configuration window with three main sections:

- Parameters:** Contains dropdown menus for 'Surgery Pain Level' (set to 'High') and 'Induction Mode' (set to 'No Induction'). It also includes input fields for 'Patient Weight' (70 kg), 'Patient ID', and 'Enter ID'.
- Other Monitoring Devices:** Features three toggle buttons: 'Use BIS', 'Use Phonomyography', and 'Use Analgoscore', each with a play icon.
- Wireless Monitoring:** Includes a 'connected?' checkbox, a text field for 'my IP', and a text field for 'remote address'.

Surgery pain level : Option pour des développements futurs. L'anesthésiste peut choisir le niveau de douleur prévu pour cette chirurgie, par ex : léger, modéré ou sévère.

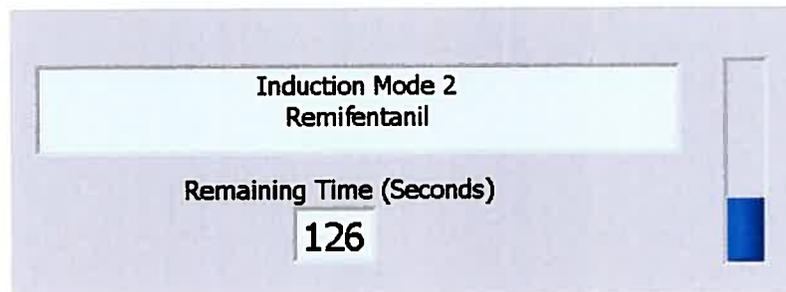
Induction mode : L'anesthésiste peut choisir le mode d'induction le plus adapté à la chirurgie. Il peut même définir ses propres paramètres d'induction, par ex. la dose d'un médicament et le temps d'administration.

Patient weight : Poids du patient pour le calcul des doses d'infusions.

Patient ID : Identification du patient pour la sauvegarde des données acquises.

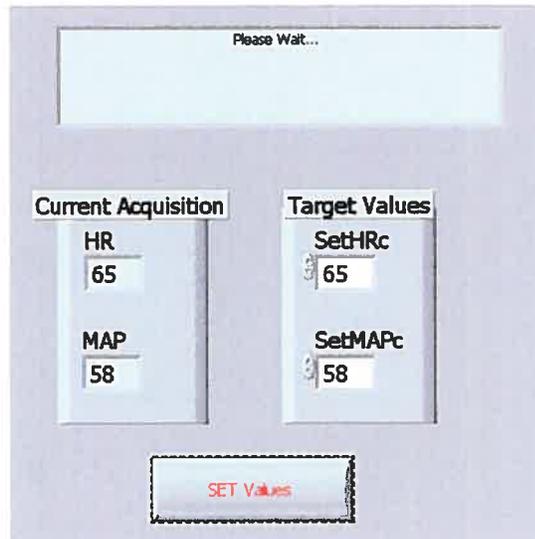
L'utilisateur peut aussi choisir les instruments de monitoring qu'il aimerait utiliser durant l'anesthésie générale. Cette application propose l'utilisation de l'indice bispectral, de la phonomyographie, de l'AnalgoScore et du monitoring à distance par PDA.

Etape 3 : Induction



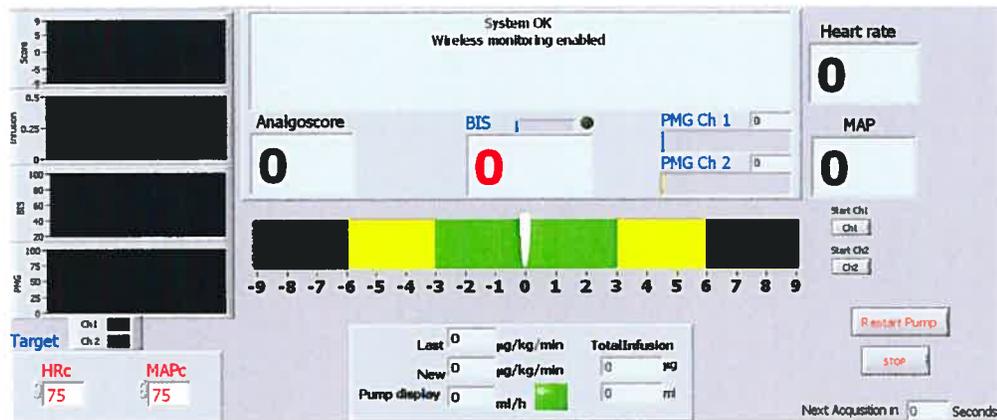
Après avoir choisi les paramètres de configuration et suivant le choix du mode d'induction, l'application administre les opioïdes. Le mode d'induction, le temps restant et une barre de progression sont affichés.

Etape 3 : Sélection des cibles



À la fin de la phase d'induction, la fréquence cardiaque et la pression moyenne artérielle du patient sont affichées. L'anesthésiste choisit ensuite la valeur cible de la fréquence cardiaque (HRc) et celle de la pression moyenne artérielle (MAPc) qui devront être maintenues durant le reste de l'anesthésie générale.

Etape 4 : Monitoring intégré et contrôle de l'analgésie



L'écran de monitoring affiche les paramètres suivants :

- Analgoscore, numériquement et graphiquement
- Le BIS et la qualité du signal

- Les deux canaux de la phonomyographie, numériquement et graphiquement (PMG CH1 et PMG CH2)
- La fréquence cardiaque (HR)
- La pression moyenne artérielle (MAP)
- L'infusion courante (new infusion) en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ et en ml/h et précédente (last infusion) en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de remifentanyl
- L'infusion totale en μg et en ml (Total Infusion)
- La tendance de l'Analgoscore, du BIS, de la phonomyographie et du taux de l'infusion.
- Les valeurs cibles (HRc et MAPc) peuvent être changées durant la chirurgie pour une adaptation optimale.
- Les alarmes techniques et cliniques.