

Université de Montréal

Développement d'un système d'administration de l'anesthésie en boucle fermée

Samer Charabati

**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 Sciences Appliquées

Institut de Génie Biomédical

Mars 2009

© Samer Charabati, 2009

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

*Développement d'un système d'administration de l'anesthésie en boucle
fermée*

Présenté par :
Samer Charabati

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Pr. Alain Vinet
(Professeur titulaire, Université de Montréal)
Président rapporteur

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

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

Dr. Franco Carli
(Professeur, Université McGill)
Membre du jury

« Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme. »

Antoine-Laurent de Lavoisier

En préambule à ce mémoire, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce projet et à l'élaboration de cet ouvrage.

Tout d'abord le Professeur Pierre A Mathieu, directeur de recherche, pour l'aide, l'effort et le temps qu'il a bien voulu me consacrer ; les professeurs Alain Vinet et Franco Carli qui ont aimablement accepté de faire partie du jury.

J'adresse mes remerciements aux membres des Labos ITAG-NRG-PeriCARG : Shantale Cyr, coordonnatrice de recherche, Dr. David Bracco, Germain Aoun, « notre ami » Roy Kazan et les stagiaires d'été. Une pensée pour les anciens : Emile Salhab, Nhien Lê et Gianluca Russo.

Un remerciement spécial à mon patron et mon mentor, Dr. Thomas M Hemmerling, « le Chef », encore et toujours.

Je dédie ce mémoire aux chers membres de ma famille, à mes amis, aux membres de la Society for Technology in Anesthesia et ceux de la National Instruments pour leur appréciation de ce travail.

Résumé

En salle d'opération, les tâches de l'anesthésiste sont nombreuses. Alors que l'utilisation de nouveaux outils technologiques l'informe plus fidèlement sur ce qui se passe pour son patient, ces outils font que ses tâches deviennent plus exigeantes. En vue de diminuer cette charge de travail, nous avons considéré l'administration automatique d'agents anesthésiques en se servant de contrôle en boucle fermée.

À cette fin, nous avons développé un système d'administration d'un agent anesthésique (le propofol) visant à maintenir à un niveau optimal la perte de conscience du patient pendant toute la durée d'une chirurgie. Le système comprend un ordinateur, un moniteur d'anesthésie et une pompe de perfusion. L'ordinateur est doté d'un algorithme de contrôle qui, à partir d'un indice (Bispectral IndexTM ou BIS) fournit par le moniteur d'anesthésie détermine le taux d'infusion de l'agent anesthésiant. Au départ, l'anesthésiste choisit une valeur cible pour la variable de contrôle BIS et l'algorithme, basé sur système expert, calcule les doses de perfusion de propofol de sorte que la valeur mesurée de BIS se rapproche le plus possible de la valeur cible établie.

Comme interface-utilisateur pour un nouveau moniteur d'anesthésie, quatre sortes d'affichage ont été considérés: purement numérique, purement graphique, un mélange entre graphique et numérique et un affichage graphique intégré (soit bidimensionnel). À partir de 20 scénarios différents où des paramètres normaux et anormaux en anesthésie étaient présentés à des anesthésistes et des résidents, l'étude des temps de réaction, de l'exactitude des réponses et de la convivialité (évaluée par le NASA-TLX) a montré qu'un affichage qui combine des éléments graphiques et numériques était le meilleur choix comme interface du système.

Une étude clinique a été réalisée pour comparer le comportement du système d'administration de propofol en boucle fermée comparativement à une anesthésie contrôlée de façon manuelle et conventionnelle où le BIS était aussi utilisé. Suite à l'approbation du comité d'éthique et le consentement de personnes ayant à subir des

chirurgies générales et orthopédiques, 40 patients ont été distribués également et aléatoirement soit dans le *Groupe contrôle*, soit dans le *Groupe boucle fermée*. Après l'induction manuelle de propofol (1.5 mg/kg), le contrôle en boucle fermée a été déclenché pour maintenir l'anesthésie à une cible de BIS fixée à 45. Dans l'autre groupe, le propofol a été administré à l'aide d'une pompe de perfusion et l'anesthésiste avait aussi à garder manuellement l'indice BIS le plus proche possible de 45. En fonction du BIS mesuré, la performance du contrôle exercé a été définie comme *excellente* pendant les moments où la valeur du BIS mesurée se situait à $\pm 10\%$ de la valeur cible, *bonne* si comprise de $\pm 10\%$ à $\pm 20\%$, *faible* si comprise de $\pm 20\%$ à $\pm 30\%$ ou *inadéquate* lorsque $> \pm 30\%$.

Dans le *Groupe boucle fermée*, le système a montré un contrôle excellent durant 55% du temps total de l'intervention, un bon contrôle durant 29% du temps et faible que pendant 9% du temps. Le temps depuis l'arrêt de la perfusion jusqu'à l'extubation est de 9 ± 3.7 min. Dans le *Groupe contrôle*, un contrôle excellent, bon, et faible a été enregistré durant 33%, 33% et 15% du temps respectivement et les doses ont été changées manuellement par l'anesthésiste en moyenne 9.5 ± 4 fois par h. L'extubation a été accomplie après 11.9 ± 3.3 min de l'arrêt de la perfusion. Dans le *Groupe boucle fermée*, un contrôle excellent a été obtenu plus longtemps au cours des interventions ($P < 0.0001$) et un contrôle inadéquat moins longtemps ($P = 0.001$) que dans le *Groupe contrôle*.

Le système en boucle fermée d'administration de propofol permet donc de maintenir plus facilement l'anesthésie au voisinage d'une cible choisie que l'administration manuelle.

Mots clés : anesthésie, propofol, BIS, système en boucle fermée, système expert.

Abstract

In the operating room, the anaesthetist performs numerous tasks. New technological tools better inform him about the state of the patient but render his task more demanding. To alleviate the anaesthetist workload, we have considered the automatic administration of anesthetic drugs using closed-loop control.

In this respect, we have developed a system for the administration of an anesthetic agent (propofol) in order to maintain loss of consciousness at an optimal level throughout a surgery. The system comprises a computer, an anaesthesia monitor and an infusion pump. A control algorithm installed on the computer determines the infusion rate of the hypnotic drug based on the Bispectral Index™ (BIS) provided by the monitor. At first, the anaesthetist chooses a target value for the control variable BIS and the algorithm, which consists of an expert system, calculates the infusion doses of propofol in order to steer the measured BIS value closer to the target value.

For the user-interface of a novel anaesthesia monitor, four display types were considered: purely numeric, purely graphical, a mixed graphical and numerical and a bi-dimensional integrated graphical display. Based on 20 different scenarios where normal and abnormal anaesthesia parameters were presented to anaesthetists and residents, the study of the reaction time, response accuracy and user-friendliness (assessed by the NASA-TLX) showed that a mixed graphical and numerical display is the best preferred for the interface of the system.

A clinical study was conducted in order to compare the behaviour of the system of administering propofol in closed-loop to manually controlled anaesthesia guided by BIS. After Institutional Review Board approval and written consent, 40 patients undergoing orthopaedic or general surgery were randomly assigned to 2 groups of equal size. After manual propofol induction (1.5 mg/kg), closed loop control was used to maintain anesthesia at a target BIS of 45 (*Closed-loop group*); in the other group, propofol was administered manually using a syringe pump by an

experienced anaesthesiologist in order to maintain a target BIS of 45 as closely as possible (*Control group*). The performance of the system was defined as *excellent*, *good*, *poor* or *inadequate*, when the BIS was within 10%, between 10 and 20%, between 20 and 30% or outside 30% of the target BIS, respectively.

In the *Closed-loop group*, the system showed excellent control during 55% of the total anaesthesia time, good control during 29% of the time and poor control during 9% of the time. The time from the end of infusion to extubation was 9 ± 3.7 min. In the *Control group*, excellent, good and poor control were noted during 33%, 33% and 15% of the time, respectively and doses were changed 9.5 ± 4 times per h. Extubation was achieved after 11.9 ± 3.3 min from the end of infusion. In the *Closed-loop group*, excellent control of anesthesia occurred significantly more often ($P < 0.0001$) and inadequate control less often than in the *Control group* ($P = 0.001$).

The present system of administering propofol in closed-loop maintains the anesthesia level closer to a given target than manual administration.

Keywords: anaesthesia, propofol, BIS, closed-loop system, expert system.

RÉSUMÉ.....	I
ABSTRACT.....	III
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	1
1.1 LES DEBUTS DE L'ANESTHESIE	1
1.2 AVANCEE DE L'ANESTHESIE.....	2
1.3 L'ANESTHESISTE EN SALLE D'OPERATION	2
1.4 LA TECHNOLOGIE ET L'ANESTHESIE	3
1.5 OBJECTIF DU PROJET	4
CHAPITRE 2 : REVUE DE LITTÉRATURE.....	6
2.1 LES TROIS COMPOSANTES DE L'ANESTHÉSIE.....	6
2.1.1 <i>Un peu d'histoire</i>	7
2.1.2 <i>Le monitoring des trois composantes de l'anesthésie</i>	8
2.2 MONITORAGE ET AFFICHAGE.....	9
2.3 LA COMPOSANTE HYPNOTIQUE DE L'ANESTHÉSIE	12
2.3.1 <i>Les mécanismes de la perte de conscience</i>	12
2.3.2 <i>Le dosage de la profondeur de l'anesthésie</i>	13
2.3.3 <i>Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie</i>	13
2.3.3.1 L'électroencéphalogramme (EEG).....	14
2.3.3.2 Traitement de l'EEG spontané en anesthésie.....	17
2.3.3.3 L'Indice Bispectral (BIS™).....	22
2.4 LES AGENTS HYPNOTIQUES.....	26
2.4.1 <i>Les hypnotiques volatils</i>	27
2.4.2 <i>Les hypnotiques intraveineux</i>	27
2.5 LE PROPOFOL.....	28
2.5.1 <i>Profil pharmacodynamique</i>	29
2.5.2 <i>Profil pharmacocinétique</i>	30
2.6 L'ADMINISTRATION DE PROPOFOL.....	31
2.6.1 <i>Le contrôle manuel</i>	32
2.6.2 <i>Le « Target Control Infusion » (TCI)</i>	32
2.6.3 <i>Du TCI à la boucle fermée</i>	33
2.7 L'ANESTHÉSIE EN BOUCLE FERMÉE	33
2.7.1 <i>Les composantes d'un système en boucle fermée</i>	33
2.7.2 <i>L'administration d'anesthésiques en boucle fermée</i>	36
2.7.3 <i>Évaluation des systèmes en boucle fermée</i>	37
CHAPITRE 3 : MÉTHODOLOGIE.....	40
3.1 CONTRÔLE DE L'ANESTHÉSIE EN BOUCLE FERMÉE	40
3.1.1 <i>Spécifications du système</i>	40
3.1.2 <i>Protocole de recherche (Article 1)</i>	47
3.2 AFFICHAGE DES PARAMÈTRES DE L'ANESTHÉSIE.....	48
3.2.1 <i>Développement de quatre interfaces</i>	48
3.2.2 <i>Protocole de recherche (Article 2)</i>	49
CHAPITRE 4 : ARTICLE 1.....	51

CHAPITRE 5 : ARTICLE 2	70
CHAPITRE 6 : DISCUSSION	92
6.1 CONTRÔLE DE L'ANESTHÉSIE EN BOUCLE FERMÉE	92
6.1.1 <i>Performance du système.....</i>	<i>93</i>
6.1.2 <i>Traitement des artefacts</i>	<i>94</i>
6.1.3 <i>Temps de réveil et consommation de propofol.....</i>	<i>95</i>
6.2 INTERFACE-UTILISATEUR	96
CHAPITRE 7 : CONCLUSION	99
RÉFÉRENCES	100
ANNEXE : APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE.....	110

Liste des Figures

Figure 1: L'inhalateur d'éther utilisé par Morton en 1946 (3).....	8
Figure 2 : Exemple de moniteur physiologique	10
Figure 3 : Interface configural et écologique	11
Figure 4: Formation de lignes de courants dans le milieu extra-cellulaire	15
Figure 5: Les différentes bandes des fréquences du signal EEG et les états physiologiques et cliniques du sujet qui y correspondent	16
Figure 6: Illustration du « <i>burst suppression</i> » sur l'EEG	17
Figure 7: À gauche, la moyenne de deux vecteurs de même phase. À droite, la moyenne de deux vecteurs de même module mais de phases différentes.....	21
Figure 8 : Exemple de bispectre	22
Figure 9: Cheminement des différents traitements de signaux implémentés dans la technologie du moniteur BIS	24
Figure 10 : L'échelle du score du BIS de 0 (isoélectricité) à 100 (éveil).....	25
Figure 11: Structure chimique du propofol	29
Figure 12: Modèle pharmacocinétique à trois compartiments auxquels s'ajoute le site d'action	31
Figure 13 : Les composantes d'un système d'administration de médicament en boucle fermée	34
Figure 14 : BIS1 et BIS2 sont des moyennes mobiles des valeurs à chaque 20 s et 40 s respectivement	41
Figure 15: Les BIS marqués par un astérisque sont exclus du calcul de BIS1 et BIS2	44
Figure 16 : Détermination des paramètres du bolus.....	45

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Valeurs du coefficient Km	42
Tableau 2 : Valeurs du coefficient Kh	42
Tableau 3 : Détermination de la dose minimale	43
Tableau 4 : Messages assurant la communication avec la pompe de perfusion	46

Liste des abréviations

AVH : Anesthésiques Volatils Halogénés

BIC : Bicoherence

BIS : Bispectral Index

BSR : Burst Suppression Ratio

ECG : Électrocardiogramme

EEG : Électroencéphalogramme

EMG : Électromyogramme

EP : Erreur de Performance

FFT : Fast Fourier Transforme

GPI : Global Performance Index

IMA : Integrated Monitor of Anesthesia

MDPE : Median Performance Error

MDAPE : Median Absolute Performance Error

MF : Median Frequency

NASA-TLX : National Aeronautic and Space Administration-Task Load Index

PEA : Potentiels Évoqués Auditifs

PID : Proportionnel-Intégral-Différentiel

SEF : Spectral Edge Frequency

SQI : Signal Quality Index

TCI : Target Control Infusion

TEP : Tomographie à Émission de Positrons

TIVA : Total Intravenous Anesthesia

TPR : Triple Produit Réel

Chapitre 1 : Introduction

Introduite il y a plus de 160 ans, l'anesthésie générale a été considérée comme une avancée très importante en médecine. Depuis lors, de nombreux développements y ont été apportés et aux États-Unis, près de 40 millions de patients en bénéficient chaque année (1). Malgré sa grande utilité et son usage très fréquent, les mécanismes de l'anesthésie sont complexes et demeurent relativement peu connus (1, 2). Les objectifs de l'anesthésie varient selon que l'on soit le patient ou membre du personnel médical. Alors que le patient souhaite ne pas être éveillé et ne pas ressentir de la douleur durant l'intervention pour ne pas en garder le souvenir, le chirurgien souhaite que le patient n'ait pas de réaction motrice ou neurovégétative aux stimuli¹ douloureux pour faciliter son geste chirurgical et limiter les lésions accidentelles. Quant à l'anesthésiste, il partage les souhaits du patient et du chirurgien. De plus, il a la responsabilité de conserver une certaine maniabilité de l'anesthésie, de limiter les effets indésirables, de maîtriser les délais de réveil tout en optimisant l'usage des agents anesthésiants (2).

1.1 Les débuts de l'anesthésie

D'étymologie grecque, anesthésie signifie privation de la sensibilité (3). Cette sensibilité est reliée à la douleur, laquelle est mal tolérée par les êtres humains. Il n'est pas alors surprenant que l'anesthésie soit souvent confondue avec l'analgésie. Par exemple, les dentistes pratiquent communément une anesthésie alors qu'il s'agit d'une analgésie car les patients restent éveillés. On invoque souvent l'exemple des dentistes car ils furent les premiers à anesthésier, plutôt analgésier, leurs patients pour soulager la douleur.

Le 16 octobre 1846 marque un tournant dans l'histoire de l'anesthésie en médecine car on en était à la première démonstration publique de l'anesthésie et qu'en plus, on ouvrait les portes vers une nouvelle spécialisation : « l'anesthésie

¹ On désigne par « stimulus chirurgical douloureux » (de l'anglais « noxious stimulus » ou « nociceptive stimulus ») l'acte chirurgical effectué par le chirurgien qui consiste en l'incision ou la lésion de tissu. Sous anesthésie générale, cet acte est généralement accompagné d'une perception inconsciente de douleur appelée nociception.

chirurgicale ». Pour la première fois, l'anesthésie et la chirurgie étaient réalisées par deux personnes distinctes.

1.2 Avancée de l'anesthésie

L'anesthésie est un état réversible mais plus de 10% des patients subissant une anesthésie générale craignent de ne pas se réveiller après l'opération (4). Ceci en dépit des avancées de la pharmacologie qui ont contribué à rendre disponible des agents anesthésiques plus sécuritaires ayant moins d'effets secondaires. De nos jours, le taux de mortalité causée uniquement par l'anesthésie est réduit à un cas sur 200 000 interventions (1) comparativement à 37 cas sur 100 000 avant les années 1960s (5). Toutefois, la toxicité et les problèmes cognitifs à long terme après une anesthésie générale représentent toujours un réel défi surtout chez les patients souffrants de plusieurs complications, les personnes âgées ou les enfants (1).

L'amélioration des soins anesthésiques s'est accentuée grâce au développement des moniteurs physiologiques. Celui-ci s'est accompagné de l'émission de directives concernant le monitoring et la sécurité du patient durant les années 1980s. Ainsi, en 1985, le Département d'Anesthésie de l'Université Harvard a adopté un « Standard of Practice 1 : Minimal Monitoring ». Ce dernier recommande le monitoring systématique de la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'électrocardiogramme, la ventilation et la circulation, la température ainsi que l'installation d'alarme pour le respirateur et l'analyseur d'oxygène. En 1986, la Société Américaine de l'Anesthésiologie fut le premier organisme médical spécialisé à émettre des normes de soins à ses membres (5).

1.3 L'anesthésiste en salle d'opération

Le travail de l'anesthésiste nécessite une grande vigilance car en salle d'opération, plus de 40% de son temps est destiné à la surveillance directe du patient et au moins 20% à l'observation des moniteurs (6). De plus, l'anesthésiste assume plusieurs autres tâches dont les plus importantes sont l'administration des agents anesthésiques et d'autres médicaments, la tenue de dossiers, le positionnement du

patient et la communication avec l'équipe de chirurgie. Parfois, des incidents imprévus peuvent compromettre la sécurité du patient. On estime leur incidence à 20% des interventions (7, 8). et dans la moitié de ces cas, l'incident résulterait d'une surveillance incomplète du patient, d'une malfunction de la machine anesthésique ou des moniteurs qui y sont associés (9).

L'administration des anesthésiques se fait à partir de la connaissance du profil pharmacologique des agents. La posologie d'un médicament est généralement basée sur une moyenne de la population alors que l'effet d'un agent sur l'organisme varie selon les individus. L'anesthésiste doit donc vérifier cet effet directement pour chacun de ses patients, ou consulter les moniteurs physiologiques afin d'ajuster son dosage.

1.4 La technologie et l'anesthésie

Les nouvelles technologies permettent d'assister l'anesthésiste dans l'accomplissement des tâches monotones (10). Nous pensons par exemple à la mesure de la pression artérielle automatique chaque minute ou autre intervalle de temps. L'administration d'agents anesthésiques est aussi une procédure monotone (11). En théorie, chaque agent induit un effet particulier et cet effet est mesurable à l'aide de diverses techniques. On peut alors envisager l'automatisation de l'administration des anesthésiques en se servant d'un système de rétrocontrôle ou en boucle fermée. Cette approche est bien établie dans d'autres domaines. Un thermostat par exemple permet de régler la température d'une pièce à une température cible choisie. Dans l'aviation et l'industrie automobile le pilotage automatique et la régulation automatique de la vitesse ont respectivement fait leur apparition en 1912 et 1958.

Les premiers systèmes de contrôle automatique de l'anesthésie datent des années 1950s (12, 13). Mais ce n'est qu'à la fin des années 1980 que la recherche dans ce domaine s'est développée compte tenu de l'arrivée de nouveaux agents anesthésiques et de la disponibilité de moniteurs pour mesurer leur effet sur le patient.

1.5 Objectif du projet

L'objectif principal du projet est de développer un système d'administration d'un agent anesthésique en boucle fermée. Le système est implémenté sur un ordinateur permettant de contrôler le débit d'injection d'un agent anesthésiant, le propofol, en se basant le score de l'Indice Bispectral (BIS) qui mesure la profondeur de l'anesthésie à partir de l'électroencéphalogramme (EEG).

La performance du nouveau système a été évaluée en clinique. Durant des chirurgies nécessitant une anesthésie générale, un groupe de patients a reçu une perfusion automatique de propofol afin de maintenir le BIS à une cible choisie. Un autre groupe a reçu des doses de propofol contrôlées manuellement par l'anesthésiste pour maintenir le BIS aussi proche qu'une valeur cible. Des tests statistiques ont été effectués afin de comparer les résultats des deux groupes.

En vue d'obtenir un système ayant une interface-utilisateur la plus conviviale possible, une étude portant sur l'affichage de paramètres de l'anesthésie a été conduite auprès de plusieurs anesthésistes et résidents. Quatre interfaces différentes d'un moniteur de l'anesthésie ont été expérimentées. Il s'agit d'interface à affichage uniquement numérique, uniquement graphique, un mélange entre graphique et numérique et finalement, un affichage graphique intégré (soit bidimensionnel).

Hypothèses de recherche :

1. L'administration de propofol en boucle fermée permet un meilleur contrôle de la variable BIS que l'administration manuelle.
2. Parmi les quatre interfaces produites, l'une d'elles sera considérée comme préférable aux autres pour le monitoring de l'anesthésie en salle d'opération.

La composition du mémoire est la suivante : suite à une revue de la littérature, un chapitre est consacré aux méthodes utilisées pour réaliser le projet. Suite à quoi on trouvera un article portant sur l'évaluation en clinique du système d'administration

de propofol en boucle fermée et un second traitant de l'évaluation des quatre interfaces auprès des anesthésistes/résidents. On termine par une Discussion et une Conclusion où des perspectives de poursuite du projet sont énoncées.

Chapitre 2 : Revue de littérature

2.1 Les trois composantes de l'anesthésie

Traditionnellement, l'anesthésie générale est constituée de trois composantes :

1. « le blocage mental » qui comprend la perte de conscience, la limitation des perceptions sensorielles et l'amnésie (14, 15). On parle souvent de la composante hypnotique, l'état d'hypnose, l'état d'inconscience, la profondeur de l'anesthésie, ou de sédation si l'anesthésie est légère.
2. « Le blocage sensoriel » qui comporte l'analgésie i.e., le contrôle de la perception de la douleur suite à l'agression chirurgicale et l'inhibition du système nerveux autonome (14, 15).
3. « Le blocage neuromusculaire » responsable de la relaxation musculaire et la limitation des arcs reflexes involontaires provoqués par les stimuli chirurgicaux.

À chaque composante sont associés différents agents pharmacologiques. Ainsi, les agents hypnotiques (administrés par voie intraveineuse ou par voies respiratoires) induisent une perte de la conscience (15). Quant à l'inhibition de la douleur, elle s'obtient par des opioïdes i.e. morphine ou substances synthétiques qui en dérivent (16). Pour sa part, le blocage de la transmission neuromusculaire résulte de l'injection d'un myorelaxant (curare).

Cette classification des effets des agents anesthésiques est toutefois théorique car il est rare qu'un agent agisse exclusivement sur une seule composante (14, 15). C'est dans ce contexte qu'est né l'expression « l'art de l'anesthésie » (14, 17). Ainsi, si on se réfère au concept de la « profondeur de l'anesthésie », on sait qu'elle dépend des effets des deux agents - hypnotique et analgésique - à la fois, et de l'intensité du stimulus chirurgical. De fait, l'état d'hypnose très profond en l'absence d'analgésique n'empêche pas les réactions hémodynamiques (tachycardie et hypertension artérielle) qui sont des réponses du patient aux stimuli chirurgicaux

douloureux. Dû à la douleur, la dose d'hypnotique nécessaire pour maintenir l'inconscience peut atteindre le double de celle requise en présence d'analgésique (18). D'autre part, des doses élevées d'analgésiques ne garantissent pas à elles seules l'inconscience (17). Le juste dosage des deux drogues est donc nécessaire. L'anesthésie doit donc maintenir un équilibre entre les effets des médicaments administrés au patient et les conséquences douloureuses des stimuli chirurgicaux. L'anesthésie doit ultimement permettre à un patient de traverser une intervention douloureuse sans réveil per-opératoire, sans le souvenir explicite des événements (appelé aussi mémorisation), sans la perception consciente ou inconsciente de la douleur, sans fluctuations hémodynamiques, et finalement, sans mouvements involontaires pouvant perturber le travail du chirurgien.

2.1.1 Un peu d'histoire

Historiquement, des trois composantes de l'anesthésie, l'analgésie fut la première à voir le jour. Des pictogrammes de l'Égypte ancienne (2500 avant J.C.) montraient un chirurgien comprimant le nerf cubital en opérant la main d'un patient. Cette technique de bloquer la douleur fut décrite au 16^{ème} siècle par Ambroise Paré. Le terme anesthésie fut apporté par le savant grec Dioscorides (1^{er} siècle après J.C.) qui composait un remède analgésique à partir de feuilles de mandragore.

La perte de conscience est liée à la découverte de l'éther par le chimiste arabe Jabir ibn Hayyan au 8^{ème} siècle puis par l'alchimiste espagnol Raymond Lully au 13^{ème} siècle lequel était adepte des sciences arabes. Les effets de l'éther étaient bien connus quand les médecins américains William E. Clarke puis Crawford Williamson Long l'administrèrent dans une éponge avant d'extraire des dents en 1842. La première démonstration publique de l'anesthésie date du 16 octobre 1846 quand le dentiste William Thomas Green Morton anesthésia le patient du chirurgien John Collins Warren, qui devait subir une lésion au cou, à l'Hôpital Général de Massachusetts. L'histoire nous apprend que ce jour là, Morton arriva en retard parce qu'il avait attendu la fabrication d'un nouvel inhalateur d'éther (Fig. 1). Quelques minutes plus tard, il se retourna vers le chirurgien et prononça : « Monsieur, votre

patient est prêt ». À la fin de l'intervention, le chirurgien s'adressa à l'audience en disant : « Messieurs, ceci n'est pas une tromperie ».

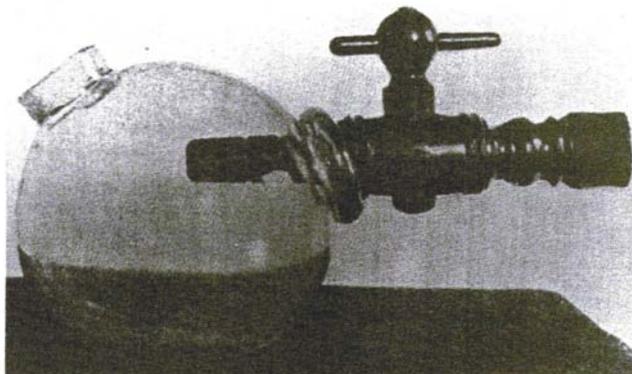


Figure 1: L'inhalateur d'éther utilisé par Morton en 1946 (3)

Quant au blocage neuromusculaire, il était connu en dehors de l'anesthésie. On racontait que les indiens d'Amérique enduisaient leurs flèches dans le curare pour paralyser leurs adversaires. En 1858, Le new yorkais Louis Albert Sayres injecta pour la première fois du curare à deux patients atteints de tétanos. C'est à Montréal que la première application de curare en anesthésie eut lieu le 23 janvier 1942. L'anesthésiste Harold Griffith de l'Hôpital Homéopathique de Montréal maîtrisait très bien l'intubation trachéale. Il était le mieux préparé contre les éventuelles complications. Avec son résident Enid Johnson, il anesthésia, intuba puis curarisa un patient pour une appendicectomie. La relaxation abdominale était bonne et la chirurgie se déroula sans complication. Ce fut une avancée considérable pour l'anesthésie et la chirurgie (3).

2.1.2 Le monitoring des trois composantes de l'anesthésie

L'utilisation des moniteurs d'anesthésie est routinière en clinique mais il n'existe pas de moniteur qui assure le suivi des trois composantes de l'anesthésie. Les meilleures variables pour mesurer la profondeur de l'anesthésie et l'analgésie sont encore à trouver mais des mesures indirectes permettent d'estimer ces deux composantes (16, 19-22).

Depuis une dizaine d'années, des moniteurs commerciaux reflétant l'état d'hypnose sont disponibles. Ils sont basés sur le traitement du signal EEG dont les caractéristiques varient avec les niveaux de l'anesthésie. Cette approche a fait l'objet d'une abondante littérature qui a abouti à la mise sur le marché du premier moniteur de la profondeur de l'anesthésie en 1996 (BISTM, Aspect Medical Systems, Newton, MA, É-U). Quelques années plus tard, un moniteur basé sur l'EEG suite à une stimulation auditive fut aussi disponible en clinique (AAITM, Danmeter, Odense, Danemark).

La communication avec un patient sous anesthésie générale étant impossible (16, 23), les recherches ont montré que les variations hémodynamiques (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle) sont associées à la perception de la douleur (21). Avec ces paramètres, on a pu créer un score objectif de la douleur (16, 23).

Quant à la mesure du blocage neuromusculaire, elle est possible en utilisant la mécanomyographie qui est le « *gold standard* » utilisé en recherche. On peut aussi se servir de la cinémyographie avec laquelle on peut mesurer la récupération de la motricité au niveau du pouce. Récemment, la phonomyographie a été appliquée à l'étude de plusieurs muscles et les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la mécanomyographie (24).

2.2 Monitoring et affichage

Historiquement, le monitoring débuta avec le médecin britannique Joseph Clover à la fin du 19^{ème} siècle qui développa l'habitude de surveiller le pouls du patient anesthésié au chloroforme. Ironiquement, cette pratique ne faisait pas l'unanimité et fut critiquée parce qu'elle détournait l'attention de la respiration. En 1902, le chirurgien américain Harvey Cushing introduit le monitoring systématique de la pression artérielle et du pouls après avoir importé d'Italie le manomètre de Riva-Rocci, le premier prototype de mesure de la pression systolique au mercure (1896) (3). Aujourd'hui, on peut observer et analyser plus de 30 paramètres

interconnectés (25). À titre d'exemple, le moniteur portable de la Fig. 2 (Lifeguard II, CASMED Inc., Branford, CT, É-U) peut mesurer 17 paramètres physiologiques de façon non-invasive.

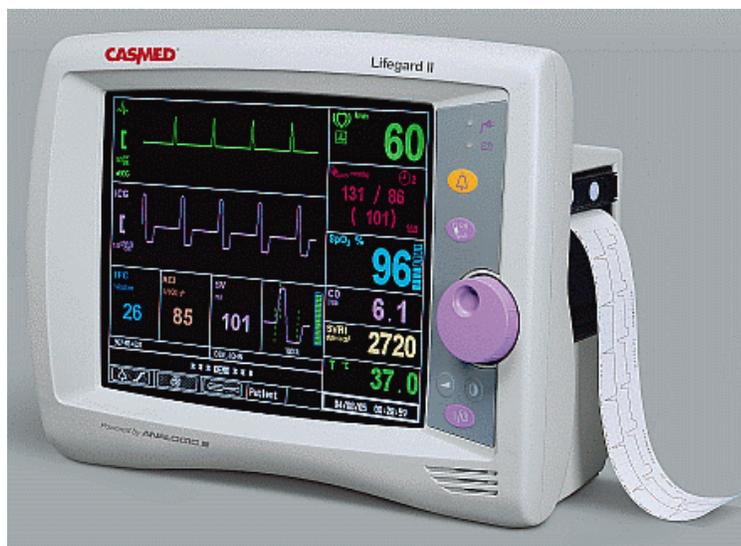


Figure 2 : Exemple de moniteur physiologique

L'anesthésiste doit exercer une grande attention afin de détecter les incidents critiques et d'intervenir rapidement mais la vigilance diminue avec le nombre croissant de tâches (26). La situation de l'anesthésiste est souvent comparée à celle d'un pilote d'avion (27). Les recherches avec ces derniers et avec des opérateurs de centrales nucléaires ont montré que la méthode d'affichage de l'information influence la qualité du monitoring (6, 25). Un système de monitoring efficace devrait augmenter la vigilance et réduire le temps entre la détection d'un incident critique et sa correction par l'anesthésiste (8).

Traditionnellement, les moniteurs physiologiques ont une entrée et une sortie qui est généralement la forme d'onde du paramètre mesuré et une valeur numérique qui y est associée. L'anesthésiste doit donc mentalement intégrer des informations venant de plusieurs sources avant de porter un jugement sur l'état du patient surtout en ce qui concerne la profondeur de l'anesthésie et de l'analgésie (8, 28, 29).

On distingue dans la littérature trois sortes d'interfaces graphiques : l'interface « configural », l'interface « écologique » et l'interface « à objets séparés ». L'interface configural associe plusieurs paramètres en une figure géométrique qui se déforme quand le paramètre change (Fig. 3A). L'interface écologique représente les paramètres et les relations entre eux. Par exemple, les cotés d'un rectangle représentent la fréquence respiratoire et le volume courant (Fig. 3B). L'interface à objets séparés montre chaque paramètre sur un élément graphique individuel, comme un histogramme. Les trois genres d'interfaces ont des configurations spécifiques pour représenter un état physiologique normal, sécuritaire ou cible et par le fait même, ils sont capables d'illustrer une déviation de l'état normal ou attendu (8, 30).

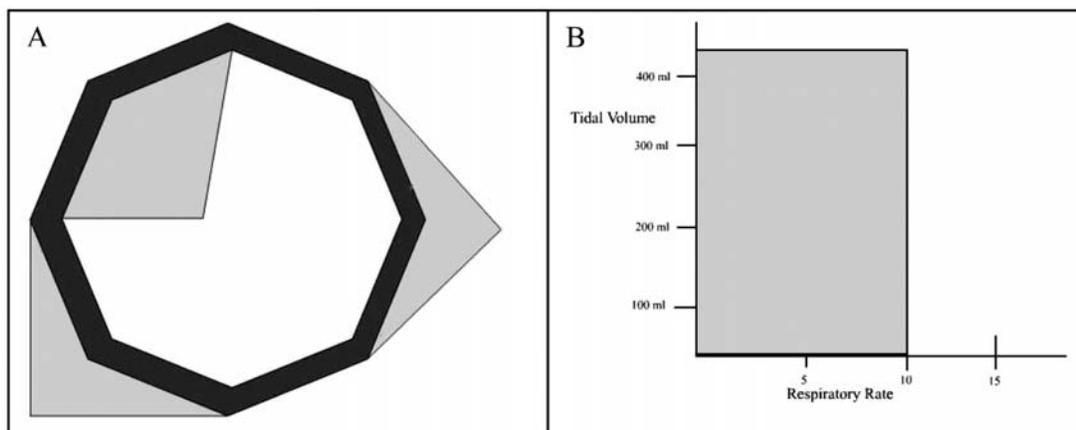


Figure 3 : Interface configural et écologique. A : L'interface configural associe des paramètres à une forme géométrique qui se déforme avec la déviation de la normale des paramètres. B : L'interface écologique représente les relations entre les paramètres (30)

Plusieurs études ont montré que les interfaces graphiques permettent une détection plus rapide d'incidents critiques en comparaison avec les interfaces numériques conventionnelles (6, 7, 25, 31, 32). Les interfaces graphiques n'ont pas encore pris leur place dans la routine clinique pour plusieurs considérations : ils tendent à être inutilement complexes, nécessite plus de temps d'apprentissage et plus d'attention de la part de l'équipe de l'anesthésie (8, 30). Les hypothèses selon lesquelles les interfaces graphiques améliorent la précision dans une décision clinique et diminuent la charge de travail de l'anesthésiste ne sont pas encore vérifiées.

2.3 La composante hypnotique de l'anesthésie

2.3.1 Les mécanismes de la perte de conscience

L'agent anesthésique hypnotique plonge le patient dans un sommeil profond. La perte de conscience se traduit par la disparition de la réponse verbale ou de l'exécution d'ordres simples (2). Notons qu'il s'agit d'un état d'hypnose purement physiologique. L'hypnose « psychique » qui dérive des enseignements d'Anton Mesmer, bien qu'utilisée par des médecins français et britanniques au 19^{ème} siècle pour alléger les douleurs chirurgicales, n'est plus véritablement considérée en médecine moderne (3). Les mécanismes de la perte de conscience sont complexes et encore peu connus (1, 15). Dès la fin des années 1940s, les avancées innovatrices de Moruzzi et Magoun, et celles de Jasper, ont révélé que le thalamus et la substance réticulée mésencéphalique jouent un rôle important dans la régulation du sommeil et des niveaux d'inconscience (1, 33). Le thalamus est considéré comme une sorte d'interrupteur de la conscience. À faible dose, les agents hypnotiques inhibent l'activité corticale et altèrent ainsi le contenu conscient de la pensée. La conscience n'est perdue que lorsque les doses sont suffisantes pour inhiber la réponse thalamique et que les signes d'éveil comme la réponse à une commande verbale et l'ouverture des yeux disparaissent complètement. Nous savons aujourd'hui que les agents hypnotiques appartiennent à des classes pharmacologiques et ont des cibles biochimiques variées. Il s'agit des systèmes de neurotransmission GABAergique, glutamatergique, cholinergique, sérotoninergique, adrénergique, ou encore de canaux potassiques et de systèmes de seconds messagers tel que les protéines G (15). Malgré cette diversité biochimique, les expériences récentes à l'aide de l'imagerie fonctionnelle et de l'EEG nous apprennent que le mécanisme final commun aboutissant à la perte de conscience implique essentiellement l'inhibition de la connectivité thalamo-corticale. En effet, la perte de conscience induite par les anesthésiques hypnotiques s'accompagne d'une diminution de l'activité de régions cérébrales spécifiques, parmi lesquelles on trouve le thalamus, le cortex cingulaire postérieur, le précuneus et certaines régions du cortex frontal et temporo-parietal (1, 15).

2.3.2 Le dosage de la profondeur de l'anesthésie

Il est important de s'assurer que la profondeur de l'anesthésie soit adéquate ce qui implique d'éviter les sous-dosages et les surdosages (15). En effet, un sous-dosage de l'agent hypnotique peut conduire à un événement fort indésirable : le réveil per-anesthésique accidentel, avec ou sans souvenir explicite, dont les conséquences sont multiples. Un tel incident peut se révéler extrêmement traumatisant pour le patient (15, 34) qui peut développer anxiété, irritabilité, insomnie, cauchemars récurrents, peur irraisonnée de mourir. Un tel état peut nécessiter une prise en charge psychologique. Au niveau physiologique, un tel réveil s'accompagne généralement des manifestations hémodynamiques de type tachycardie et hypertension artérielle, avec un accroissement du saignement au niveau du site chirurgical. Le patient pourrait éventuellement manifester son réveil par le mouvement, ce qui peut gêner le travail du chirurgien et entraîner des lésions accidentelles. D'autre part, l'excès de l'agent hypnotique (surdosage) peut retarder considérablement le réveil du patient à la fin de l'intervention (15, 34). À plus long terme, il a été démontré que des durées prolongées d'anesthésie profonde augmente le risque de mortalité un an après une chirurgie non-cardiaque (35).

2.3.3 Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie

Ce n'est que récemment que le réveil per-anesthésique fut considéré comme un problème majeur relié à l'anesthésie générale (1). Son incidence est toutefois estimée aux alentours de 0.1 à 0.18% chez les adultes et de 0.8% chez les enfants (1, 34). Traditionnellement, l'estimation de la profondeur de l'anesthésie s'établit par la surveillance clinique. En 1937, l'anesthésiste américain Arthur E. Guedel fut le premier à classifier les étapes de l'anesthésie à l'éther en fonction des différents signes cliniques : les caractéristiques de la ventilation, le diamètre pupillaire, la présence d'un réflexe ciliaire, l'activité des globes oculaires, et la présence d'un réflexe de déglutition (15). Aujourd'hui on ajoute à ceux là d'autres signes cliniques qui interviennent dans l'appréciation de la profondeur de l'anesthésie comme le tonus musculaire, la présence de mouvement plus ou moins orientés, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la présence de larmes, d'une sudation profuse, ou

la réponse à une commande verbale. Mais ces signes sont souvent imprécis : de nombreuses causes affectent la pression artérielle et la fréquence cardiaque, notamment le niveau d'analgésie et l'utilisation de bêta-bloquants.

Ce caractère peu fiable de l'estimation de la profondeur de l'anesthésie a conduit au développement de mesures plus spécifiques des effets pharmacodynamiques des agents hypnotiques sur le corps. La plupart des travaux de recherche sur la surveillance instrumentale de la profondeur de l'anesthésie est basée sur l'électroencéphalogramme.

2.3.3.1 L'électroencéphalogramme (EEG)

L'EEG a plus de 100 ans d'histoire. En 1875, le médecin britannique Richard Canton a noté une activité électrique sur la surface corticale exposée d'un animal (36). La première description systématique de l'EEG humain a été reportée en 1926 par l'allemand Hans Berger qui pouvait distinguer, à l'aide d'un galvanomètre quelque peu encombrant, des activités électriques variables d'un état physiologique à l'autre, comme le sommeil, l'éveil ou la crise d'épilepsie (37). Une dizaine d'année plus tard, Gibbs effectua une étude large sur l'effet de l'anesthésie sur l'EEG. Depuis, des avancées significatives ont été apportés à l'instrumentation qui permet la captation, l'amplification, l'échantillonnage, la filtration et l'analyse des signaux EEG.

Tous les potentiels bioélectriques observés sur la peau résultent de la circulation de courants ioniques dans les tissus du corps. L'EEG est un signal électrique résultant de la sommation de milliers de courants microscopiques des neurones corticaux et sous-corticaux électriquement actifs, et capté par des électrodes collées ou piquées à la surface du scalp. Un type de cellules corticales, les neurones pyramidaux, jouent un rôle essentiel dans la genèse de l'EEG. Ils sont caractérisés par une longue dendrite orientée parallèlement à celle du neurone voisin et perpendiculaire à la surface corticale. Ces dendrites reçoivent des milliers de connections synaptiques d'autres neurones, et les dendrites voisines ont tendance à recevoir des connections du même neurone présynaptique et à des endroits homologues sur la dendrite. La différence de potentiel entre une synapse excitatrice

et une autre inhibitrice crée des lignes de courants dans le milieu intra- et extracellulaire (Fig. 4). Quand une différence de potentiel membranaire survient à des endroits similaires et synchroniquement entre deux dendrites parallèles voisines, les lignes de courants s'additionnent dans le milieu extracellulaire pour donner un macro-courant détectable sur le scalp (36).

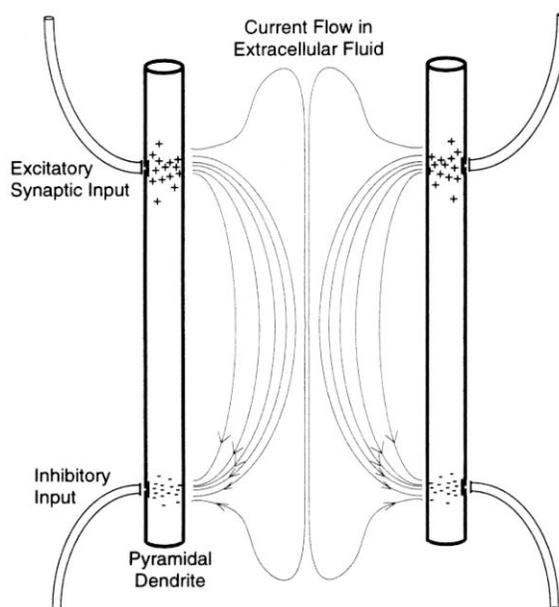


Figure 4: Formation de lignes de courants dans le milieu extra-cellulaire (36)

Dans de conditions normales, l'amplitude de l'EEG varie continuellement dans le temps. Dans leur ensemble, les neurones émettent chacun pour son propre compte et une forte désynchronisation est associée avec les fonctions corticales qui régissent le comportement humain conscient. C'est pourquoi le signal EEG a un aspect aléatoire contrairement au signal électrocardiographique (ECG). L'utilisation de l'EEG comme moyen de surveillance de l'anesthésie est basée sur le fait que les caractéristiques globales de ce signal se modifient parallèlement avec l'approfondissement de l'anesthésie (2, 36).

L'amplitude du signal EEG est de l'ordre de 5 à 10 μV chez une personne éveillée, soit 100 fois plus faible que l'ECG. L'amplitude augmente avec l'anesthésie jusqu'à plus de 50 μV (37). Quant à la fréquence, la transformée rapide

de Fourier (FFT), permet de décomposer en temps réel le signal EEG irrégulier et complexe en une série de fréquences comprise entre 0.5 et 30 Hz. Tel qu'illustré à la Fig. 5, ces fréquences sont divisées en quatre bandes: delta (0,5 à 4 Hz), thêta (4 à 8 Hz), alpha (8 à 13 Hz) et bêta (13 à 30 Hz). Chacune de ces bandes correspond à différents états physiologiques ou pathologiques du cortex cérébral. Ainsi, chez un sujet éveillé, alerte, avec les yeux ouverts, les rythmes rapides bêta prédominent. Les rythmes alpha correspondent à un état de réveil relaxé, avec les yeux fermés. Les ondes thêta sont présentes durant le sommeil chez l'adulte et l'enfant, et l'anesthésie légère (sédation). Quant à l'activité delta, elle apparaît durant l'anesthésie et le sommeil profond. La présence des ondes thêta et delta chez un sujet éveillé indique une anomalie (37, 38).

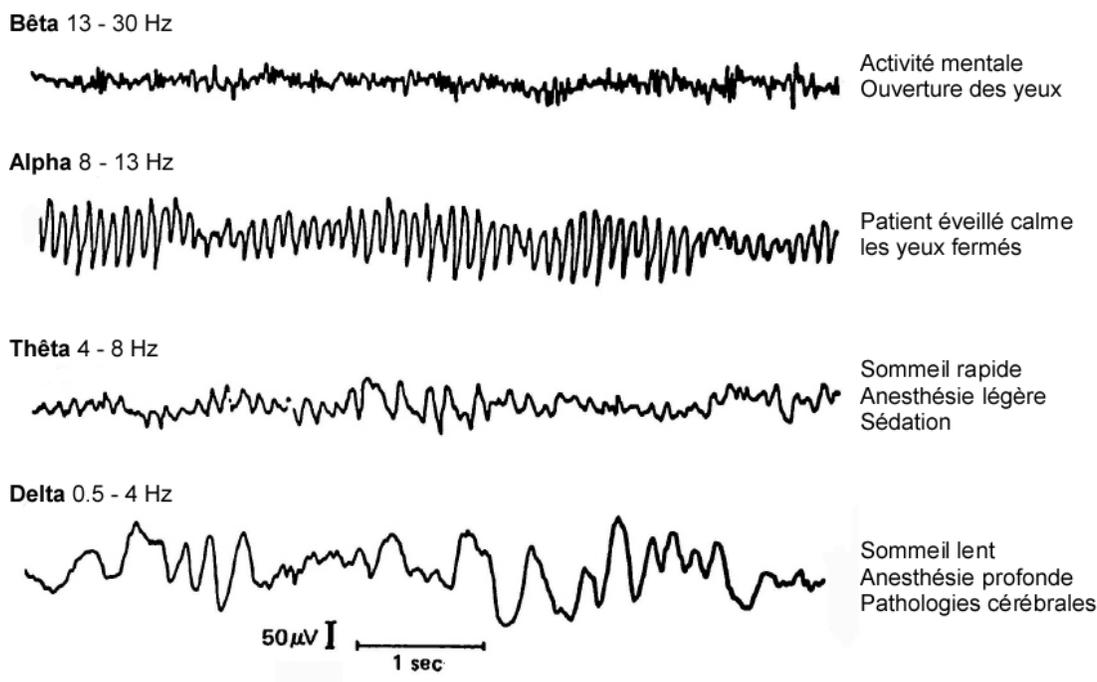


Figure 5: Les différentes bandes des fréquences du signal EEG et les états physiologiques et cliniques du sujet qui y correspondent (37, 38)

L'anesthésie générale provoque successivement une activation des fréquences rapides bêta, puis un ralentissement global du tracé avec augmentation de l'amplitude pour les stades d'anesthésie chirurgicale adéquate, et enfin un amortissement allant jusqu'au phénomène appelé « *burst suppression* » typique de

l'anesthésie profonde (2). Ce phénomène se caractérise par l'alternance d'activité de hautes fréquences et de grandes amplitudes (*burst*), et de tracé presque plat ou même isoélectrique (*suppression*) (Fig. 6). De plus fortes doses d'hypnotiques favorisent de plus longues durées de tracés plats (34, 36).

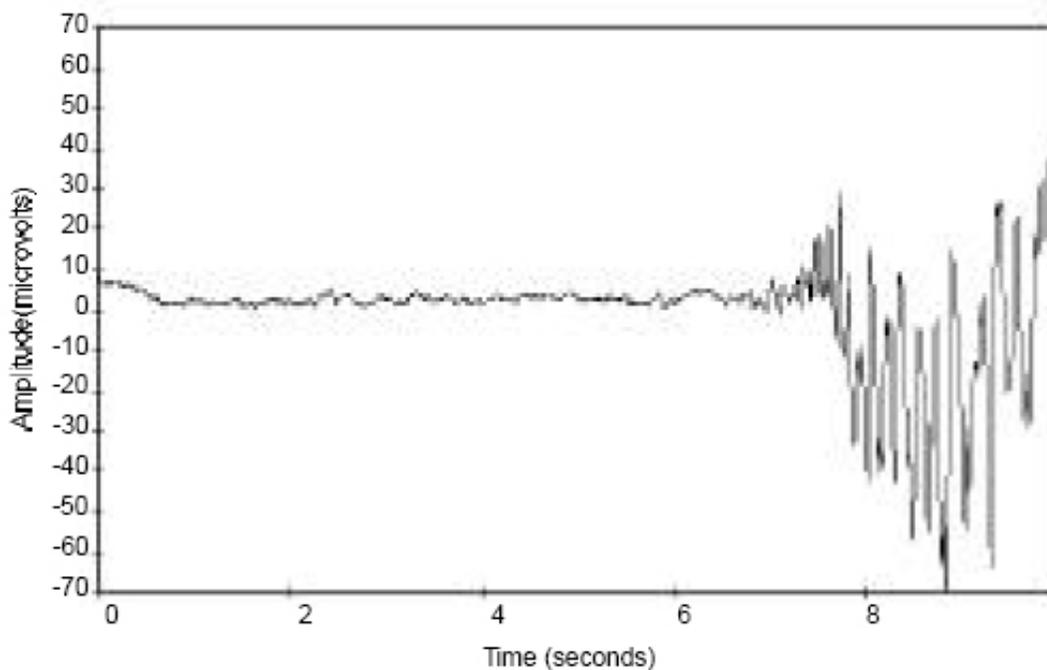


Figure 6: Illustration du « *burst suppression* » sur l'EEG : alternance de tracé presque plat et d'activité paroxysmale (39)

Due à la complexité du signal EEG, il est pratiquement impossible de distinguer avec précision les différents niveaux d'anesthésie par l'examen visuel du tracé, à l'œil nu. Une analyse automatique est indispensable afin d'extraire du tracé des paramètres numériques utilisables en clinique comme critères d'évaluation et de décision.

2.3.3.2 Traitement de l'EEG spontané en anesthésie

L'analyse de l'EEG commence d'abord par découper le signal en segments de quelques secondes désignés par « fenêtres d'échantillonnage » (« *epochs* » de l'anglais). Les trois principaux types de traitement appliqués à l'EEG et utilisés dans

le développement de moniteurs de la profondeur de l'anesthésie sont : l'analyse temporelle, l'analyse fréquentielle et plus récemment l'analyse de la prédictibilité qui produit des paramètres appelés *entropie* (spectrale ou approximative) et *complexité*, en se basant sur le concept de l'entropie de Shannon. Un moniteur qui implémente cette technique a récemment fait son apparition en clinique (M-Entropy module, GE Healthcare, Helsinki, Finlande) (2, 34).

Analyse temporelle

Elle permet d'évaluer la variabilité de l'amplitude du signal brut de l'EEG dans une fenêtre d'échantillonnage. Elle permet de calculer le rapport du « *burst suppression* » (BSR) où la suppression ou tracé plat isoélectrique est défini par une amplitude de moins de $\pm 5 \mu\text{V}$ pour une durée > 0.5 s. Le BSR est donc le rapport en pourcentage de la durée du tracé plat sur la durée de la fenêtre d'échantillonnage. Vu le caractère très variable (non-stationnaire) du BSR, ce dernier est moyenné sur une période de 60 s ou l'équivalent de 15 fenêtres d'échantillonnage (34, 36). En anesthésie, le BRS est considéré comme un paramètre d'alerte. Ses indications dépendent du contexte clinique mais une valeur différente de 0% indique un effet très important de l'agent hypnotique (38).

Analyse spectrale (FFT)

On utilise l'analyse spectrale en anesthésie car l'approfondissement de l'anesthésie évolue en parallèle avec le ralentissement de l'EEG. À partir de la FFT, plusieurs paramètres sont calculés :

- La puissance totale de spectre : elle correspond à la mesure de la puissance électrique du segment analysé, en μV^2 .
- La puissance relative de spectre : elle correspond à la fraction de la puissance totale mesurée, pour une fréquence ou un intervalle de fréquence donnée, par exemple une des bandes de fréquences bêta, alpha, thêta et delta définies précédemment. Ce paramètre est utile pour caractériser l'éveil, la sédation ou l'anesthésie en montrant la prévalence d'un type de fréquence par rapport aux autres (38).

- La fréquence de front de spectre ou « *Spectral Edge Frequency* » (SEF) : c'est la fréquence en-dessous de laquelle se trouve concentrée 95% de la puissance électrique totale du segment analysé. Sa valeur chez un patient éveillé est de 25 à 30 Hz. Elle ne présente pas de variation constante significative au cours de l'anesthésie ou de la sédation. En outre, la spécificité et la sensibilité faibles de ce paramètre en ont limité l'utilisation en comparaison avec la fréquence médiane de spectre ou la puissance relative lorsqu'il s'agit de juger du niveau de sédation ou d'anesthésie (38, 40).

- La fréquence médiane de spectre ou « *Median Frequency* » (MF) : c'est la fréquence en dessous de laquelle se trouve concentrée 50% de la puissance électrique totale du tracé EEG. Les valeurs normales de MF d'un patient éveillé sont de 12 et 15 Hz (fréquences bêta) avec ou sans prémédication pharmacologique. La valeur anesthésique doit être inférieure à 3 Hz (fréquences delta) chez un patient normal exempt de pathologie cérébrale intercurrente. Enfin, la valeur correspondant à une sédation se situerait autour de 7 Hz (fréquences thêta). Dans ce dernier cas, la valeur de la MF peut être soumise à de plus amples variations en fonction du niveau de conscience du patient. La variation de ce paramètre au cours des phases successives de l'anesthésie est directement et inversement corrélée à la puissance relative de la bande delta (1 Hz correspond approximativement à une puissance relative delta de 85–90 % alors que 3 Hz correspond à environ 65–70 %) (38, 40).

Analyse bispectrale

Les paramètres de l'analyse spectrale ne permettent pas de décrire avec précision les variations de la profondeur de l'anesthésie. Pour pallier à cette situation, l'analyse bispectrale permet, en utilisant le spectre de phase du signal, de mesurer la corrélation de phase entre les composantes fréquentielles d'amplitude du signal. La corrélation de phase (« *phase coupling* ») est un phénomène observé dans les systèmes non-linéaires et la majorité des systèmes biologiques montrent un comportement non-linéaire (41, 42). Ainsi, pour un signal composé de la somme de deux sinusoïdes de fréquences f_1 et f_2 et de phases aléatoires respectives θ_1 et θ_2 , la réponse d'un système non-linéaire à ce signal est tel que les fréquences et les phases des composantes du signal de sortie sont dépendantes en même temps de f_1 et f_2 , et

de θ_1 et θ_2 . On dit que les composantes de la réponse du système sont corrélées par les phases² (41).

En anesthésie, la corrélation de phase renseigne sur la synchronisation dans la genèse du signal EEG. Or, à l'état conscient, les neurones agissent indépendamment ce qui implique une forte désynchronisation des sources génératrices de l'EEG. Toutefois l'anesthésie a pour effet d'augmenter la synchronisation entre les composantes de l'EEG qui semble alors être généré par une source commune. Plus la synchronisation entre les sources de l'EEG est élevée, plus la corrélation de phase est forte (2, 36).

L'analyse bispectrale a été introduite dans les années 1960 pour étudier le mouvement des vagues océaniques, l'activité sismique, les changements de la pression atmosphérique, et pour d'autres applications militaires (37). Sa première application à l'EEG se situe entre 1969 et 1971 puis en 1986 on l'a utilisé pour identifier les aspects non-linéaires du signal (42). L'analyse bispectrale implique des calculs exhaustifs car on examine la relation entre deux fréquences f_1 et f_2 , et une troisième constituée de $f_1 + f_2$. La première étape de calcul consiste à calculer le bispectre d'un signal $x(t)$ divisé en en une série de fenêtres d'échantillonnage allant de $i = 1$ à L , comme suit :

$$B(f_1, f_2) = \left| \sum_{i=1}^L X_i(f_1) X_i(f_2) \bar{X}_i(f_1 + f_2) \right| \quad (2.1)$$

où $X_i(f_1)$ et $X_i(f_2)$ sont les transformées de Fourier de la fenêtre i , $\bar{X}_i(f_1 + f_2)$ est le conjugué de $X_i(f_1 + f_2)$ et $B(f_1, f_2)$ le bispectre. Il faut examiner un nombre élevé de fenêtres pour déterminer si les phases de chaque paire de composantes sont corrélées

² Soit un système non-linéaire $y(t) = x^2(t)$. Si un signal d'entrée est la somme de deux sinusoides de fréquences f_1 et f_2 et de phases aléatoires et indépendantes θ_1 et θ_2

$x(t) = \cos(f_1 t + \theta_1) + \cos(f_2 t + \theta_2)$, la sortie est

$$y(t) = 1 + \cos[(f_1 + f_2)t + (\theta_1 + \theta_2)] + \cos[(f_1 - f_2)t + (\theta_1 - \theta_2)] + \frac{1}{2} \cos 2f_1 t + 2\theta_1 + \frac{1}{2} \cos 2f_2 t + 2\theta_2$$

Les phases $(\theta_1 + \theta_2)$ et $(\theta_1 - \theta_2)$ sont dépendantes de θ_1 et θ_2 . On dit alors que les composantes du signal de sortie sont corrélées par les phases.

ou non. Ceci est accompli en faisant le calcul du produit de l'équation (2.1) pour chaque série de fenêtres. Si à chaque fréquence du triplet $(f_1, f_2, f_1 + f_2)$ la puissance est forte et si les phases sont alignées, le produit sera grand. Dans le cas contraire, la moyenne des triples produits de composantes qui ont des phases aléatoires sera faible et le bispectre tendra vers zéro. Ceci est illustré à la Fig. 7.

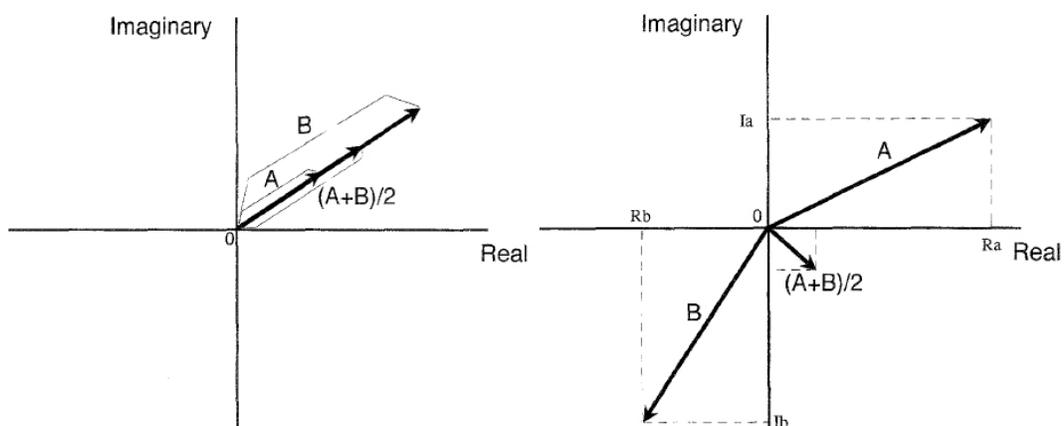


Figure 7: À gauche, la moyenne de deux vecteurs de même phase. À droite, la moyenne de deux vecteurs de même module mais de phases différentes. La somme d'une multitude de moyennes de vecteurs de phase différentes tendra vers zéro (41)

Le bispectre permet la détection de la corrélation de phase mais son amplitude est influencée non seulement par la corrélation de phase, mais aussi par l'amplitude du signal. Pour tenir compte de cet aspect, on calcule la bicohérence qui est le bispectre normalisé de 0 à 100%. À cette fin s'ajoute le calcul du triple produit réel, $TPR(f_1, f_2)$ à partir du spectre de puissance $P(f) = |X(f)|^2$

$$TPR(f_1, f_2) = \sum_{i=1}^L P_i(f_1) P_i(f_2) P_i(f_1 + f_2) \quad (2.2)$$

Le $TPR(f_1, f_2)$ est analogue au bispectre d'un signal où les phases des composantes sont nulles. Ceci est une mesure du degré maximal possible de corrélation de phase, si toutes les composantes de l'EEG ont exactement la même phase. La bicohérence est le rapport du bispectre sur la racine carrée du triple produit réel :

$$BIC(f_1, f_2) = 100 \times \frac{B(f_1, f_2)}{\sqrt{TPR(f_1, f_2)}} \quad (2.3)$$

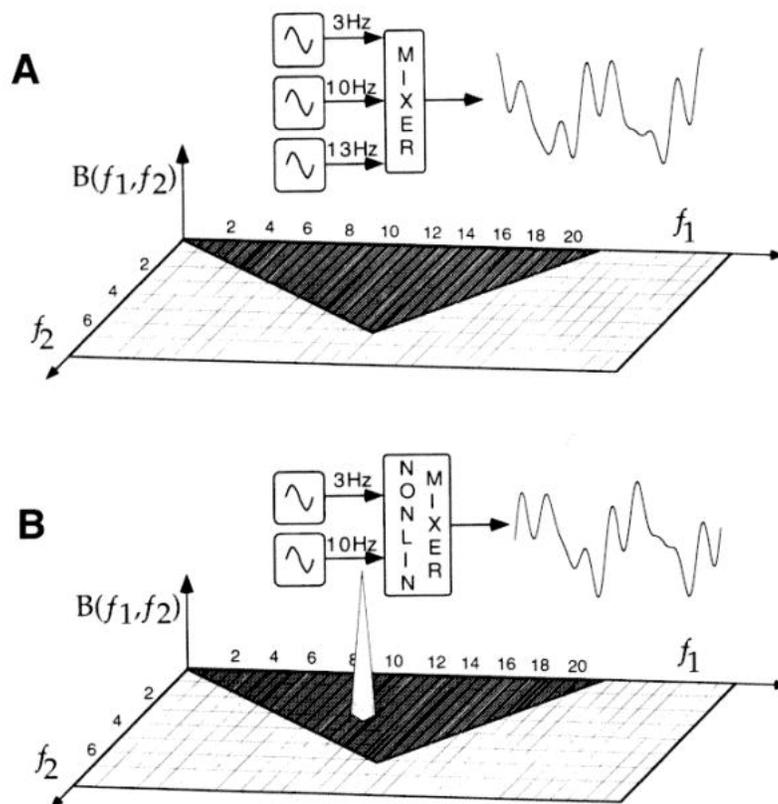


Figure 8 : Exemple de bispectre. A : bispectre nul car le signal produit par un système linéaire ne présente pas de corrélation de phase. B : une pointe d'énergie bispectrale résulte de la corrélation des phases des composantes de 3 et 10 Hz (36)

Le bispectre et le triple produit réel étant affectés par l'amplitude de la même façon, leur rapport est indépendant de l'amplitude. La $BIC(f_1, f_2)$ est une pure mesure du degré du couplage de phase. En absence de couplage de phase, comme le bispectre tend vers zéro, ainsi en est-il de la bicohérence. Par contre, si toutes les composantes de l'EEG ont leurs phases reliées entre elles, le bispectre sera égal à la racine carrée du triple produit réel, et la bicohérence sera 100% (41).

2.3.3.3 L'Indice Bispectral (BIS™)

Il s'agit du premier score de la profondeur de l'anesthésie dérivé de l'EEG et il a permis la commercialisation d'un moniteur BIS. Dans un tel moniteur, on intègre plusieurs paramètres de l'analyse spectrale, de l'analyse bispectrale et de l'analyse

temporelle du signal EEG pour produire un score compris entre 0 et 100. Un patient éveillé montrera un BIS supérieur à 90 alors qu'un score inférieur à 60 est associé à une très faible probabilité pour le patient de souvenir et de réponse à une stimulation douloureuse ou non durant une anesthésie générale.

L'algorithme qui permet le calcul du BIS fait l'objet d'un brevet, de telle sorte que les détails exacts de celui-ci ne sont pas accessibles librement. Nous savons toutefois que l'obtention d'un score BIS repose sur trois paramètres : le « *beta ratio* », le « *SynchFastSlow* » et le « *burst suppression ratio* » (Fig. 9). Le premier paramètre, découlant de l'analyse spectrale, est le log du rapport des puissances de deux bandes fréquentielles 30-47 et 11-20 Hz choisies empiriquement: $\log(P_{30-47 \text{ Hz}}/P_{11-20 \text{ Hz}})$. Le paramètre « *SynchFastSlow* » vient de l'analyse bispectrale: c'est le log du rapport de la somme des pointes bispectrales de la bande 0.5 à 47 Hz sur la somme des pointes bispectrales de la bande 40 à 47 Hz. Quant à l'analyse dans le domaine temporel, on utilise le « *burst suppression ratio* » qui détermine le pourcentage de tracé plat et presque plat. Un BSR entre 5 et 40% a peu d'influence sur la valeur du BIS. Pour un BSR>40%, le BIS est calculé comme suit : $\text{BIS}=44.1-(\text{BSR}/2.25)$. Un poids différent est attribué à chacun de ces trois paramètres afin d'obtenir le score BIS. Avec ces poids, le « *beta ratio* » prédomine au cours de l'anesthésie légère, le « *SynchFastSlow* » est déterminant durant la sédation et l'anesthésie chirurgicale adéquate et le « *burst suppression ratio* » domine durant l'anesthésie profonde (2, 34, 36, 42, 43).

L'obtention d'un score BIS à partir des ces trois paramètres fut empiriquement établie grâce à une base de donnée de près de 1500 tracés EEG, soit 5000 heures d'enregistrement. Ces données ont été recueillies prospectivement durant différents protocoles d'anesthésie, afin de corréler les paramètres de l'EEG avec l'évaluation clinique de la profondeur de l'anesthésie et la concentration des agents hypnotiques (36, 44). Le BIS a été validé grâce à une multitude d'essais cliniques randomisés dont les résultats ont permis d'instaurer l'échelle du score donnée à la Fig. 10, qui sert de guide pour les cliniciens.

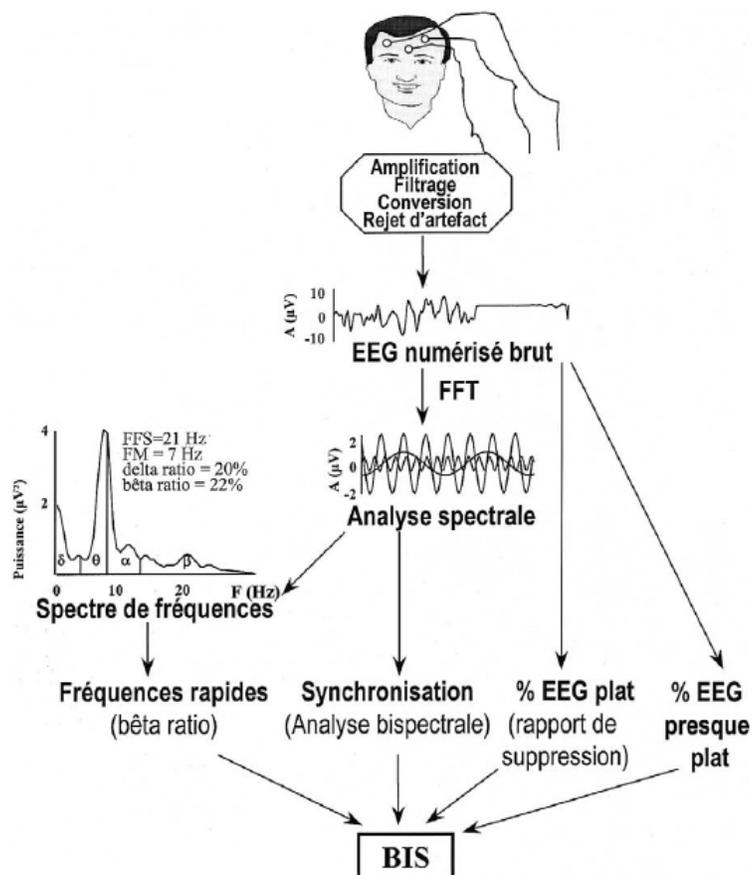


Figure 9: Cheminent des différents traitements de signaux implémentés dans la technologie du moniteur BIS (2)

Jusqu'à maintenant, on ne dispose pas de « *gold standard* » pour la mesure de la profondeur de l'anesthésie (22, 34). On pourrait utiliser le taux de métabolisme du glucose dans le cerveau, mesuré par tomographie à émission de positrons (TEP) car le glucose est le seul carburant des neurones (45) mais ceci n'est pas praticable au bloc opératoire. Toutefois il est à noter que les premières études de validation du BIS ont montré une corrélation du BIS avec l'activité métabolique cérébrale. Le BIS diminuerait linéairement avec la réduction du taux de métabolisme du glucose dans le cerveau (45, 46).

Le BIS est aujourd'hui le moniteur de la profondeur de l'anesthésie qui est le plus utilisé en clinique (15, 34, 43) et le plus évalué en recherche. Une récente revue de 20 études conclut que le BIS améliore l'administration d'anesthésiques et facilite la récupération postopératoire en réduisant les doses d'hypnotiques nécessaire et

permettant une extubation plus rapide au réveil. En outre il réduit significativement l'incidence de mémorisation (le souvenir explicite) chez les patients à risque de réveil per-opératoire (47).

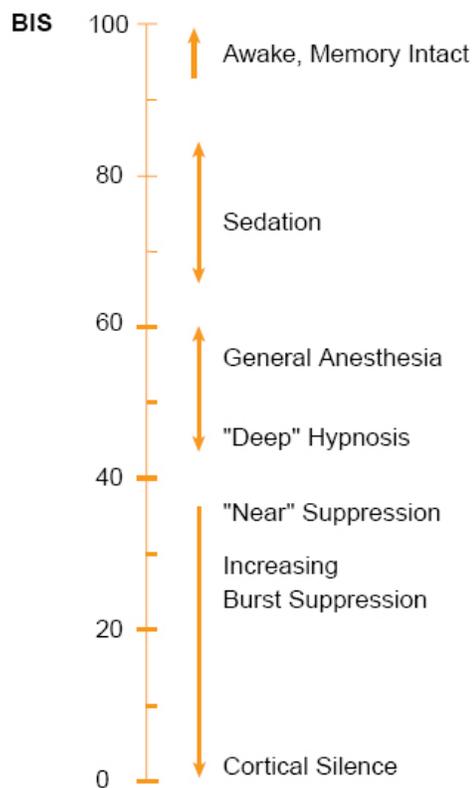


Figure 10 : L'échelle du score du BIS de 0 (isoélectricité) à 100 (éveil) (43)

BIS et les indices de fiabilité EMG et SQI

Le signal EEG capté par les électrodes frontales du BIS peut être contaminé par des artéfacts provenant du patient lui-même ou de sources extérieures. La principale source parasite du signal EEG est l'activité musculaire du patient dont la fréquence varie de 30 à 300 Hz. Les signaux électromyographiques (EMG), qui sont présents à l'état d'éveil, peuvent persister durant l'anesthésie à cause de mouvements réflexes involontaires, de faibles contractions des muscles frontaux ou lors de frissons (48). La récupération de l'activité musculaire après la disparition de l'effet du curare contribue significativement à la contamination de l'EEG (49). Quant aux interférences causées par des sources extérieures, elles proviennent des outils chirurgicaux, des bistouris électriques, des couvertures chauffantes, des pompes de

circulations extracorporelles, des pacemakers cardiaques, des rasoirs et autres (49). Les signaux EMG et les outils externes (sauf les bistouris électriques) produisent des interférences aux fréquences de 70 à 110 Hz qui sont voisines de celles de l'EEG d'éveil. Ceci peut entraîner une augmentation du BIS qui pourrait être incorrectement interprété comme un allègement de l'anesthésie. Pour prévenir ceci, le moniteur du BIS détecte et quantifie ces artéfacts et affiche en continu cette information sous forme d'un histogramme appelé « EMG ». Il faut préciser que la variable « EMG » reflète uniquement la puissance totale (de 30 à 80 dB) dans cette gamme de fréquence mais ne peut distinguer si la source de ces interférences est de nature physiologique ou non (48).

Quand aux bistouris électriques, notamment ceux de type monopolaire, ils entraînent une dégradation importante du signal EEG pouvant même rendre le calcul du BIS impossible au moment de la cautérisation. Pour tenir compte de ceci, l'algorithme de BIS fournit la variable SQI (« Signal Quality Index ») qui donne le pourcentage des fenêtres d'échantillonnages « de bonne qualité » qui ont servi au calcul du BIS, par rapport aux 60 dernières fenêtres. La valeur du BIS n'est pas calculée quand le SQI est inférieur à 15%. Les indices EMG et SQI³ renseignent sur la fiabilité de la valeur du BIS. Ils doivent être examinés par l'anesthésiste pour porter un jugement clinique relatif et avant toute décision relative à la profondeur de l'anesthésie (50).

2.4 Les agents hypnotiques

L'altération de l'état de conscience est obtenue à l'aide d'agents anesthésiques dits hypnotiques (autrefois appelés soporifiques) pour ainsi les différencier des agents analgésiques. On distingue deux classes : les gaz ou volatils administrés par voies pulmonaires et les hypnotiques intraveineux injectés dans une veine.

³ Les formules exactes des indices EMG et SQI, comme celles du BIS, font l'objet d'un brevet et ne sont pas encore divulguées.

2.4.1 Les hypnotiques volatils

Administrés par voies respiratoires, ce sont des anesthésiques volatils halogénés (AVH). Ces volatils sont liquide à la température ambiante mais ils s'évaporent très facilement, ce qui permet leur administration par voies respiratoires. Les premiers volatils anesthésiques utilisés sont l'éther (diéthyl éther) et l'oxyde nitreux (protoxyde d'azote ou gaz hilarant) (3). Les volatils modernes sont de la famille des éthers à l'exception de l'halothane, un alcane fluoré (51). Ce dernier est resté le chef de file depuis sa commercialisation dans les années 1950s jusqu'aux années 1980s. Il est maintenant remplacé par une gamme d'agents dont les propriétés permettent notamment une meilleure stabilité cardiovasculaire et moins de toxicité hépatique. Les volatils halogénés les plus courants aujourd'hui sont l'enflurane, l'isoflurane, le sevoflurane et le desflurane (52).

Les critères requis dans la synthèse d'hypnotiques volatils sont la volatilité (un maximum de quatre atomes de carbone); l'inflammabilité (la limitation du nombre d'atomes d'hydrogène); la stabilité dans l'organisme (pas de métabolisme) et dans la chaux sodée et une faible solubilité dans le sang; et finalement la fabrication en grande quantité et à faible coût (52).

2.4.2 Les hypnotiques intraveineux

Quelques décennies après la publication de l'anesthésie à l'éther, le français Pierre-Cyprien Oré injecta par voie intraveineuse en 1872 de l'hydrate de chloral, utilisé contre les insomnies, pour induire l'inconscience. Cet acte fut possible après l'invention de l'aiguille creuse par l'irlandais Francis Rynd en 1845 et de la seringue par Charles Gabriel Pravaz en 1853. L'hypnotique intraveineux idéal agit rapidement mais sur une courte durée afin d'empêcher son accumulation dans l'organisme et permettre d'atteindre le contrôle désiré (53). Les hypnotiques intraveineux appartiennent à plusieurs classes de médicaments. On distingue les barbituriques (dérivés de l'acide barbiturique), l'étomidate, et le propofol. Le plus célèbre est le thiopental qui est connu depuis les années 1920 mais il n'est utilisé aujourd'hui que pour l'induction de l'anesthésie. L'injection continue de barbituriques pour le

maintien de l'anesthésie est associée à un réveil retardé du patient dû à l'élimination lente du médicament. Outre le problème de la douleur au site de l'injection, commun aux trois hypnotiques, les barbituriques peuvent causer d'importantes dépressions cardiovasculaires. L'éthomidate est l'hypnotique qui assure la meilleure stabilité hémodynamique mais il est contre-indiqué pour le maintien continu de l'anesthésie car il inhibe la stéroïdogénèse surrénale, importante pour la régulation physiologique. Parmi ces divers hypnotiques, le propofol, commercialisé à la fin des années 1980s, a rapidement supplanté les autres grâce à son profil pharmacologique unique: un début d'action et une élimination rapide. Sécuritaire, il est très souvent utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie (54).

L'utilisation des hypnotiques intraveineux s'avère plus bénéfique pour les patients et aussi pour le personnel de la salle d'opération qui est exposé continuellement à des faibles concentrations de vapeur anesthésique. La toxicité hépatique et rénale des volatils a été souvent démontrée (55). L'induction par intraveineuse est préférée chez les adultes parce qu'elle est plus rapide et à cause de la claustrophobie associée au masque gazeux. Les enfants préfèrent toutefois l'induction au volatil par peur de l'aiguille (53). Les hypnotiques intraveineux, particulièrement le propofol, viennent rejoindre les deux autres catégories des agents anesthésiques : les analgésiques et les myorelaxants, administrés uniquement par voie intraveineuse. La combinaison des trois drogues, une pour chaque composante de l'anesthésie, est connue sous le nom d'anesthésie totalement intraveineuse (TIVA).

2.5 Le propofol

C'est l'agent hypnotique le plus utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie. À de faibles doses qui ne provoquent pas la perte de conscience, le propofol est un sédatif utilisé aux unités des soins intensifs. À des doses encore plus faibles, le propofol est un anxiolytique qui peut calmer les patients durant une anesthésie régionale.

Le propofol (1% 2,6-diisopropylphenol, Fig.11) est très peu soluble dans l'eau. Il est dissout dans un solvant : 10% d'huile de soya, 1.2 % de phospholipide d'œuf et 2.25% de glycérol. À cela s'ajoute 0.005% d'édétate disodique ayant pour rôle de retarder la prolifération bactérienne et fongique. Le propofol est très lipophile. Il pénètre facilement dans le système nerveux central et les autres tissus ce qui explique la rapidité de son action. La dose requise pour l'induction de l'anesthésie chez l'adulte est normalement comprise entre 2 and 2.5 mg/kg et produit une perte de conscience en moins de 30 s. Les personnes âgées pourraient nécessiter des doses plus réduites. Le peu d'accumulation du propofol requiert une perfusion continue pour le maintien de l'anesthésie à une dose approximative de 6 à 12 mg/kg/h. Des bolus intermittents de 20 à 50 mg peuvent être injectés aussi à cette fin, quoique déconseillés (56).

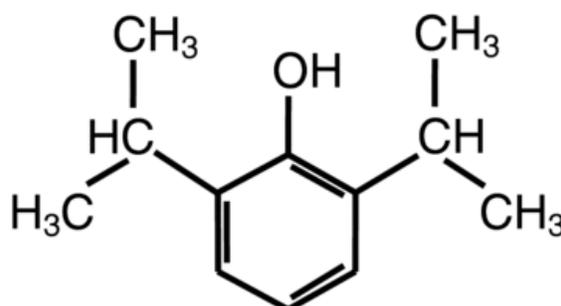


Figure 11: Structure chimique du propofol (56)

2.5.1 Profil pharmacodynamique

La pharmacodynamie explique les effets d'un médicament sur l'organisme (14). Le propofol est un sédatif-hypnotique avec des propriétés amnésiques et anxiolytiques et dont la relation dose-effet est bien établie et prévisible (33). Le propofol active les récepteurs gamma-aminobutyriques et inhibe les récepteurs glutamates. Il a des effets déprimeurs sur le système nerveux central : il réduit l'activité dans le thalamus, le cuneus, et les cortex orbitofrontaux, tel que observé par tomographie à émission de positrons (33). Le propofol réduit le débit sanguin cérébral, le métabolisme cérébral et la pression intracrânienne. Il a des

caractéristiques antioxydantes similaires à celle de la vitamine E et sa composition lipidique aide contre les inflammations. Il a peu d'effets analgésiques (56).

Le propofol a démontré une faible toxicité et une faible incidence de nausées et de vomissements postopératoires (57). Son effet contraire est principalement une dépression cardiorespiratoire à des doses élevées (56).

2.5.2 Profil pharmacocinétique

Si la pharmacodynamie répond à la question : « que fait le médicament à l'organisme ? », la pharmacocinétique, elle, répond à la question inverse : « que fait l'organisme au médicament ? » (14). On s'intéresse à la vitesse de métabolisme, la distribution et l'élimination de l'agent. Le métabolisme du propofol (10 fois plus rapide que celui du thiopental) est essentiellement hépatique mais sa clairance (30-60 ml/kg/min) dépasse le débit sanguin hépatique. Il est aussi métabolisé dans des sites extra-hépatiques surtout les poumons, les muscles et le tissu adipeux (54). Moins de 0.3% d'une dose est évacuée inchangée par les reins (58). Tous les métabolites du propofol sont inactifs et sont éliminés au niveau des urines. En cas de défaillance rénale, les métabolites s'accumulent dans le sang mais ne présentent pas d'effet clinique puisque le temps de réveil reste inchangé (57). Malgré sa longue demi-vie éliminatoire (0.5-1.5 h), la vitesse de récupération des effets du propofol est rapide due à sa redistribution du cerveau vers les muscles et le tissu adipeux (54, 58, 59). Plus importante que la demi-vie éliminatoire est la demi-vie contextuelle qui décrit la récupération des effets d'un médicament après différentes durées de perfusion. C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un agent diminue de moitié à partir de l'arrêt de l'administration. La demi-vie contextuelle du propofol est < 25 min pour une durée de perfusion de 3 h (54). Elle augmente de peu jusqu'à 40 min pour une durée de 8 h (58) et 60 min pour plus de 10 h d'administration (57). Peu de différences pharmacocinétiques sont observées due au sexe (56). Par contre, les patients de plus de 60 ans démontrent une plus faible clairance que les jeunes adultes (58).

La pharmacocinétique du propofol est représentée par un modèle à trois compartiments auxquels est ajouté un compartiment du site d'action (Fig. 12).

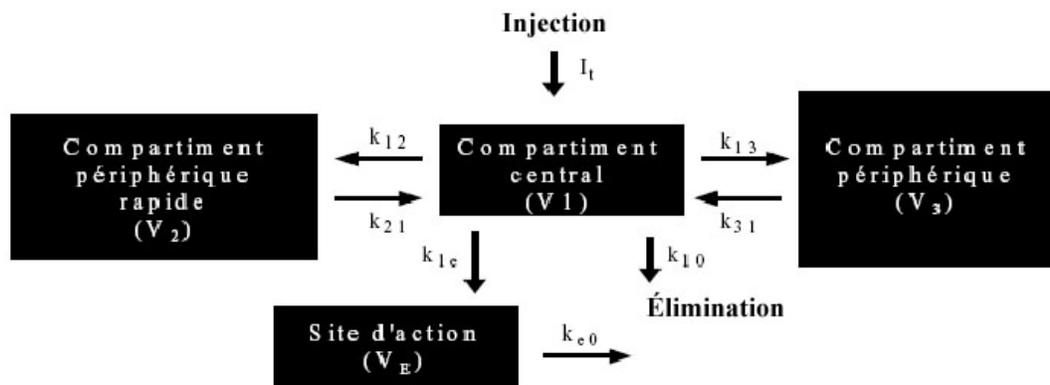


Figure 12: Modèle pharmacocinétique à trois compartiments auxquels s'ajoute le site d'action (57)

L'agent est administré dans le compartiment central qui symbolise le plasma et le système circulatoire. Un des deux compartiments périphériques représente les organes richement vascularisés comme le foie, les reins et les muscles, où la redistribution se fait rapidement. L'autre compartiment périphérique représente les autres tissus, les os, le tissu adipeux et la peau (60). Le propofol agit sur le système nerveux central et non pas sur le plasma, d'où l'ajout du compartiment site d'action. Il y a un délai entre la concentration maximale du médicament dans le plasma et l'effet sur le cerveau (14).

2.6 L'administration de propofol

Durant une anesthésie générale, on se sert d'une pompe de perfusion. Trois moyens existent pour contrôler le dosage du médicament. Deux de ces trois sont communément utilisés dans la routine clinique, le troisième fait l'objet de recherches.

2.6.1 Le contrôle manuel

L'anesthésiste entre manuellement la dose choisie sur la pompe d'injection. Cette dose peut varier en moyenne de 6 à 12 mg/kg/h ou 100 à 200 µg/kg/min, ou plus. On entre aussi le poids du patient et la concentration du propofol (en général 10 mg/ml) pour convertir la dose en débit en ml/h. L'anesthésiste change continuellement les doses en fonction de l'état du patient. Pour cela il/elle peut être guidé(e) par un moniteur de la profondeur de l'anesthésie, comme le BIS, ou par les signes vitaux du patient.

2.6.2 Le « *Target Control Infusion* » (TCI)

C'est une méthode d'administration d'agents anesthésiques qui émergea en Allemagne au début des 1980s (61). Le TCI implique un programme informatique qui décrit le modèle pharmacocinétique du médicament, relié à une pompe de perfusion. Le modèle pharmacocinétique est basé sur la moyenne de la population. L'hypothèse derrière le TCI est que les conditions optimales de l'anesthésie sont atteintes si la concentration de l'agent est maintenue constante dans le site d'action (cerveau) (62). La concentration du propofol dans le cerveau est directement proportionnelle à celle dans le sang, le compartiment central du modèle (60). Le TCI demande donc à l'anesthésiste de choisir la concentration cible du compartiment central (par exemple 3 µg/ml) et les données du patients (âge, poids, sexe) et le programme calculera les doses d'injection suivant le modèle pharmacocinétique pour atteindre cette cible. L'anesthésiste peut en tout temps changer la valeur de la cible selon les signes cliniques du patient.

Le premier appareil TCI commercialisé en 1996 pour l'administration du propofol est le DriprifusorTM (Zeneca Pharmaceuticals, Macclesfield, R-U) (63). La méthode TCI a suscité un certain intérêt en Europe où l'utilisation de l'anesthésie totalement intraveineuse est populaire. Cette méthode pourrait offrir un outil supplémentaire à l'anesthésiste pour un meilleur dosage des agents anesthésiques, mais elle semble plus utile pour les analgésiques (surtout le rémifentanyl) que pour le propofol (64). Aujourd'hui, suite à une revue systématique, on n'a pu émettre de

recommandations claires sur les avantages du TCI par rapport au contrôle manuel du propofol en ce qui concerne la qualité de l'anesthésie, les effets secondaires et les coûts du propofol (65).

2.6.3 Du TCI à la boucle fermée

Un des points faibles du TCI est que le modèle pharmacocinétique basé sur une moyenne de la population pourrait s'avérer imprécis pour un individu donné à cause de la variabilité interindividuelle intrinsèque aux systèmes physiologiques. De même qu'il pourrait avoir des différences significatives dans la relation entre la concentration du médicament et l'effet (pharmacodynamie) sur les individus (27, 60). Le TCI n'est pas une méthode automatique d'administration d'agents anesthésiques. Il ne reçoit aucun rétrocontrôle du patient sur lequel est basé un calcul de dose (10).

2.7 L'anesthésie en boucle fermée

2.7.1 Les composantes d'un système en boucle fermée

Quand l'anesthésiste change manuellement la dose de médicament ou la concentration désirée dans le site d'action (TCI), on parle d'un système en boucle ouverte. En boucle fermée, la dose est contrôlée à intervalle déterminé par un programme informatique en se basant sur une variable d'entrée mesurée sur le patient, qui doit être maintenue constante. L'anesthésiste n'a qu'à choisir la valeur cible de la variable d'entrée (10, 20). La quantité perfusée de l'agent est ainsi adaptée aux besoins spécifique de chaque patient à chaque instant ce qui permet de s'affranchir de la variabilité inter- ou intra-individuelle (66). Pour réaliser un système d'administration de médicaments en boucle fermée (20, 66-68), cinq composantes sont nécessaires (Fig.13) :

1. Un système sous-contrôle : c'est le patient qui reçoit le médicament.
2. Une variable de contrôle qui mesure l'effet du médicament.
3. Une valeur cible de la variable de contrôle, choisie par l'utilisateur.
4. Un actionneur qui est dans ce cas une pompe pour injecter le médicament.

5. Un algorithme contrôlant l'actionneur dont le rôle est de rapprocher le plus possible la valeur de la variable de contrôle à la valeur cible.

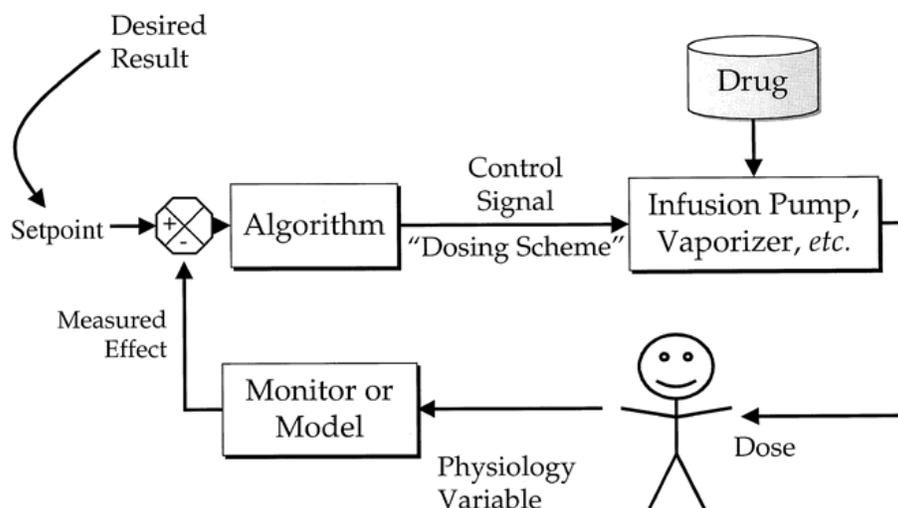


Figure 13 : Les composants d'un système d'administration de médicament en boucle fermée (27).

La variable de contrôle

L'efficacité d'un système en boucle fermée dépend non seulement sur l'algorithme mais aussi de la variable de contrôle. Cette dernière doit refléter la relation dose-effet du médicament, l'observation clinique de l'anesthésiste, être mesurée d'une façon fiable, en continu et sans délais. Les variables de contrôle peuvent être directes si l'effet du médicament est mesuré directement (comme la pression artérielle, la relaxation musculaire, les paramètres de ventilation, le taux de glycémie), ou indirectes si les mesures directes n'existent pas comme dans le cas de la profondeur de l'anesthésie et l'analgésie (20). La pression artérielle est considérée une variable indirecte si elle est utilisée pour contrôler l'injection d'un analgésique mais directe dans le cas d'un vasodilatateur.

La valeur cible

La valeur cible de la variable de contrôle est choisie par l'anesthésiste et va être atteinte le plus fidèlement possible durant le maintien de l'anesthésie. Deux types de cible existent. Elles peuvent être basées sur la moyenne de la population (comme un BIS à 45 ou 50) ou bien basées sur des mesures individuelles prises juste

avant ou au début du contrôle automatique (comme la pression artérielle). La valeur cible peut être changée au cours de l'anesthésie au besoin (20).

L'algorithme de contrôle

Il se divise en trois catégories. Le régulateur proportionnel-intégral-différentiel (PID), un classique en génie électrique, a été appliqué en anesthésie. Il a démontré son efficacité avec les variables directes comme les paramètres de ventilation (69, 70). En ce qui concerne l'administration d'agents anesthésiques, le PID a été employé dans le contrôle d'un vaporisateur d'isoflurane (71) et de pompe de perfusion de propofol (22, 72, 73). Dans le dernier cas, les pompes de perfusion étaient munies de la technologie TCI. Le PID servait alors à changer automatiquement la concentration désirée dans le site d'action et non pas la dose directement. Cette dernière est déterminée par le modèle pharmacocinétique installé dans le système TCI.

Le régulateur basé sur un modèle pharmacologique est une alternative. Dans ce cas, le devenir de l'agent et son effet sur l'organisme sont représentés dans un modèle pharmacocinétique-dynamique. Les modèles utilisés dans les systèmes TCI ont servi d'algorithme de contrôle pour les systèmes en boucles fermés (74, 75). Ils peuvent extraire plus d'information du signal de rétrocontrôle (la variable de contrôle) pour « adapter » individuellement le modèle (67, 68), ou être combiné à un régulateur proportionnel-différentiel (11, 76).

La troisième catégorie concerne l'intelligence artificielle qui regroupe les systèmes experts, les algorithmes à logique floue et les réseaux de neurones. Les systèmes experts encodent des connaissances et les directives d'usage de ces connaissances en une série de règles. La probabilité bayésienne ($P(H/E) = \frac{P(H)P(E/H)}{P(E)}$) et l'inférence bayésienne (*si E alors H*) y sont souvent employées (10). Les systèmes experts sont présents dans la recherche en anesthésie afin d'assister les anesthésistes dans le monitoring de signes vitaux (77-80) et la concentration des agents volatils (81). Ils ont permis le contrôle des paramètres de la ventilation en boucle fermée (82, 83). La logique floue a été intégrée dans les

algorithmes de systèmes experts et a permis la réalisation de contrôle en boucle fermée de la ventilation mécanique (84), pour la régulation de la glycémie (85) et de la pression artérielle (86-88) et pour le blocage neuromusculaire (89, 90). Des modèles pour le contrôle de la profondeur de l'anesthésie en utilisant la logique floue et les réseaux de neurone ont été proposés (91-93). Les réseaux de neurones ont été récemment employés dans le contrôle de la pression artérielle (87, 94) et l'analgésie et la sédation aux unités des soins intensifs (95).

2.7.2 L'administration d'anesthésiques en boucle fermée

Les hypnotiques

Bien que la recherche clinique sur l'administration de médicaments en boucle fermée a pris de l'essor vers la fin des années 1980s, les premières applications de boucles fermées en anesthésie remonte aux années 1950s quand Mayo et al. (12) et Kiersey et al. (13) ont administré respectivement de l'éther et du thiopental en se basant sur l'EEG. Les paramètres fournis par l'analyse quantitative de l'EEG ont servi de variable de contrôle pour l'administration de méthohexital (74) et de propofol (75). Le BIS est la variable de contrôle la plus utilisée dans l'administration d'agents hypnotiques (26). La faisabilité d'un contrôle de perfusion de propofol guidée par le BIS a été démontrée dans de nombreuses études (22, 67, 68, 72, 73, 76, 96, 97). La performance de systèmes d'administration de propofol avec le BIS a dépassé celle du contrôle manuel (19) et d'un système TCI (11). Un cas d'anesthésie en boucle fermée au propofol et BIS a été reporté chez un enfant (98). L'administration de l'agent volatil isoflurane en boucle fermée basée sur le BIS a été possible (99) et a montré une meilleure performance que le contrôle manuel (71). Peu de recherche sur les boucles fermées avec d'autres moniteurs de l'état d'hypnose que le BIS sont publiées. Un indice dérivé les potentiels évoqués auditifs (PEA) a servi de variable de contrôle pour un système d'injection de propofol (100). La possibilité d'utiliser les potentiels évoqués somatosensoriels a été prouvée dans un système testé sur des rats (60).

Les analgésiques

L'application des boucles fermées pour le contrôle des analgésiques est confrontée par le manque de moyens de mesure de la douleur per-opératoire. Toutefois, la pression artérielle a été utilisée comme variable de contrôle pour l'administration d'alfentanil (101, 102) et l'injection de rémifentanil a été fait grâce à un score de douleur basé sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque (16, 23).

Les myorelaxants

L'administration de bloquants neuromusculaires en boucle fermée a été décrite pour les agents à action rapide comme le pancuronium (89), l'atracurium (103), le vecuronium (103), le mivacurium (103-105) et le rocuronium (90, 103, 106-108).

2.7.3 Évaluation des systèmes en boucle fermée

L'évaluation de la performance du contrôle en boucle fermée commence par calculer la différence entre la variable de contrôle mesurée et sa valeur cible. Varvel et al. ont proposé en 1992 des indices de performance pour l'évaluation des perfusions contrôlées par ordinateur (109). Il s'agissait dans le temps des systèmes TCI. Ces indices ont été utilisés pour la première fois en 1996 pour l'évaluation d'un système en boucle fermé pour l'injection de myorelaxants (103). De nombreuses études les ont employés par la suite pour évaluer les systèmes de contrôle d'hypnotiques guidé par le BIS (11, 19, 22, 68, 71-73, 96) et d'analgésiques basé sur la pression artérielle (16, 23, 101, 102).

On analyse pour un patient donné les N mesures en calculant d'abord l'erreur de performance EP_i puis les indices comme suit :

$$EP_i = \frac{BIS - Cible}{Cible} \times 100, \quad i = 1, \dots, N \quad (2.4)$$

La médiane de l'erreur de performance :

$$MDPE = \text{Médiane} \{EP_i, i = 1, \dots, N\} \quad (2.5)$$

La médiane de la valeur absolue de l'erreur de performance :

$$MDAPE = \text{Médiane} \{ |EP_i|, i = 1, \dots, N \} \quad (2.6)$$

La variabilité :

$$Wobble = \text{Médiane} \{ EP_i - MDPE |, i = 1, \dots, N \} \quad (2.7)$$

La MDPE mesure le biais et porte un signe positif ou négatif : positif si les valeurs mesurées sont au dessus de la cible, négatif si dessous de la cible. La MDAPE indique la précision ou la grandeur de l'erreur en valeur absolue. Le wobble renseigne sur la variabilité intra-individuelle des mesures ou la stabilité du régulateur. Les trois indices sont exprimés en pourcentage. Un quatrième indice, la divergence, décrit la tendance à long terme de la variable mesurée par rapport à la cible. Elle est définie par la pente de la droite de régression linéaire des $|EP|$ par rapport au temps et exprimée en pourcentage par minute. Une valeur positive indique un élargissement de l'écart entre les valeurs mesurées et la cible alors qu'une valeur négative montre une convergence des mesures vers la cible (68). La pertinence de la divergence est mise en question : elle n'a pas été calculée dans de nombreuses études où les autres indices le sont (11, 22, 71, 73, 101, 102) et elle pourrait être contradictoire aux autres indices dans le sens qu'elle peut être meilleure dans un groupe de patients où les autres indices ne le sont pas (19, 68).

Il n'y a pas aujourd'hui des marges d'acceptabilité pour les indices de Varvel. Pour cela, l'évaluation d'un système en boucle fermée s'établit en comparant sa performance à celle d'un contrôle en boucle ouverte (mode TCI ou manuel). Ainsi Liu et al. ont trouvé de meilleurs MDPE, MDAPE et wobble chez le groupe de patients ayant reçu le propofol en boucle fermée comparé au groupe TCI pour maintenir une cible de BIS à 50 (11). Puri et al. ont comparé leur système d'administration de propofol en boucle fermée avec une perfusion manuelle pour le maintien du BIS proche de 50. Ils ont trouvé que le système en boucle fermé est plus précis en démontrant une meilleure MDAPE (19).

D'autres critères entrent en jeu dans l'évaluation d'un système d'administration de médicaments en boucle fermée comme la quantité de l'agent consommé et le temps de réveil. L'hypothèse que le contrôle automatique de la perfusion de propofol réduirait la quantité de l'agent par rapport au contrôle manuel n'a été confirmée que par Puri et al. (19). Par contre le temps de réveil, défini comme étant depuis l'arrêt de la perfusion jusqu'à l'extubation, est plus court chez les patients ayant reçu le propofol en boucle fermée (11, 19, 68, 96).

Chapitre 3 : Méthodologie

3.1 Contrôle de l'anesthésie en boucle fermée

3.1.1 Spécifications du système

Pour développer un système en boucle fermée contrôlant le débit d'injection de propofol, la variable de contrôle était l'indice BIS obtenu de l'appareil BIS VistaTM (modèle 1.01 de Aspect Medical Systems, Inc, Newton, MA, É-U). Un ordinateur portable de type Pentium IV a servi de support à l'algorithme de contrôle qui assurait la communication entre le moniteur BIS et la pompe de perfusion (Graseby 3400, Graseby Medical, Watford, U.K) à travers les ports USB convertis en série RS-232.

Lors d'une anesthésie générale, la valeur cible de BIS choisie par défaut est 45. Un BIS qui varie entre $\pm 20\%$ de cette cible indique un niveau d'anesthésie chirurgicale adéquat. L'algorithme de contrôle a pour but de s'assurer que le BIS déterminé par l'appareil est au voisinage de la valeur cible. Dépendamment du BIS, différentes actions sont prises:

- $BIS < 20$: Arrêt de la perfusion de propofol
- $20 \leq BIS < 30$: perfusion minimale
- $30 \leq BIS \leq 60$: calcul d'une dose (Éq. 3.1)
- $BIS > 60$: calcul d'un bolus

Le moniteur BIS donne un score chaque seconde mais ne transmet à l'ordinateur qu'une valeur à chaque 5 s. Comme les valeurs BIS fluctuent constamment (une valeur centrée autour de 50 variera entre 45 et 55), et que l'on doit tenir compte du délai entre le temps d'injection et le début d'action du propofol (délai estimé à au moins 30 s), une moyenne mobile est calculée à chaque 20 s (BIS1) et à chaque 40 s (BIS2) tel qu'illustré à la Fig. 14.

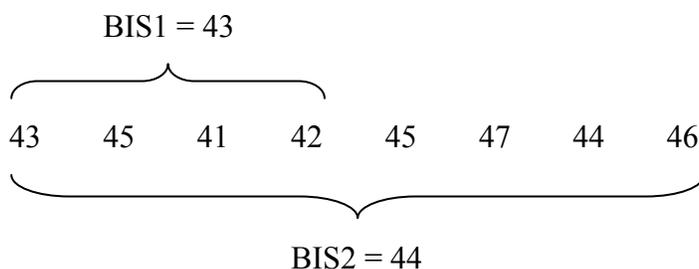


Figure 14 : BIS1 et BIS2 sont des moyennes mobiles des valeurs à chaque 20 s et 40 s respectivement

Comme le BIS1 est obtenu en premier, il est vérifié en premier et si sa valeur se situe en dehors de l'intervalle 30-60, une action immédiate est prise selon les critères décrits précédemment. Si par contre $30 \leq \text{BIS1} \leq 60$, on attend la valeur de BIS2 qui servira au calcul de la dose. Durant l'anesthésie, la dose est donc calculée chaque 40s.

Au départ, la dose initiale de propofol est de 120 $\mu\text{g}/\text{min}$ par kg de poids du patient. Par la suite, la dose est régie par:

$$Dose(t) = Dose(t-1) \times Km \times Kh \quad (3.1)$$

où Km est un coefficient qui tient compte de la différence (ou erreur) entre BIS2 et la cible ainsi que de la variation qui est la différence entre deux valeurs successives de BIS2:

$$Erreur = \frac{BIS2(t) - Cible}{Cible} \times 100 \quad (3.2)$$

$$Variation = \frac{BIS2(t) - BIS2(t-1)}{BIS2(t-1)} \times 100 \quad (3.3)$$

Le Tableau 1 donne les valeurs de Km, établies empiriquement. Par exemple, si $BIS2(t) = 42$, $BIS2(t-1) = 46$ et $Cible = 45$, l'Erreur = -6.6 et la Variation = -8.6 d'où $km = 0.8$ (colonne 4; rangée 3).

Tableau 1 : Coefficient Km selon l'Erreur et la Variation

Var \ Er	<-20	<-15	<-10	<-5	<-2.5	<2.5	<5	<7.5	<10	<15	<20	>=20
<-15	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	0.9	1	1	1
<-10	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	1	1.1	1.1	1.1
<-7.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	1	1.1	1.2	1.2	1.2
<-5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	0.9	1	1.1	1.2	1.3	1.3	1.3
<-2.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	1	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.4
<2.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6
<5	1	1	1	1	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.6
<7.5	1	1	1	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.7
<10	1	1	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.8
<15	1	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.9
>=15	1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2	2

Quant au coefficient Kh, il sert lorsque les BIS sont au-dessus ou en-dessous de la cible pour de longues durées. Pour une période choisie (à chaque 6 min par exemple soit 18 valeurs de BIS1), l'algorithme compte le nombre de BIS1 qui sont supérieurs à la cible et le nombre de BIS1 inférieurs à la cible. S'il y a plus de BIS1 > cible que de BIS1 < cible (sous-dosage), la moyenne de ces BIS1 > cible est calculée puis l'erreur entre cette moyenne et la cible est ensuite calculée. Une erreur positive donnera un kh > 1. Dans le cas où plus de BIS1 sont < cible, Kh sera < 1.

Tableau 2 : Valeurs du coefficient Kh

Error	<-20	<-10	<-5	<5	>=5	>=10	>=20
Kh	0.75	0.8	0.9	1	1.1	1.2	1.25

Pour que la pompe de perfusion soit activée de manière à injecter un débit donné, la dose de perfusion exprimée en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ est convertie en débit (ml/h):

$$\text{Débit} = \frac{\text{Dose} \times \text{Poids} \times 60}{(\text{Concentration} * \times 1000)} = \frac{\left[\frac{\mu\text{g}}{\text{Kg} \times \text{min}} \right] \times [\text{Kg}] \times \left[\frac{\text{min}}{\text{h}} \right]}{\left[\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right]} = \left[\frac{\text{ml}}{\text{h}} \right] \quad (3.4)$$

* concentration du propofol commercial : 10 mg/ml.

Dose minimale et maximale

Il s'agit de limites sécuritaires que l'algorithme assignera si une dose calculée dépasse ces limites. Si $20 < \text{BIS2} < 30$, une dose minimale est déterminée selon l'âge et le poids) du patient (Tableau 3):

Tableau 3 : Dose minimale ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ajustée au patient

Poids \ Age	>80	>70	>60	<=60
>100	80	85	90	100
>90	70	75	80	90
<=90	60	65	70	80

La dose maximale varie entre 200 et 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ selon Kh. Initialement, cette dose est de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ mais elle augmente adaptativement quand $\text{Kh} > 1$, c'est-à-dire si les BIS des dernières 6 minutes est supérieure à la cible (sous-dosage). Dans ce cas, la dose maximale n'aurait pas suffi pour atteindre la cible, d'où la nécessité de l'augmenter.

Traitement des artéfacts

En plus du BIS, le moniteur transmet les indices de fiabilité SQI et EMG. Le SQI correspond au pourcentage des fenêtres d'échantillonnages sans artéfacts qui ont servi au calcul du BIS, par rapport aux 60 dernières fenêtres. Quand à l'EMG, c'est la puissance absolue dans la bande 70-110 Hz. Ainsi, à chaque valeur de BIS, l'algorithme détecte si le SQI et l'EMG correspondants sont <40 et >40 respectivement. Si c'est le cas, ce BIS est exclu du calcul des moyennes BIS1 et BIS2. Dans l'exemple présenté à la Fig. 15, les BIS qui ne répondent pas aux critères de fiabilité sont marqués par un astérisque. Ainsi, seules les valeurs 43 et 45 servent au calcul de BIS1. Le calcul de BIS2 utilisera les valeurs 43, 45, 44 et 46.

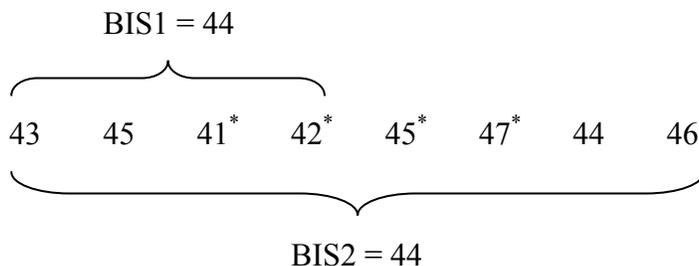


Figure 15: Les BIS marqués par un astérisque sont exclus du calcul de BIS1 et BIS2

Si les 8 valeurs de BIS sont parasitées, la variable de contrôle n'est pas fiable et la dose administrée sera une moyenne des 8 doses précédentes. Ce nombre qui varie entre 8 et 20 est proportionnel à la durée des artéfacts.

Bolus

Si un BIS > 60, on se sert de la valeur BIS1 (obtenue à chaque 20 s) pour une réaction rapide. Le bolus est une quantité de médicament injectée rapidement, soit à un débit pouvant atteindre 1200 ml/h. Cette quantité varie entre 0.2 et 0.4 mg/kg. Dans ce cas, l'algorithme calcule le volume nécessaire à injecter en ayant le poids et la concentration du médicament:

$$Volume = \frac{Dose \times Poids}{Concentration} \equiv \frac{\left[\frac{mg}{Kg} \right] \times [Kg]}{\left[\frac{mg}{ml} \right]} = [ml] \quad (3.5)$$

Le temps nécessaire pour injecter ce volume dépend du débit de la pompe. Si le volume est faible, le temps d'injection sera très court avec un débit maximal. Ceci pose un risque car la pompe commencera l'injection au débit maximal mais il est difficile de l'arrêter rapidement. Par mesure de sécurité, on calcule le temps d'injection du volume avec le débit maximal, et si ce dernier est < 5 s, l'algorithme recalcule un débit permettant d'injecter le volume désiré en 5 s (Fig. 16).

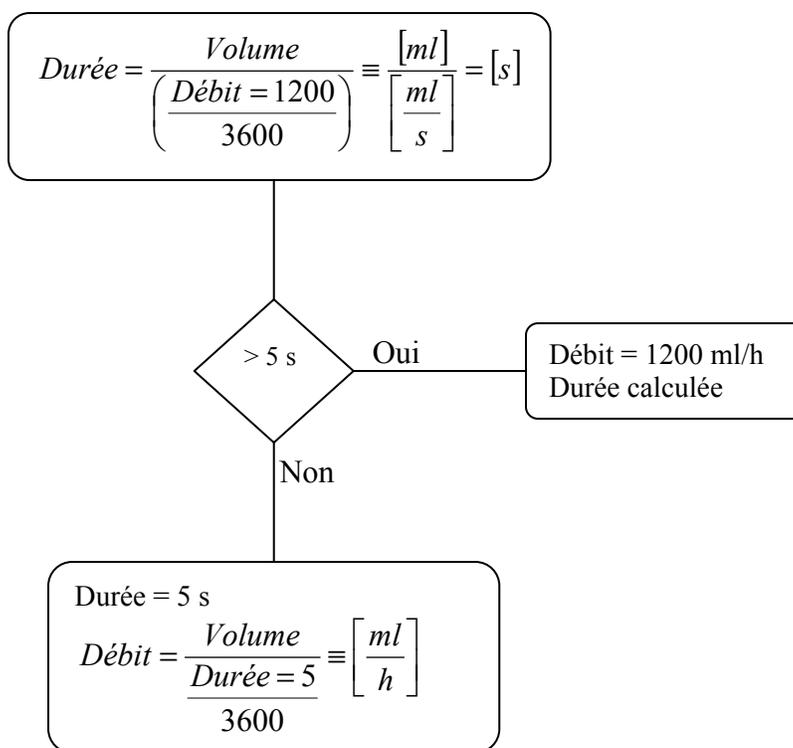


Figure 16 : Détermination des paramètres du bolus

Par exemple, un bolus de 0.2 mg/kg pour un patient de 60 kg équivaut à un volume de 1.2 ml injecté en 5 s à un débit de 864 ml/h.

Communication avec la pompe

Après le calcul d'une dose, un protocole de communication est établi pour transmettre les messages de contrôle de l'ordinateur à la pompe. La pompe Graseby 3400 est dotée d'un port série RS-232 et reçoit quatre sortes de messages: démarrage, arrêt, changement du débit et vérification du débit. La forme des messages répond à des spécifications précises:

$$\langle (commande) (paramètre) \rangle (checksum)$$

La *commande* est soit :

- STRT : Démarrer la perfusion.
- CHGR: Changer le débit de perfusion.
- CHKR : Vérifier le débit de perfusion. Ce message est transmit après le changement de débit, au plus toutes les 3 secondes.

- STOP: Arrêter la perfusion.

Dans le message, *paramètre* est le débit en ml/h multiplié par 10 car *paramètre* ne doit pas contenir de nombre décimal. Par exemple, la commande pour changer le débit à 50.4 ml/h est <CHGR504>. Cette commande doit être suivie de la commande de vérification <CHKR504> qui se répète à toutes les 3 s sinon la pompe déclenche une sonnerie d'alarme et s'arrête (110). Le checksum est la valeur hexadécimale de la somme des codes ASCII de chaque caractère du message modulo 256. Avant la transmission, cette valeur est calculée et transmise avec le message. À la réception, le checksum est recalculée par la pompe puis comparée à la valeur transmise pour vérifier l'intégrité de la transmission de la commande (110). Puisque les commandes STRT et STOP n'ont pas de paramètres, leurs checksums respectifs sont fixes. Pour CHGR et CHKR, le checksum varie d'un message à l'autre avec la variation du paramètre (i.e., à chaque changement de dose/débit). Un résumé des messages à transmettre est présenté au Tableau 4.

Tableau 4 : Exemples de messages pour le contrôle de la pompe de perfusion

Fonction	Commande	Paramètre	Exemple de message
Démarrage	STRT	-	<STRT>C7
Arrêt	STOP	-	<STOP>C0
Changement du débit	CHGR	0-1200	<CHGRxxx>xx
Vérification du débit	CHKR	0-1200	<CHKRxxx>xx

Interface-utilisateur

Une interface-utilisateur (p.67) est produite avec le logiciel de programmation LabVIEW 8.0 (National Instruments, Austin, TX, É-U). L'interface permet l'affichage d'éléments graphiques-numériques et informe sur le fonctionnement de l'algorithme. Les paramètres du patients (âge et poids) et la valeur cible sont, entre autres, des variables contrôlées par l'utilisateur alors que le BIS, l'EMG, le SQI, la dose, le débit, les doses minimale et maximale sont affichés. Un graphique montre l'évolution du BIS et de la dose en fonction du temps.

L'interface permet aussi le contrôle manuel de la perfusion de propofol. Dans ce cas, l'anesthésiste entre les doses manuellement à partir de l'ordinateur qui transmet le débit à la pompe.

Le programme crée un fichier ouvrable dans Excel pour la collecte puis l'analyse ultérieure des données (Temps, BIS, SQI, EMG, BIS1, BIS2, dose, débit, Km, Kv, dose minimale, dose maximale, présence d'artéfacts). Une entrée est enregistrée dans le fichier chaque 10 s.

3.1.2 Protocole de recherche (Article 1)

Essais cliniques

Après l'obtention de l'approbation du comité d'éthique (Annexe), un consentement écrit a été obtenu chez 40 patients subissant des chirurgies générales et orthopédiques. Ces patients ont été distribués aléatoirement dans deux groupes. Pour ceux du groupe « contrôle manuel », le propofol a été dosé manuellement par l'anesthésiste pour tenter d'atteindre et maintenir le BIS autour de 45. Les patients du groupe « boucle fermée » ont reçu du propofol administré par le système en boucle fermée pour maintenir une cible de BIS à 45. Chez tous les patients, l'anesthésie a été induite par une dose de 2 mg/Kg de propofol, de 5 µg/Kg de fentanyl et de 0.6 mg/Kg de rocuronium. Le maintien de l'hypnose par contrôle manuel ou en boucle fermée a été commencé dès que la valeur de BIS a chuté en dessous de 60.

Évaluation

Les données acquises lors des anesthésies ont été analysées à l'aide des indices de Varvel présentés précédemment (p. 38). On a défini quatre zones de contrôle selon l'écart des données par rapport à la valeur cible. L'« excellent contrôle » représente les valeurs mesurées de BIS qui se trouvent entre $\pm 10\%$ de la cible. Le « bon contrôle » et le « faible contrôle » désignent respectivement les mesures de BIS entre $\pm 10\%$ et $\pm 20\%$ de la cible, et entre $\pm 20\%$ et $\pm 30\%$ de la cible. Le « contrôle inadéquat » décrit les valeurs de BIS qui se trouvent en dehors de

±30% de la cible. On calcule aussi un indice « Global Performance Index » comme suit :

$$GPI = \frac{(\% \text{ Temps « Excellent contrôle »})^2}{MDAPE + Wobble + (\% \text{ Temps « Contrôle inadéquat »})} \quad (3.6)$$

Pour les deux groupes, la période de présence d'artéfacts est mesurée ainsi que la dose moyenne de propofol et le temps de réveil. Ce dernier est défini par le temps depuis l'arrêt de la perfusion jusqu'à l'extubation. Dans le groupe « contrôle manuel » le nombre de changements de dose par heure est calculé.

La comparaison des variables continues entre les deux groupes est effectuée par le test t-Student à l'aide du logiciel XLSTAT. Les variables discontinues sont analysées avec un test chi-carré. Les résultats sont exprimés par une moyenne ± écart-type.

3.2 Affichage des paramètres de l'anesthésie

3.2.1 Développement de quatre interfaces

Pour l'affichage des paramètres de l'anesthésie, quatre interfaces ont été développées. Ainsi, le moniteur intégré de l'anesthésie (IMATM) regroupe les paramètres relatifs aux trois composantes de l'anesthésie i.e., l'hypnose, l'analgésie et le blocage neuromusculaire. L'hypnose est donnée par le BIS (0 = anesthésie profonde; 100 = éveil). L'AnalgoScoreTM, basé sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque, estime la douleur per-opératoire entre -9 (excès d'analgésique) et 9 (hypertension et tachycardie) (16, 23). Le degré de relaxation musculaire est mesuré sur le muscle du sourcilier (reflétant les muscles profonds) et celui du pouce (muscles périphériques) par la phonomyographie telle que décrite par Hemmerling et al. (111) (0% = relaxation complète; 100% = activité musculaire normale).

Les quatre interfaces (p. 86) présentent en temps réel les mêmes informations mais de façons différentes. La première est entièrement « numérique » et ne contient aucun tracé. La deuxième contient des éléments graphiques et numériques. On la

désignera par « interface mixte ». L'interface « graphique » ressemble à la « mixte » mais est dépourvue de valeurs numériques. La quatrième, quant à elle, surnommée « graphique-avancée » présente les données sur deux repères sur lesquelles les valeurs en temps réel sont indiquées par deux points noirs. L'un d'eux montre l'Analgосore™ en abscisse et le BIS en ordonnée. Le deuxième repère présente les pourcentages de relaxation musculaire des deux muscles, chacun sur un axe. Les éléments graphiques des interfaces graphique, mixte et graphique-avancée sont capables d'indiquer par des codes de couleurs les zones sécuritaires cliniquement (en vert). Pour la profondeur de l'anesthésie, la zone de confort du BIS est une valeur entre 40 et 55. L'Analgосore™ devrait se maintenir dans l'intervalle -3 à 3. La relaxation musculaire chirurgicale est de moins de 50% de l'activité normale pour le muscle du sourcilier et moins de 25% pour le muscle du pouce.

3.2.2 Protocole de recherche (Article 2)

Pour chacune des quatre interfaces, une série de cinq scénarios a été composée. Un scénario est un incident critique qui se traduit en la sortie d'un paramètre hors de la zone de sécurité (par exemple, BIS=25). Les scénarios peuvent être simples s'ils contiennent une seule anomalie ou complexes s'ils en comportent plusieurs. Pour chaque interface, les scénarios ont été arrangés sous forme de diapositives fixes qui déroulent dans une présentation PowerPoint. La première diapositive montre l'interface avec les paramètres normaux, i.e., dans les marges cliniquement acceptées.

Dix anesthésistes et dix résidents ont été recrutés dans l'étude à titre volontaire. Les expériences se sont déroulées dans un même local (la salle de conférence du département d'anesthésie à l'Hôpital Général de Montréal) en présence de l'investigateur uniquement. Le nombre d'années d'expérience en anesthésie des participants et l'heure de l'expérience ont été notés. Les expériences ont été enregistrées à l'aide d'un appareil photo-vidéo numérique. Les participants ont reçu une explication uniforme sur les trois paramètres qui allaient être affichés. Les noms des interfaces et le but de l'étude n'ont pas été mentionnés. L'ordre de

passage des quatre interfaces a fait l'objet d'une randomisation. L'évaluation d'une interface commence par l'affichage de la diapositive à paramètres « normaux » puis, quand le participant est prêt, le premier scénario est affiché. Les participants ont été informé de prononcer de vive voix et de façon concise la ou les anomalie(s) qu'ils détectent. Aucune réaction n'a été manifestée de la part de l'investigateur. Après le déroulement des cinq scénarios, les participants ont été invités de remplir le questionnaire de la NASA-Task Load Index (NASA-TLX) (p. 89) tel que proposé par Hart et Staveland (112) pour évaluer la charge de travail et la convivialité de l'interface. La même procédure est répétée pour toutes les interfaces.

L'analyse subséquente des enregistrements vidéo permet l'extraction précise du temps de réaction défini comme le temps entre l'apparition de la diapositive et la formulation orale du problème de la part du participant. L'exactitude des réponses a été notée et jugée totale, partielle ou incorrecte. Les données du NASA-TLX ont été collectées et exprimées en un score de 0 (faible charge de travail, interface agréable) à 100 (interface peu conviviale).

Chapitre 4 : Article 1

Performance of a novel closed-loop propofol system

Samer Charabati, BEng#, Pierre A Mathieu, PhD#, David Bracco, MD FCCM FMH
EDIC*, Thomas M Hemmerling MD DEAA MSc*#

* ITAG (Intelligent Technology in Anesthesia Group), Dept. of Anesthesiology,
McGill University

Institute of Biomedical Engineering, University of Montreal, Montreal, Canada

Running title: closed-loop and propofol

Keywords: closed-loop, anesthesia, BIS, propofol

This work was presented as an abstract at the annual meeting of the Society of Technology in Anesthesia in San Diego in January 2008. The abstract won the Excellence in Technology Innovation Award.

Contribution des auteurs

Samer Charabati	60%
Pierre A Mathieu	10%
David Bracco	10%
Thomas M Hemmerling	20%

Mon travail a consisté essentiellement à effectuer la revue bibliographique et rédiger la première version de l'article. Pierre A. Mathieu a revu et corrigé le manuscrit. David Bracco a contribué dans les tests statistiques. Quant à Thomas M Hemmerling, il a établi la structure de l'article, indiqué les paragraphes à élaborer et corrigé la version finale du manuscrit.

ABSTRACT

Background: The purpose of this study is to assess the performance of a novel, rule-based adaptive closed-loop system for propofol administration using the Bispectral Index (BIS).

Methods: After Institutional Review Board approval and written consent, 40 patients undergoing orthopedic or general surgery were randomly assigned to 2 groups of equal size. After manual propofol induction (1.5 mg/kg), closed loop control was used to maintain anesthesia at a target BIS of 45 (*Closed-loop group*); in the other group, propofol was administered manually using a syringe pump by an experienced anaesthesiologist in order to maintain a target BIS of 45 as closely as possible (*Control group*). The performance of the system was defined as excellent, good, poor or inadequate, when the BIS was within 10%, between 10 and 20%, between 20 and 30% or outside 30% of the target BIS, respectively. Data as mean \pm SD. Comparison of the performance of the two systems was done using the Student-t test, $P < 0.05$.

Results: In the *Closed-loop group*, 20 patients (4 f, 16 m; age 54 ± 20 y; weight 79 ± 7 kg) underwent anesthesia of 143 ± 57 min and received propofol of 108 ± 37 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. During 55%, 29% and 9% of the total anesthesia time, the system showed excellent, good and poor control, respectively. The time from the end of infusion to extubation was 9 ± 3.7 min. In the *Control group*, 20 patients (5 f, 15 m; age 59 ± 16 y; weight 75 ± 13 kg) underwent anesthesia of 157 ± 81 min and mean propofol of 108 ± 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Excellent, good and poor control were noted during 33%, 33% and 15% of the time. Extubation was achieved after 11.9 ± 3.3 min from the end of infusion. Doses were changed 9.5 ± 4 times per h. In the *Closed-loop group*, excellent control of anesthesia occurred significantly more often ($P < 0.0001$) and inadequate control less often than in the *Control group* ($P = 0.001$).

Discussion: The present system is a rule-based algorithm by which propofol injection is automatically adapted to offset from a target BIS value. With the closed loop system, anesthesia level is maintained closer to a given target than with manual control.

INTRODUCTION

The use of closed-loop systems might improve the quality of drug administration ¹. These automated drug delivery systems use an input variable (e.g. anesthetic depth or blood pressure or the degree of neuromuscular blockade) to control the output (drug delivery rate) in order to maintain a preset target of the controlled input variable ². By frequent sampling of the control variable, closed-loop drug delivery systems can more frequently change the drug delivery rate than with manually delivered anesthesia, and this may result in greater stability of the control variable ³. Being implemented in computer programs, automated drug administration systems can maintain the same efficiency throughout a surgical procedure, not being subject to fatigue ⁴.

The effectiveness of a closed-loop system strongly depends on the reliability of the input variable – the physiological signal - to be controlled ⁵. While the ideal variable to measure the effect of hypnotic drugs is unknown ², parameters derived from the analysis of the electroencephalogram (EEG) have emerged as objective and reliable measures of depth of anesthesia ³. The Bispectral Index (BIS) derives from processing the phase and frequency relations of the component frequencies of the EEG ⁶. The BIS is a dimensionless number ranging from 0 (isoelectric activity) to 100 (consciousness). A value between 40 and 60 is considered as representing an adequate state of hypnosis ⁷. Previous studies have shown that BIS is well suited as control variable for closed-loop control systems ^{1 3 8-11}. Studies have also shown that closed-loop systems using BIS outperforms manual control ^{2 4 6}.

Depending on a single input signal, the controller can be misled by the artefacts which can occur on the EEG signals and this pose an inherent safety risk to the patient ⁶. To be effective, a closed-loop system using BIS should minimize these artefacts. To assess the reliability of a BIS value, two indicators – Signal Quality Index (SQI) and electromyography (EMG) – are provided on commercially available BIS equipments. SQI reflects the percentage of artefact-free EEG data entering the BIS system over the previous minute ⁷. Artefacts contaminating raw EEG and affecting BIS are usually high frequency signals related either to the use of some

surgical instruments and/or to EMG activity. By displaying an EMG signal, both sources of artefacts can be observed ⁷.

In closed-loop applications, algorithms ruling the drug dosing can be based on model-based, adaptive controllers, proportional-integral-differential controllers, or expert systems ⁵. In all cases, little importance is attributed to the user interface, which can be complicated and makes difficult the adoption of closed-loop systems difficult in routine practice. The focus of the current project is to develop a new expert closed-loop system for propofol administration using BIS which integrates an artefact handling mechanism and provides an easy-to-use graphical interface. The performance of such a system is compared to manual administration of propofol guided by BIS.

METHODS

System Specifications

The BIS index (Vista monitor (BIS VistaTM, Aspect Medical Systems, Inc, Newton, MA, USA) is used as the control variable while a standard syringe pump (Graseby 3400, Graseby Medical, Watford, UK) is the actuator. To close the loop, a notebook computer is used to implement the algorithm, to provide the graphical interface and to control the communications between the BIS VistaTM monitor and the syringe pump via RS-232 ports.

In “automatic” mode, the system automatically controls the rate of propofol infusion. The user must enter target BIS, age and weight of the patient. Target BIS can be changed according to clinical need during the course of the surgical procedure. The system acquires an update of BIS, SQI and EMG every 5 s and calculates a moving average of valid BIS every 20 s. A valid BIS measurement is assumed when the SQI is greater than 40% and the EMG is less than 40 dB. (The reader should be noticed that an empty EMG bar on the BIS monitor correspond to EMG level less than 30 dB). If the resultant BIS average is between 30 and 60, the algorithm calculates another average of valid BIS such that the resultant BIS is an average taken at a 40 s interval. A dose shall be calculated at that time interval. If the first BIS average (20 s) is between 20 and 30, a minimal dose is administered; if below 20, the infusion

stops and if above 60, an automatic bolus is given. The system is *self-adaptive* as such that the dose calculation is a function of the previous dose and adjustment factors proportional to: (1) BIS error, i.e., difference between the target and the actual BIS value; (2) BIS variation, i.e., difference between the actual and the previous BIS; (3) BIS trend, i.e., difference between the target and the average BIS values on a longer run. Patient characteristics (age and weight) determine the minimum and maximum allowable doses of propofol infusion and the bolus doses. These allowable doses are also function of the BIS trend. For instance, measured BIS values above the target for the past 5 min will induce an increase of the maximal dose. During periods of artefacts (invalid BIS), the algorithm calculates and administers the average doses infused during the last period of time, and time is proportional to the duration of artefacts.

In “manual” mode, the anaesthetist needs to change the propofol infusion dose to maintain BIS as closely as possible to a desired target. In both modes, the system records input variable from the BIS monitor as well as output data at 10-s interval for subsequent analysis.

The graphical user interface is designed using LabVIEW (National Instruments, Austin, TX, USA). It contains color-coded graphic and numeric elements, push bottoms, and graphs (Figure 1). As recommended by the BIS manufacturer, SQI and EMG and displayed with BIS and turn to red when they fall outside their accepted boundaries indicating artefacts. BIS shall blink during that period. The interface asks for patient characteristics, which can be modified during run-time. It also displays the infusion dose, the corresponding rate, the average dose, and emergency bolus information.

Clinical Protocol

After approval of the ethics committee of our institution (McGill University Health Center – Montreal General Hospital, Montreal, QC, Canada) 40 patients undergoing orthopedic or general surgery of at least 30 min were selected for the study. After obtaining written informed consent, patients were randomly assigned to 2 groups of equal size. Exclusion criteria included inability to provide informed consent (due to

traumatic brain injury, comatose patients, and patients with dementia) or allergy to propofol.

The study was conducted by an anesthesiologist who had clinical experience in titrating anesthesia using BIS and total intravenous anesthesia. Two investigators were involved with each clinical trial; an anesthesiologist was in charge of the clinical management of the patient and biomedical engineer took care of the research setup.

Induction was provided using fentanyl 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, propofol 1.5 mg/kg in all patients; endotracheal intubation facilitated using rocuronium 0.6 mg/kg . Intermittent positive pressure ventilation was maintained throughout surgery for P_{ETCO_2} of 35-40 mmHg in a breathing gas of 50% oxygen in air. Analgesia during surgery was provided via repetitive boli of fentanyl 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, neuromuscular blockade was maintained using boli of rocuronium 0.15 mg/kg according to train-of-four monitoring at the adductor pollicis muscle.

After manual propofol induction, closed loop control is used to maintain anesthesia at a target BIS of 45 (Closed-loop group); in the Control group, propofol is administered manually using a syringe pump by an experienced anesthesiologist in order to maintain a target of 45 as closely as possible.

In order to determine the emergence time for both groups, propofol infusion was stopped when the last stapler closure occurred; emergence time was determined when extubation occurred. Extubation was performed by an anaesthesiologist blinded for group assignment.

Performance analysis

The performance of the controller is defined as excellent, good, poor or inadequate, when the BIS was within 10%, between 10 and 20%, between 20 and 30% or outside 30% of the target BIS, respectively. The precision of the system was assessed using the performance indices proposed by Varvel et al. ¹². Performance error (PE) is calculated as the difference between actual and target values. Bias or median performance error (MDPE) describes whether the measured values were either above

or below the target ones and thus represented the direction (undershoot or overshoot) of the PE. Inaccuracy or median absolute performance error (MDAPE) describes the size of the errors. Wobble measured the intra-individual variability in PE. As for divergence, it reflects the evolution of the controller's performance through time (worsening or improvement). It is the slope obtained from linear regression of the subject's absolute PE against time and is expressed in units of percentage divergence per minute. 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 converge to the target values. In addition, we calculated another parameter, the global performance index (GPI) to integrate performance indices and thus obtain an overview of the global performance. Good performance – and hence a high value of GPI - is characterized by a high percentage of BIS within $\pm 10\%$ of target and low MDAPE, wobble and percentage of inadequate control. Formulas are provided below.

$$PE = \frac{BIS_{measured} - BIS_{target}}{BIS_{target}} \times 100$$

$$MDPE_i = Median\{PE_{ij}, j = 1, \dots, N_i\}$$

$$MDAPE_i = Median\{|PE_{ij}|, j = 1, \dots, N_i\}$$

$$Wobble_i = Median\{|PE_{ij} - MDPE_i|, j = 1, \dots, N_i\}$$

$$GPI = \frac{(\% Time BIS \pm 10\% Target)^2}{MDAPE + Wobble + \% Time BIS outside \pm 30\% Target}$$

The percentage of time where BIS was not valid because of artefacts (as defined above) was calculated. So were propofol consumption and emergence time. Emergence time was defined as the time from the interruption of propofol infusion until extubation. For the control group, the number of manual dose change was recorded.

A “Simulation” mode was used in preliminary tests. In this mode, the input control variable is provided by a random number generator. The random number generator issues a value every 5 s in the same range as BIS during maintenance of anesthesia (boundaries are chosen for the purpose of each simulation). A simple rule manages the generation process: if two consecutive propofol doses are low, a number greater than 50 will be picked. Inversely, it will be lower than 40 if two consecutive doses are high. In all other cases, it shall be between 40 and 50. SQI and EMG can be decreased or increased, respectively, to simulate presence of artefacts. The algorithms behind dose calculation and propofol administration are the same as in “automatic” mode.

Ten cases were run in simulation mode. The (simulated) subjects (age: 55 ± 8 years; weight 77 ± 9 Kg) received a mean infusion dose of propofol of 143 ± 13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 196 ± 97 min. Performances indices yielded the following: MDPE= $-0.83 \pm 1.15\%$; MDAPE= $7.5 \pm 1.15\%$; wobble= $7.5 \pm 1.15\%$; and divergence= $-0.0039 \pm 0.0097\%/ \text{min}$. The Bispectral Index was within 10% of the target (excellent control) during $67 \pm 5\%$ of the time and outside 30% of the target (inadequate control) for $4 \pm 2\%$ of the time. GPI resulted in a value of 247 ± 80 . An example of a 25-minute simulation is shown in figure 2. The absence of BIS at min 15 denotes presence of artefacts. The corresponding dose at this period is the average dose of the last 5 minutes.

Sample size was calculated to show a difference in the percentage of time during which excellent control is achieved in the closed loop group versus manual group; for the closed-loop group, 66% was taken as the estimated percentage of excellent control, based on the results of the simulation tests. A clinical significance was assumed if only half of this value (33%) was reached in the manual group. This resulted in a sample size of 17 patients per group for a Power of 0.8. Data are presented as mean \pm SD. Parameters between the two groups were compared using the Student’s t test for continuous data and the Chi-square test for categorical data; $P < 0.05$ considered statistically significant. Statistical tests were performed using XLSTAT (AddinsoftTM, New York, NY, USA).

RESULTS

Forty patients undergoing orthopaedic, abdominal, thoracic, urologic, or gynecologic procedures were enrolled in the study. Sixteen men and 4 women in the closed-loop group were 54 ± 20 years old, weighed 79 ± 7 kg, not significantly different from 15 men and 5 women in the control group who were 59 ± 16 years old and weighed 75 ± 13 kg.

Patients in the closed-loop group underwent anesthesia for 143 ± 57 min and received propofol 120 ± 28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. No significant differences were found compared to those in the control group who received propofol 115 ± 27 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ during 157 ± 81 min.

The period of artefacts was similar in both groups, $2.25 \pm 2.5\%$ of the anesthesia duration in the closed-loop group versus $2.47 \pm 2.1\%$ in the control group. In the control group, the anaesthesiologist performed 9.5 ± 4 changes per hour of the propofol dose.

Our system maintained anesthesia closer to a target than manual administration of propofol. In the closed-loop group, excellent control of anesthesia occurred significantly more often ($P < 0.0001$) and inadequate control less often than in the control group ($P = 0.001$) (Figure 3). The controller indices show a better performance in the closed-loop group (Table 1). Emergence time was significantly shorter in the closed-loop group at 9.0 ± 3.7 min versus 11.9 ± 3.3 min in the manual group ($P = 0.03$).

DISCUSSION

The current study demonstrates that the administration of propofol in closed-loop feedback control guided by BIS is feasible and provides adequate anesthesia. Closed-loop control provided significantly longer periods of excellent control of depth of anesthesia, significantly shorter periods of inadequate control and shorter emergence from anesthesia than manual administration of propofol. However, there was no difference in drug consumption.

Closed-loop control, as opposed to open-loop, is a method of drug administration that is able to adjust automatically the amount of drug delivered. Owing to the principle of one-drug-one-effect, the application of closed-loop systems is feasible in anesthesia, but not easy because of the complexity and the variability of the human body⁵. Feedback control algorithms are generally classified in three groups. Early closed-loop systems used model-based, adaptive controllers^{8 13 14} where the dose-effect relationship is embedded in a mathematical model⁵. The classical proportional-integral-differential (PID) controller in electrical engineering has also been applied to titrate propofol infusion using BIS^{3 9 10}. The third group includes expert or rule-based systems and applications of artificial intelligence such as fuzzy-logic and neural networks⁵. Control of blood pressure¹⁵, mechanical ventilation¹⁶ and injection of neuromuscular blockade^{17 18} were performed in closed-loop fashion using fuzzy-logic algorithms.

Electroencephalogram derived parameters - as a reflection of depth of anesthesia - were applied as control variables in the late eighties to control the infusion of methohexital¹³ and propofol¹⁴. The first use of BIS in closed-loop control appears in 1998⁸, two years after the commercial availability of the monitoring system. Other technologies for monitoring depth of anesthesia, such as auditory evoked potentials (AEP), have been used¹⁹ and investigated²⁰ for closed-loop application. More recently, the feasibility of somatosensory evoked potentials (SEP) as control variable was demonstrated in an animal model²¹.

Our closed-loop system demonstrated a better control than manual administration of propofol to maintain a target BIS of 45. We defined four performance attributes depending on the zone where BIS is situated with respect to the target. Of these attributes, we believe that *excellent control* and *inadequate control* are the most clinically significant. In fact, excellent control indicates that BIS is within $\pm 10\%$ of its set-point. In terms of BIS values, that occurs when BIS ranges from 41 to 49 for a typical target of 45, whereas inadequate control happens when BIS is above 58 or below 32, with an imminent high risk of awakening or too profound anesthesia.

Other research groups expressed the performance of the controller in terms of the percentage of time when BIS was in a specific range. Liu et al.⁴ and Puri et al.²

calculated the percentage time when BIS falls between 40 and 60 which is equivalent to the percentage of time when BIS lied within $\pm 20\%$ of the target. They found $89 \pm 9\%$ and $87.3 \pm 9\%$, respectively. In concordance with their mode of calculation, we could state that during $84 \pm 7\%$ of the study period (sum of periods of excellent and good control), BIS stayed within 20% of the target in the present study. We believe that a closed-loop system which solely keeps the BIS within 40-60 carries the risk of awareness for the patient. In clinical routine, most anaesthesiologists would avoid BIS values close to 60 for a longer period because of this risk. In addition, closed-loop systems should be able to maintain BIS around a given target and not only within a rather wide range of values (40-60). When designing the algorithms and the user interface, we put great efforts into the possibility for the anaesthesiologist –user to pre-define any target he or she wished for; for the purpose of this study which compared the precision of closed-loop control with manual control, we chose 45 as a target.

We have assessed the precision of the system using Varvel's indices¹², conceived originally to evaluate the predictive performance of computer-controlled infusion pumps but widely used to assess the performance of closed-loop systems^{1-4 6 10}. We start by calculating the performance error (PE), which is the difference between the observed and the target BIS. The median of the PEs, also known as bias or MDPE, is a signed value which represents the direction (overshoot or undershoot) of the performance error. We have found a MDPE of -1.1% which indicated that the median BIS is slightly below the target. The size of the error or precision is given by MDAPE. An MDAPE of 9.1% means that 50% of the measured BIS were within 9.1% of the target BIS. This result is equivalent to the percentage time of *excellent control* (i.e., for 55% of the time, BIS was within 10% of the target). Wobble measures the total individual variability in PE which directly reflects the stability of the controlled variable¹ and is higher in the control group. For the present study, the performance parameters compare favourably to those obtained in previous studies by Puri et. al² (MDPE=1%; MDAPE=9.45%; wobble=8.4%) and Liu et. al⁴ (MDPE=-3.32%; MDAPE=9.94%; wobble=8.10%).

Liu et al. have demonstrated that MDPE, MDAPE and wobble, if taken alone, may mislead the interpretation of the system evaluation. They hence calculated a GS (Global Score) that should be low as MDAPE and wobble are low and the percent of time BIS is between 40 and 60 is high⁴. In an attempt to provide a score that integrates performance parameters, we present the GPI (Global Performance Index) that is inversely proportional to MDAPE, wobble and the percent time of inadequate control (formula in Methods), and thus should be high to indicate a better performance. The best usage of GPI is when comparing cases among each group or comparing both groups. The closed-loop group performs significantly better than manual group according to GPI.

Our closed loop system includes several algorithms which limit the influence of artefacts. As in previous studies^{1 2 8}, records where no BIS was generated because of poor signal quality ($SQI < 15$) were excluded from analysis. While the system is running, we have defined an invalid BIS when the corresponding SQI is lower than 40 and the EMG is greater than 40, and that constituted $2.25 \pm 2.5\%$ of the anesthesia time. There are no agreed upon threshold values of the signal quality and the EMG characterizing the acceptability of BIS. For their isoflurane closed-loop systems, Gentilini et al.²² and Locher et al.⁶ assumed a valid BIS for $SQI > 20$ and $SQI > 30$, respectively; Liu et. al accepted BIS values when $SQI > 50$ ⁴. None of the previous studies of closed-loop applications using BIS included the EMG signal as a means to indicate artefacts affecting the validity of BIS. However, it is well documented that the presence of EMG signal (displayed in the bar graph, range of 30-55) may be accompanied by a falsely high BIS^{7 23}. Electromyographic activity may result from the use of external devices (warming systems, surgical instruments, circulatory assist systems, cardiac pacing devices), from inadequate neuromuscular blockade^{7 23}, or simply from patient shivering. It is crucial to isolate transient increase of BIS that does not reflect a light anesthetic state in order for the system not to inject unnecessary boli.

During defined periods of artefacts or in the absence of BIS measurements, model-based controllers often “open the loop” and rely solely on the pharmacokinetic model^{1 22} or they do not modify the propofol target concentration until BIS is valid

again ⁴. Our algorithm detects and discriminates corrupted values of BIS. For sustained periods of artefacts (typically due to electrocautery), it calculates an average of the previous doses proportional to the duration of the artefacts. We have illustrated an example in figure 2.

We have found that patients in the closed-loop group were extubated in less than 10 minutes after the stop of propofol infusion, demonstrating a significant difference with those patients in the manual group – whilst the anaesthesiologist responsible for the emergence period was blinded for group assignment. Since there was no difference in propofol consumption, the pharmacological reason for this is not clear yet and future studies will focus more on propofol consumption and emergence after closed-loop administration of propofol.

The acceptance of closed-loop systems as a valuable aid in daily anesthesia routine will hardly be possible if those systems are packed in black boxes where little information is conveyed to the anesthesiologist. Knowledge-based systems have been criticized for their lack of transparency ⁵. To address this issue, we have developed a graphical user interface based on previous studies in this field. Anesthesiologists often compare themselves to pilots ²⁴. Their functions require high vigilance and short time to identify critical events. Research in aviation and power plant engineering has revealed that the method in which information is displayed can affect the performance of complex monitoring tasks ²⁵. Other studies in anesthesia recommended the use of graphic objects over numeric only displays ^{25 26}. In our study, we combined graphic and numeric elements to display several parameters, e.g. BIS, propofol consumption and infusion rates, using design elements of everyday life, such as speedometers. Color coding is easy to interpret; green ($40 < \text{BIS} < 55$) is the “safest region”. Showing real-time trends of BIS and propofol consumption, targets, range of values and bolus information give important information to the user what the closed loop system has done and aim to improve its acceptance in clinical routine.

In conclusion, we present a new closed-loop system including a novel user-interface for automatic administration of propofol which performs better than conventional manual control.

TABLE 1: Controller Performance

	Closed-loop Group (n=20)	Control Group (n=20)	P value*
MDPE (%)	-1.1 ± 5.3	-10.7 ± 13.1	0.004
MDAPE (%)	9.1 ± 1.9	15.7 ± 7.4	0.0004
Wobble (%)	8.5 ± 1.9	12.5 ± 8.5	0.049
Divergence (%/min)	0.0012 ± 0.0644	-0.1097 ± 0.2228	0.039
GPI	155 ± 148	40 ± 39	0.002

Data as mean ± SD; *P<0.05, t-test

MDPE = Median Performance Error; MDAPE = Median Absolute Performance Error

GPI = Global Performance Index

Legends for figures

Figure 1

A user interface is developed with combined graphical-numerical elements. Three zones are created; on the left, system-relevant patient data are displayed (patient number, age, weight), followed by pharmacological data of propofol. In the middle, the bispectral index (BIS) is displayed with different color zones, according to the degree of alert messaging for the anaesthesiologist (red indicating a risk of awareness or awakening). Below, in the middle zone, the user defines the desired target, infusion rates are displayed in both mg/kg/h or $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in form of 'speedometers'. On the right, trends for BIS and infusion rates are displayed; in the lower part, different boli modes can be pre-defined.

Figure 2

Trends of bispectral index (BIS), propofol dose and the average dose over 25 minutes of a simulated case. At min 15, the BIS values were interrupted for 3 minutes. The dose administrated at this period is the average dose of the past 5 minutes.

Figure 3

The performance of the controller as a percentage of the total anesthesia time. The performance is defined as excellent, good, poor or inadequate, when the BIS was within 10%, between 10 and 20%, between 20 and 30% or outside 30% of the target BIS, respectively. * $P < 0.05$.

Figure 1

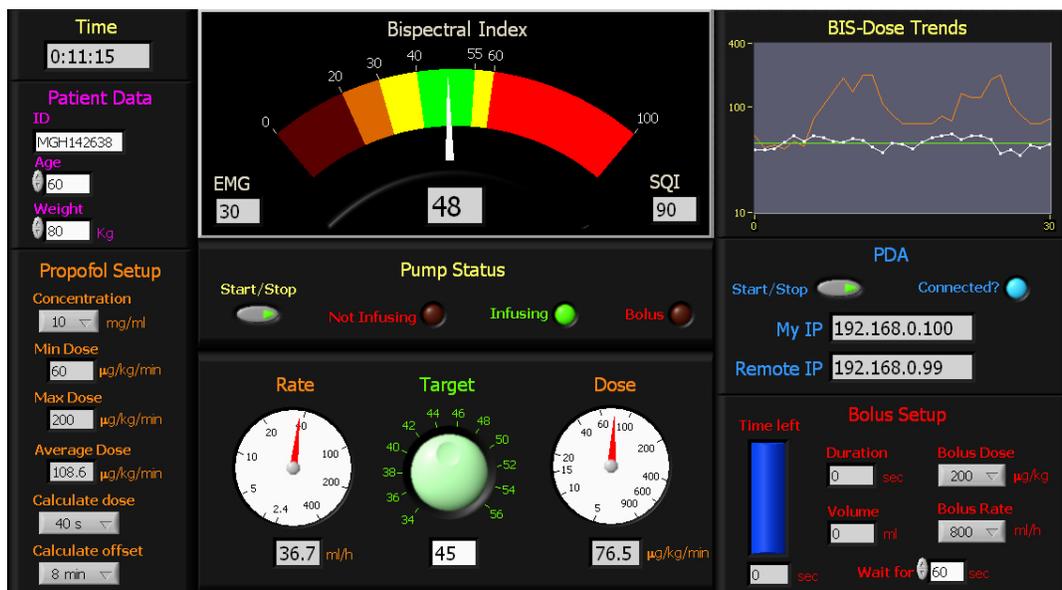


Figure 2

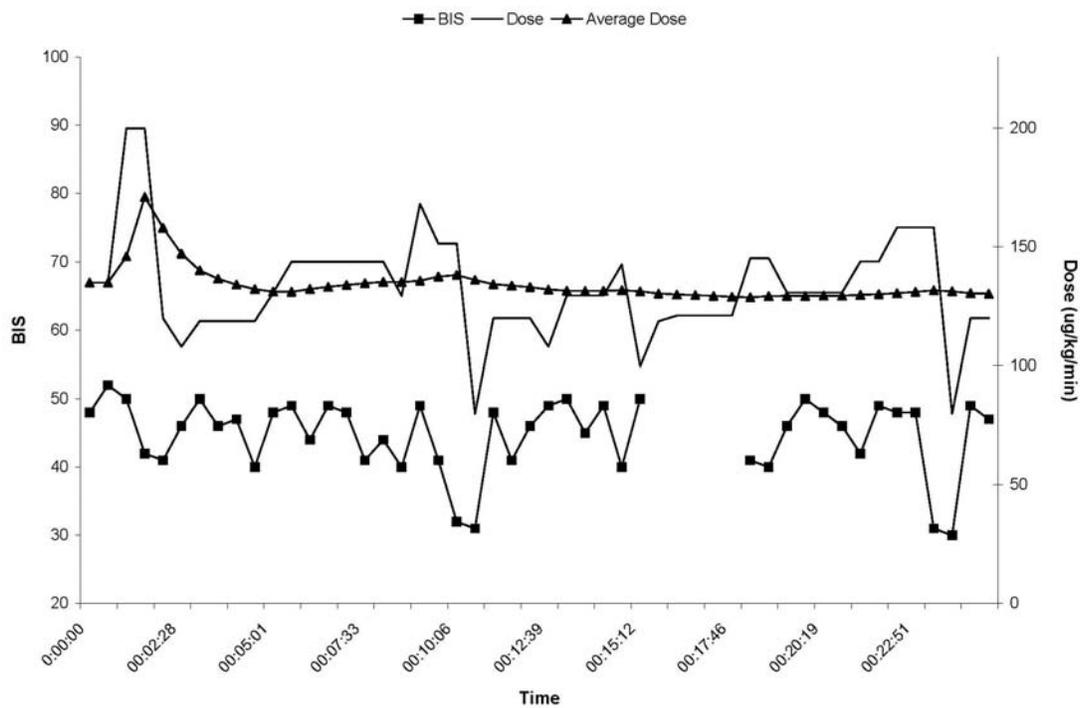
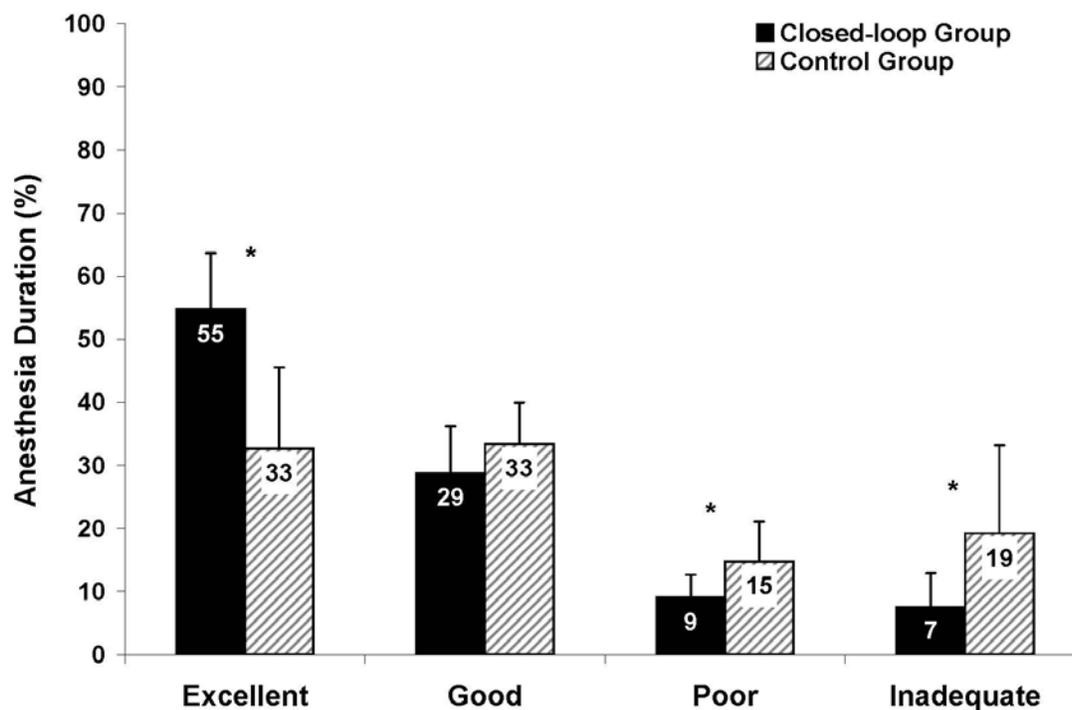


Figure 3



REFERENCES

- 1 Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van De Velde S, Van den Broecke R, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001; **95**: 6-17
- 2 Puri GD, Kumar B, Aveek J. Closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) using bispectral index: a performance assessment study. *Anaesth Intensive Care* 2007; **35**: 357-62
- 3 Absalom AR, Sutcliffe N, Kenny GN. Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia. *Anesthesiology* 2002; **96**: 67-73
- 4 Liu N, Chazot T, Genty A, et al. Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study. *Anesthesiology* 2006; **104**: 686-95
- 5 Struys MM, Mortier EP, De Smet T. Closed loops in anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; **20**: 211-20
- 6 Locher S, Stadler KS, Boehlen T, et al. A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control. *Anesthesiology* 2004; **101**: 591-602
- 7 Kelly SD. Monitoring level of consciousness during anesthesia and sedation. Newton, MA, USA: Aspect Medical Systems, Inc., 2003
- 8 Mortier E, Struys M, De Smet T, Versichelen L, Rolly G. Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis. *Anaesthesia* 1998; **53**: 749-54

- 9 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; **55**: 953-9
- 10 Leslie K, Absalom A, Kenny GN. Closed loop control of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index. *Anaesthesia* 2002; **57**: 693-7
- 11 Liu N, Chazot T, Trillat B, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2006; **23**: 465-9
- 12 Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; **20**: 63-94
- 13 Schwilden H, Schuttler J, Stoeckel H. Closed-loop feedback control of methohexital anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology* 1987; **67**: 341-7
- 14 Schwilden H, Stoeckel H, Schuttler J. Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br J Anaesth* 1989; **62**: 290-6
- 15 Tsutsui T, Arita S. Fuzzy-logic control of blood pressure through enflurane anesthesia. *J Clin Monit* 1994; **10**: 110-7
- 16 Schaublin J, Derighetti M, Feigenwinter P, Petersen-Felix S, Zbinden AM. Fuzzy logic control of mechanical ventilation during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; **77**: 636-41
- 17 Kern SE, Johnson JO, Westenskow DR. Fuzzy logic for model adaptation of a pharmacokinetic-based closed loop delivery system for pancuronium. *Artif Intell Med* 1997; **11**: 9-31
- 18 Shieh JS, Fan SZ, Chang LW, Liu CC. Hierarchical rule-based monitoring and fuzzy logic control for neuromuscular block. *J Clin Monit Comput* 2000; **16**: 583-92
- 19 Kenny GN, Mantzaridis H. Closed-loop control of propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999; **83**: 223-8
- 20 Allen R, Smith D. Neuro-fuzzy closed-loop control of depth of anaesthesia. *Artif Intell Med* 2001; **21**: 185-91
- 21 Ting CH, Arnott RH, Linkens DA, Angel A. Migrating from target-controlled infusion to closed-loop control in general anaesthesia. *Comput Methods Programs Biomed* 2004; **75**: 127-39
- 22 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
- 23 Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; **101**: 765-73
- 24 Glass PS, Rampil IJ. Automated anesthesia: fact or fantasy? *Anesthesiology* 2001; **95**: 1-2
- 25 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; **83**: 1184-93
- 26 Michels P, Gravenstein D, Westenskow DR. An integrated graphic data display improves detection and identification of critical events during anesthesia. *J Clin Monit* 1997; **13**: 249-59

Chapitre 5 : Article 2

Comparison of four different display designs of a novel anaesthetic monitoring system, the ‘Integrated Monitor of Anaesthesia’ (IMATM)

Samer Charabati, BEng#, David Bracco, MD FCCM FMH EDIC*, Pierre A Mathieu, PhD#, TM Hemmerling MD DEAA MSc*#

* ITAG (Intelligent Technology in Anesthesia Group), Dept. of Anesthesiology,*
McGill University

Institute of Biomedical Engineering,# University of Montreal, Montreal, Canada

Running title: IMA and display design

Keywords: monitoring, displays

Contribution des auteurs

Samer Charabati	60%
Pierre A Mathieu	10%
David Bracco	10%
Thomas M Hemmerling	20%

Mon travail a consisté essentiellement à effectuer la revue bibliographique et rédiger la première version de l'article. Pierre A. Mathieu a revu et corrigé le manuscrit. David Bracco a contribué dans les tests statistiques. Quant à Thomas M Hemmerling, il a établi la structure de l'article, indiqué les paragraphes à élaborer et corrigé la version finale du manuscrit.

ABSTRACT

Background: A novel monitoring system (integrated monitor of anaesthesia, IMATM) which integrates three components of general anaesthesia on one single display was developed. The focus of this study was to evaluate the performance and user-friendliness of four different display designs.

Methods: Four interface displays of the IMATM were developed. One is only numerical, another present data numerically and graphically (mixed numerical-graphical), a third is only graphical, while a fourth one is an advanced two-dimensional graphical display. Each of the four displays was evaluated in random order by ten staff anaesthetists and ten residents/fellows using a set of five scenarios. Scenarios involved one or more abnormal variables that participants had to verbally phrase. For each interface test, reaction time, response accuracy and NASA-Task Load Index were measured and compared.

Results: The numerical, graphical and advanced-graphical interfaces yielded similar median reaction times, respectively 7.99 s [5.15-10.79], 8.21 s [6.20-11.88], 9.43 s [6.19-13.3]. Reaction times were significantly shorter ($P < 0.006$) with the mixed numerical-graphical interface: 6.26 s [4.52-8.32]. As for the correct response rate, it was significantly lower in the graphical interface. The three others presented no statistical difference when compared among each other. The mixed numerical-graphical interface yielded a significantly lower NASA-TLX than the numerical and the advanced-graphical interfaces (19/100 versus 34/100, $P < 0.003$).

Conclusion: A mixed graphical-numerical display design appear to present the best results in terms of user reaction times, response accuracy and performance index when detecting abnormal critical events.

INTRODUCTION

To record and analyze more than 30 interrelated variables¹, anaesthesiologists spend at least 20% of their intraoperative time observing displays of devices that monitor the patient physiologic state². The anaesthesia tasks require a high amount of vigilance and a short reaction time to detect critical events. This combination of tasks is thus often compared to complex interactions regularly encountered in aviation³. Research with pilots or power plant supervisors has shown that the method in which information is displayed can affect the performance of complex monitoring tasks². Traditionally, physiological patient monitors follow the “single-sensor, single-indicator” (SSSI) principle, showing one waveform and/or numerical value for each sensor⁴. Monitored variables are often only surrogate measures for the patient state, chosen because they are measured noninvasively⁵ or because the exact measure of the given parameter does not exist. With the actual low-level physiological monitoring, the clinician is required to mentally integrate multiple sources of relevant information. The clinician has thus to make an appropriate judgement about the adequacy of anaesthesia, analgesia, and muscular relaxation^{4,6}, a process which can be effortful and time consuming, increasing the risk of patient injury in case of unexpected incidence⁵.

Research in anaesthesia has led to the development of integrated data displays where physiological variables are presented graphically. Major categories of graphical displays found in the literature are configural, ecological and separated displays. In the configural displays, several anaesthesia parameters are mapped to a single geometric shape that distorts as the parameters change^{5,7}. Ecological displays focus on the relationship between parameters. As an example, tidal volume and respiratory rate are represented by the height and width of a rectangle, which may change with respect to both variables⁷. Separated displays (e.g. bar graph) have separated graphical elements for each variable⁷. All types of graphical displays have in common the ability to provide a specific configuration for a safe or target state, and a representation of a deviation from that normal or expected state^{5,7}.

Critical events in anaesthesia are likely to arise during 20% of all surgeries^{5,8}. An efficient anaesthesia monitoring system should increase awareness and shorten the time between the occurrence of a critical event and its correction⁵ and it should also

be capable of detecting trends. As yet, there are no studies which investigated the efficiency and user-friendliness of the display of various parameters in traditional monitors. The focus of several studies was the human factors that influence vigilance in the operating room⁹⁻¹¹. A number of studies showed that graphical displays – in comparison to numerical displays - improve the time to diagnose a critical event^{1 2 8 12 13}. However, they face the challenge of clinical acceptance mainly because they tend to be unnecessarily complex, take longer to familiarize with and require more attention from the anaesthesia team⁵⁻⁷. The hypothesis whether they decrease workload and improve accuracy in a clinical decision is yet to be investigated.

A single monitor displaying the status of the three components of general anaesthesia might be helpful to assess the degree of general anaesthesia more clearly, help the anaesthetist to detect adverse events quicker and thus avoid complications. For that purpose, we developed a novel monitoring system of all three components of general anaesthesia, depth of consciousness, analgesia and neuromuscular blockade – the ‘integrated monitor of anaesthesia (IMATM)’. In clinical routine, the level of unconsciousness is estimated using electroencephalogram-derived parameters such as the Bispectral Index, spectral entropy, Patient State Index¹⁴ or sensory evoked potentials (auditory or somatosensory evoked potentials)¹⁵. Several techniques measure the degree of neuromuscular blockade such as mechanomyography, acceleromyography, or, more recently, kinemyography and phonomyography¹⁶. The analgesic state is the most challenging to assess because communication with an anesthetized patient is impossible. Nociception is often evaluated by integrating several proxy variables. For the IMATM, we developed an objective score of intraoperative pain called ‘AnalgoscoreTM’, which is based on mean arterial pressure and heart rate¹⁷.

It is important to evaluate a novel monitoring display in terms of user-friendliness and performance to detect critical events. In this study, we therefore evaluated the speed of detection of abnormal events, the response accuracy and overall workload of four different displays of the IMATM in staff anaesthesiologists and residents/fellows.

METHODS

'IMATM': Integrated Monitor of Anaesthesia

A novel integrated monitoring system presenting the three components of anaesthesia was designed. *Depth of anaesthesia* is measured by the *Bispectral Index* (BIS, Aspect Medical Systems, Inc, Newton, MA, USA). BIS is a dimensionless number ranging from 0-100, with 100 representing an awake patient and 0 representing the deepest hypnotic state; a value between 40 and 60 is considered as representing an adequate level of hypnosis¹⁸. *Analgesia* is monitored using a score called '*AnalgoscoreTM*', which is based on blood pressure and heart rate: this score ranges from -9 to +9. An adequate analgesia is indicated by a -3 to +3 score while a lower score indicates analgesic overshoot and a higher score indicates insufficient analgesia. *Neuromuscular blockade* is assessed continuously at 2 muscle sites using *phonomyography*¹⁹. At the hand, the adductor pollicis (AP) reflects peripheral relaxation; and at the forehead, the corrugator supercilii (CS) reflects relaxation of more profound muscles, such as the diaphragm or the larynx. The score ranges from 0 to 100 where 0 indicates complete muscle relaxation and 100 represent a normal muscular function. Adequate surgical relaxation is represented at a score lower than 25 for the AP and lower than 50 for the CS.

Display description

The four different displays of the IMATM were designed by our interdisciplinary team (anesthesiologists, biomedical engineers) using LabVIEWTM (National Instrument, Austin, TX, USA) and CanvasTM X (ACD Systems, Inc., Victoria, BC, Canada) software applications. All the displays present the same information, namely real-time values of BIS, AnalgoscoreTM and neuromuscular blockade level, as well as trends over time for each component and a message box indicating proper functioning of the system. All displays are of the same size and the same background colour.

As shown in Fig.1A, the first display is only numerical. It consists of a trend and a real-time value at the right edge of the display. The trend values are presented in an array of 14 elements of the last 70 minutes at a 5-minute interval. The second display

(Fig.1B) combined numerical values and separated graphical elements. We call it the “mixed” display. The third display - “graphical” – (Fig.1C) contains only separated graphical elements and the fourth (Fig.1D) consists of an advanced bi-dimensional graphical representation. The graphical, mixed and advanced displays use a similar colour code to delimit zones of adequate anaesthesia and analgesia. In the graphical and mixed displays, BIS and AnalgoscTM are shown on horizontal pointer slides, where green corresponds to BIS from 40 to 55, yellow from 30 to 40 and 55 to 60, red above 60 and black below 30. For the AnalgoscTM, green, yellow and black correspond respectively to a score of -3 to 3, -6 to 3 and 3 to 6, and -9 to -6 and 6 to 9. Each phonomyographical channel is indicated by a horizontal bar graph in yellow for the AP and blue for the CS. The difference between the graphical and mixed displays is the appearance of the numeric values near the graphical representation of each component of anaesthesia. Trends in the graphical and mixed interfaces consist of curves of the last 120 minutes of the anaesthesia time. In the advanced-graphical display, BIS and AnalgoscTM are represented on a 2-dimensional reference system, with AnalgoscTM on the x-axis and BIS on the y-axis. Similarly, another 2-dimensional graph depicts the phonomyographical monitoring, CS on the x-axis and AP on the y-axis. In this display, trends are given in curves plus fading traces of the last 5 minutes on the bi-dimensional graph.

Evaluation procedure

Ten staff members and ten residents/fellows from the Department of Anaesthesia of McGill University Health Center, Montreal General Hospital, participated in the project on a voluntary basis and consented to the publication of anonymous results. The case scenario presented involved the fictive case of a 65-year-old man, 88 kg, ASA 2 with a previous history of hypertension and hypercholesterolemia, and preoperative laboratory results strictly normal. The procedure was a laparoscopic sigmoid resection for sigmoid cancer. The patient received 200 mg of propofol, 200 µg of fentanyl and 50 mg of rocuronium for induction. Anaesthesia was maintained by total intravenous anaesthesia, using a continuous infusion of propofol $110 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ and remifentanil $0.12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. The case was in progress and there were no major blood losses.

For each display presented in Fig.1, 5 clinically realistic scenarios were composed. A scenario was defined as a critical event that manifests a variation of any of the IMATM parameters outside the normal range. Scenarios were of two types: simple, involving one abnormality and complex scenarios having two or more abnormalities. Three simple and two complex scenarios were created and tested on each display, giving a total of 20 different trials. Scenario abnormalities could occur in real-time values, trends or a combination of both. Scenarios of each type were of the same level of complexity (Appendix 1). The scenarios in each display were reproduced as image files and arranged in a PowerPoint (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) slide presentation.

All experiments were conducted individually in a quiet room between 10 am and 4 pm in the presence of one investigator. The participant sat in a chair in front of a notebook computer (Sony Vaio[®], Sony Corporation, Minato-ku, Tokyo, Japan) on which the slide presentations were stored. The investigator introduced the study and explained the parameters presented in the displays; none of the participants had seen any of the displays and were familiarized with the AnalgoscoreTM or phonomyography before the test.

The displays were tested in random order. The first slide of each presentation showed the display with no clinical abnormality (BIS = 45; AnalgoscoreTM = 0; AP=15% - CS= 30%). Each participant took the time to get acquainted with the display and asked questions. Neither the name of the displays (graphical, numerical, etc.) nor the differences between them were ever mentioned during the study. The 5 following slides contained the scenarios. Before embarking on the first scenario, the participant was instructed to point out the abnormality that will appear in the scenario and phrase it in a concise way keeping the focus on diagnosing the problem and not how to treat it. No feedback about response accuracy was provided.

After testing of each display, the participant was asked to rate the workload by completing to the NASA-TLX questionnaire²⁰. Six dimensions (mental demand, physical demand, temporal demand, performance, effort, and frustration level) were presented on a continuous scale from “very low” to “very high”. Subsequently during data analysis, markings of each factor were quantified from 0 (no workload) to 100 (maximum workload) (Appendix 2). The participant filled out another

questionnaire necessary to determine the weight of each dimension. Dimensions were grouped in pairs yielding 15 possible combinations. The participant had to choose the dimension that constitutes the more significant source of workload in each pair. Summing the number of times a dimension is chosen is the weight (from 0 to 5) of that dimension for that participant. The NASA-TLX workload score for each display was thus a weighted sum of the score of each dimension, divided by 15 (the total number of paired comparison) and can range from 0 (lowest workload) to 100 (worst workload).

Testing sessions were video recorded using a digital camera (Canon PowerShot A460, Cannon Inc., Ohta-ku, Tokyo, Japan) and played back on a computer for data acquisition (MacBook and Quicktime, Apple Inc., Cupertino, CA). Data collection and analysis for the twenty experiments was performed by one investigator. Reaction time was defined as the time from the appearance of the scenario slide until the time the participant states the abnormality and was computed on the basis of the video frame number. Response accuracy was classified as correct, if all abnormalities were identified, or incomplete, if one problem was missed. Incorrect responses include both failure to detect an abnormality and classification of a normal parameter as abnormal. Incomplete and incorrect responses were considered as failure.

Statistical analysis

Data were entered on a Microsoft Excel spreadsheet and tested for integrity before being transferred to the SAS statistical package (JMP[®] version 7.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Population descriptors were expressed as proportion or median and quartiles as appropriate. Reaction time, accuracy of response and the NASA-TLX score and its components were the dependent variables. The effects of the expertise of participants (staff versus residents/fellows), years of practice, scenario number, interface sequence, and type of display were tested using the Kruskal-Wallis or Chi square test as appropriate. Reaction time and response accuracy were compared using an ordinal logistic and a nominal logistic, respectively including interface type, sequence and subject as nominal input variables. The effect of each input variable was tested using the Standard Least

Square Method. Data are presented as median (interquartile, range when indicated), $P < 0.05$ was considered showing a statistical difference.

RESULTS

A total of 20 anaesthesiologists, 10 staff members (2F, 8M), 6 residents (2F, 4M), and 4 fellows (1F, 3M) participated in the study. The residents/fellows had a median of 3 [interquartile 2 – 4] years of practice whereas the staff was board certified for a median of 11 [6 – 25] years. All participants evaluated the 4 different interfaces yielding 80 interface evaluations. Five scenarios were run on each interface producing a total of 400 scenarios evaluations.

Reaction times

The reaction times ranged from 1.3 to 30.1 s for simple (one-abnormality) scenarios and from 2.4 to 34.1 s for complex (multiple abnormalities) scenarios. The reaction time was significantly shorter for simple scenarios (6.9 s, interquartile 5.0 – 10.1 s) than for complex scenarios (9.0 s, [6.8 – 12.2 s], $P < 0.0001$). The response time was similar for residents/fellows (7.4 s, [5.3 – 11.5 s] seconds) and staff anaesthesiologists (8.3 s, [5.9 – 11.0 s], NS). Reaction times were significantly shorter with the mixed numerical-graphical interface when compared to the other displays. The numerical, graphical and advanced-graphical interfaces yielded a reaction time in a similar range (Figure 2).

Response accuracy

The overall correct response rate was 78% (312/400). In 3.5%, (n=14) the abnormality was not discovered and in 18.5% (n=74) the response was incomplete. The rate of correct answers was 80.3% (194 / 240) in simple scenarios and 73.8% (118 / 160) in complex scenarios. The correct response rate was not significantly different between staff and residents/fellows and was not significantly different across subject's sex or years of practice. No completely incorrect answer was observed in complex scenarios. The correct response rate was significantly lower in the graphical interface when compared to the three others. However, there was no

statistical difference between the numerical, the mixed and the advanced-graphical displays (Figure 3).

Workload assessment

Interface evaluation varied according to the NASA-TLX axis investigated and the scenario. The mental demand, performance and temporal demand were the most selected components of the NASA-TLX that contributed to overall workload (Table 1). Women participants scored the temporal demand component significantly lower (20 [5 – 105]) than men (75 [41 – 158], $P=0.006$). All other components and the total score of the NASA-TLX were identical among women and men. All residents weighted 0 for the physical component, whereas 4 out of 10 staffs indicated a contribution of the physical component ($p=0.01$) to workload. All other components and the total NASA-TLX score were similar across participants. The mixed numerical-graphical interface yielded a significantly lower NASA-TLX than the numerical and the advanced-graphical interfaces (Table 2).

DISCUSSION

The study evaluated the user performance and ease of detecting critical events of four different displays of a novel monitoring system (IMA™) incorporating three parameters reflecting the three components of anaesthesia. The mixed numerical-graphical display allowed for a significantly faster time to detect abnormal scenarios with a higher accuracy and lower NASA-TLX than other displays.

We designed a combined within subject and between groups study. Because each subject is his/her own control, a within subject study is less affected by individual differences⁴. Each subject evaluated the four suggested displays in random order. Groups were divided on the basis of expertise in anaesthesia defined by board certification (staff anaesthesiologists versus residents/fellows). A possible reason why no difference was noted in all outcomes between staff anaesthesiologists and residents/fellows might be that subjects were tested on a novel monitoring system using three parameters out of which test subjects were only familiar with BIS. None of the participants did benefit from previous exposure to the other parameters

presented in the displays – AnalgoscoreTM and phonomyography-, which might have alleviated the influence of level of expertise in anaesthesia on the results.

In the mixed display, a viewer may choose to look on the graphical element or the digital indicator. The results of the reaction time were significantly lower for this interface suggesting that the combination of both graphical and numerical displays is better than either display alone. However, we do not know which element was noticed first to verbally emit the detection. The use of an eye-tracking device²¹ in this case would have given us an in-depth understanding of the information conveyance process of the mixed interface. The advanced-graphical display was the only graphical display we designed that does not include separated elements but a composite representation of two variables. However, it cannot be considered an ‘ecological’ interface because no relationship is assumed between hypnosis and nociception or between both phonomyographic measuring sites. The viewer has to track the black dot on the surface and determine the adequacy of anaesthesia, analgesia and degree of neuromuscular blockade according to the colour. It seems that this display was not easily understood and was related to an increased workload. This might be due to the fact that these types of interfaces are rarely used in anaesthesia but much more often in other work areas, such as aviation.

A few studies have shown a relationship between workload and human error or reduced quality of anesthetic care²². For this reason, it is important that novel monitors present a high level of integrated information in a manner that does not compromise anaesthesiologists’ management of their attention and workload⁶. NASA-TLX is a common tool to measure subjective or psychological workload and has been used in a number of studies concerned with interface evaluation^{13 23-25}. It is interesting to relate results of NASA-TLX with outcomes of reaction time and response accuracy. With its lowest NASA-TLX score and the fastest reaction time, the mixed interface seems the most successful of all, suggesting that anaesthesiologists feel most comfortable to adopt some graphical features but still want some numerical values. On the other hand, the numerical and the advanced-graphical interface have demonstrated the highest anaesthetic workload. The former seems more like a history chart and is not appropriate for monitoring tasks. The latter

provides evidence that advanced integrated displays take longer to use and require more attention, even if they lead to similar or better outcomes ⁶.

Limitations

In this study, we present the AnalgoscoreTM and the percentage of phonomyographical activity at two sites as objective scores for nociception and the degree of neuromuscular blockade, respectively, along with BIS as an established monitor for depth of unconsciousness. However, the purpose of the study was not to validate those parameters but to determine the best way to display different parameters of the IMATM. Conducting an anaesthesia monitoring display study outside the natural environment where the monitor shall be actually used, i.e., the operating room, involves some inherent limitations. As Drews and Westenskow ⁵ noted, the correlation between participants' performance in a lab setting and their performance in the real world is not clear at this point. The experimental task in this type of study, represents only one of the many tasks performed concurrently by the anaesthesiologist in the operating room ². Along with observing monitors, anaesthesiologists must keep records, administer intravenous medications, interact with the surgical staff, position the patient ² and perform other tasks, such as blood gas analysis. In this study, neither the study setting nor the scenarios included distraction characteristics.

We have not investigated the effects of age, caffeine intake or sleep history in the current study. Gurushanthaiah et al. ² did not report an influence of age and caffeine consumption on the performance of clinicians; however, the sample size of 5 was very small ⁴. We have not recorded the age of the participants because of the assumption that it is proportional to the number of practice years in anaesthesia. This is particularly true for the two most senior staff members who have over 25 years of experience. As the level of expertise (staff vs. residents/fellows) did not result in any differences in outcomes, age is not likely to induce any significant effect. Caffeine consumption and amount of sleep may alter the level of alertness when performing a monitoring task. In our study, 9 staff members and 9 residents/fellows were on a working clinical day. They participated in the experiment in the same physical

condition as they would normally treat real patients in the operating room or in the intensive care unit.

Each interface was evaluated on the basis of five scenarios. As the IMATM comprises only three parameters, we have composed complex scenarios by adding more abnormalities. Unlike displays, scenarios in each display were not presented in random order: the first three simple scenarios preceded the last two complex scenarios. However, this does not seem to produce a training effect because reaction time was shorter in simple scenarios and did not change with the sequence of displays. As the main purpose was to compare displays among each other, the order of the scenarios themselves did not constitute a true limitation.

We have tried to produce distinct scenarios for each displays bearing in mind to avoid redundancy, maintain the same level of complexity to avoid a training effect and not to introduce a bias in favour of one display. Scenarios were developed by consensus without a special validity assessment neither the advice of an external expert.

In conclusion, we present a novel monitoring system, called IMATM, to display simultaneously monitoring parameters of the three components of general anaesthesia, depth of consciousness, analgesia and neuromuscular blockade. A mixed graphical-numerical interface yielded the best combination in terms of reaction time, response accuracy and user workload.

Table 1: NASA-TLX components in decreasing order of their corresponding weights. The NASA-TLX uses six dimensions to assess workload. The weighting procedure requires the participant to choose which dimension is more relevant to workload across all 15 pairs of the six dimensions. The number of times a dimension is chosen as more relevant is the weighting of that dimension scale for that participant.

NASA-TLX dimension	Weight (median [interquartile])
Mental demand	4 [3 – 5]
Performance	3.5 [2.5 – 4.5]
Temporal demand	3 [1 – 4]
Effort	2.5 [2 – 3]
Frustration level	2 [1 – 4]
Physical demand	0 [0 – 0]

Table 2: Weighted components of NASA-TLX. Each dimension is rated by the participant on a scale then assigned a score from 0 to 100. The scale score is multiplied by its corresponding weight (Table 1), summed across all weighted dimensions (cumulative NASA-TLX) then divided by 15 to obtain a workload score between 0 and 100.

Dimension	Interface			
	Numerical	Mixed	Graphical	Advanced graphical
Mental demand	102.5 [71 – 224]	68 [21 – 125]	75 [33 – 179]	115 [78 – 225]
Physical demand	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0]
Temporal demand	75 [45 – 168]	45 [15 – 93]	63 [15 – 161]	103 [33 – 164]
Performance	113 [53 – 148]	75 [46 – 120]	83 [47 – 125]	88 [46 – 194]
Effort	88 [45 – 139]	38 [15 – 74]	68 [16 – 99]	95 [41 – 139]
Frustration level	35 [21 – 137]	20 [10 – 46]	22 [15 – 67]	46 [20 – 100]
Cumulative NASA-TLX	513 [299 – 785]	285 [151 – 410]*#	365 [235 – 595]	515 [388 – 690]
Workload score	34 [20 - 52]	19 [10 - 27]*#	24 [16 - 40]	34 [29 - 46]

*Mixed versus advanced graphical $P < 0.003$

#Mixed versus numerical $P = 0.003$

Legends for Figures

Figure 1. A: The numerical display shows trends value every five minutes and real-time value for the BIS, AnalgoscTM and phonomyographic (PMG) scores at the muscles of the thumb and the eyebrow. **B:** The mixed numerical-graphical display presents graphical trends on the right, separated graphical elements at the centre and numerical values on the right. **C:** The graphical display gives rudimentary numerical indications on the graphical elements. **D:** The advanced-graphical display shows two bi-dimensional scales; one for the BIS (y-axis) and AnalgoscTM (x-axis), the other for both phonomyographic muscle sites. The black dot indicates the real-time value.

Figure 2. Reaction times presented as median [interquartile] for the four interface displays. The reaction time was defined as the time from the appearance of a scenario slide until the time the participant states the abnormality. The mixed numerical-graphical display yielded a significantly lower reaction time.

Figure 3. Response accuracy as median [interquartile] for the four interfaces. A score of 20, 10 or 0 was assigned for a correct, incomplete or incorrect response, respectively, yielding a total response accuracy of 100 (20 x 5 scenarios) for each interface. Response accuracy was lower for the graphical interface.

Figure 1

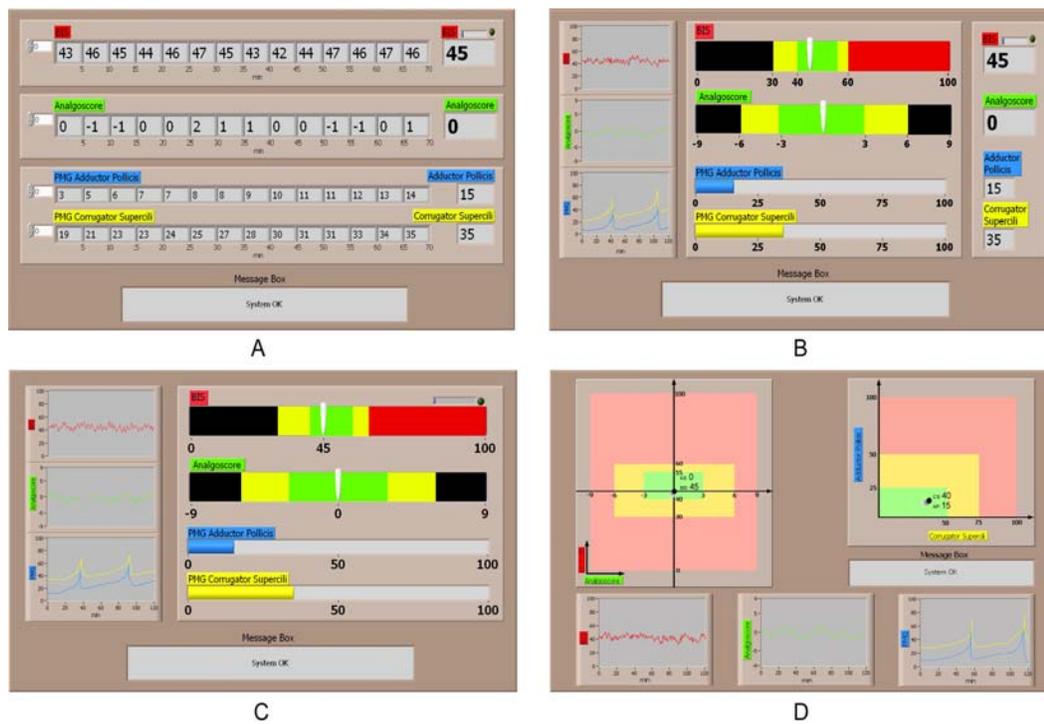


Figure 2

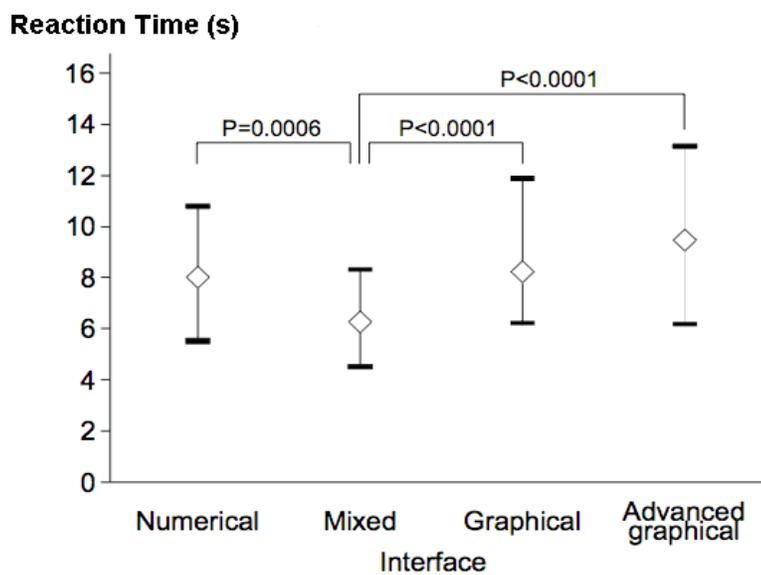
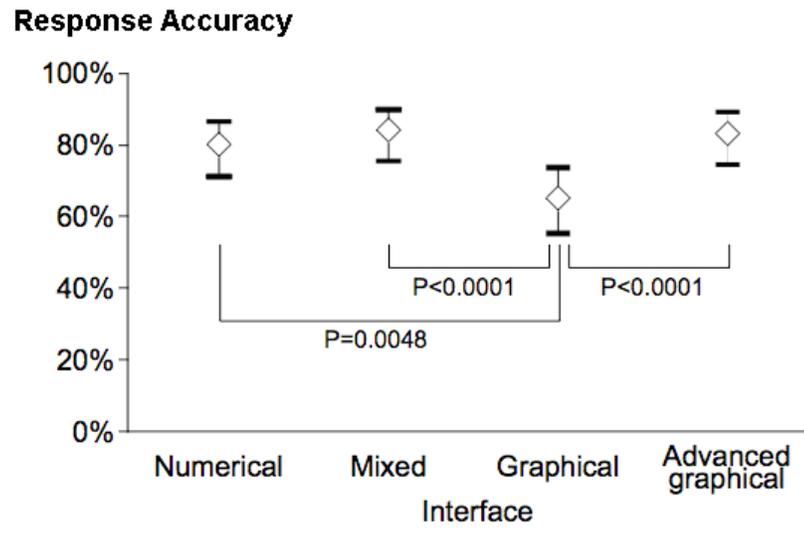


Figure 3



Appendix 1: Implemented scenarios for each interface

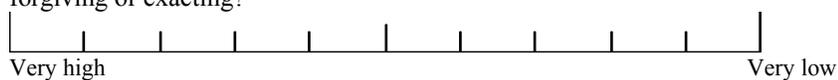
Interface Type	Scenario Description	Interface Display							
		Bispectral Index™		Analgoscore™		Phonomyography at AP		Phonomyography at CS	
		Value	Trend	Value	Trend	Value	Trend	Value	Trend
Numerical	S 1 BIS > 60 2 BIS: trend of decreasing values 3 NMB: recovering on both muscles	66	normal	1	normal	16	normal	35	normal
		34	drop	-2	normal	15	normal	34	normal
		46	normal	1	normal	45	recovery	75	recovery
	C 4 BIS > 60; Analgoscore: trend of increasing values 5 BIS < 40; Analgoscore > 6	67	normal	6	rise	14	normal	33	normal
		29	normal	8	normal	15	normal	32	normal
Mixed	S 1 BIS < 40 2 Analgoscore: trend of increasing values 3 NMB: almost complete recovery on both muscles	28	normal	-1	normal	16	normal	34	normal
		45	normal	6	rise	15	normal	35	normal
		42	normal	0	normal	70	recovery	100	recovery
	C 4 BIS > 60; NMB: recovering on both muscles 5 BIS < 40 and trend of decreasing values; Analgoscore < -6	65	normal	2	normal	57	recovery	85	recovery
		30	drop	-7	normal	15	normal	37	normal
Graphical	S 1 Analgoscore < -6 2 Analgoscore: trend of decreasing values 3 NMB: overshoot	43	normal	-7	normal	15	normal	44	normal
		44	normal	-6	drop	12	normal	38	normal
		41	normal	-2	normal	0	normal	20	normal
	C 4 BIS: trend of increasing values; NMB: almost complete recovery 5 BIS < 40; Analgoscore < -6; NMB: overshoot	58	rise	2	normal	65	recovery	100	recovery
		31	normal	-8	normal	1	normal	25	normal
Advanced-Graphical	S 1 Analgoscore > 6 2 BIS: trend of increasing values 3 NMB: recovering on both muscles	47	normal	8	normal	15	normal	35	normal
		54	rise	2	normal	14	normal	33	normal
		46	normal	1	normal	51	recovery	87	recovery
	C 4 BIS < 40; Analgoscore: trend of decreasing values 5 BIS > 60; Analgoscore > 6; NMB: overshoot	30	normal	-6	drop	16	normal	34	normal
		66	normal	9	normal	0	normal	25	normal

S: Simple scenario; C: Complex Scenario; NMB: Neuromuscular Blockade; AP: Adductor Pollicis; CS: Corrugator Supercilii

Appendix 2: NASA-Task Load Index

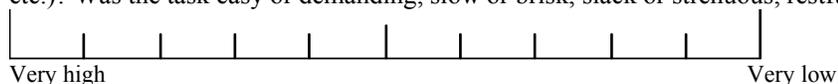
Mental demand

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?



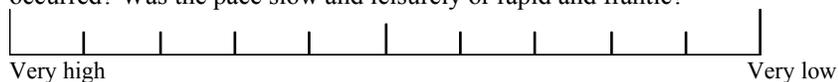
Physical demand

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?



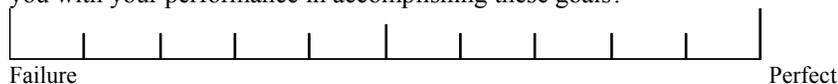
Temporal demand

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?



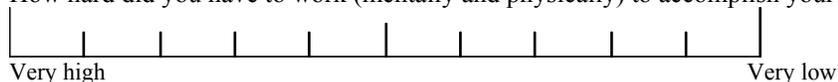
Performance

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?



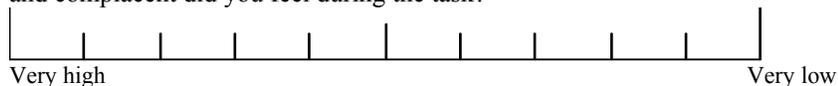
Effort

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



Frustration level

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



REFERENCES

- 1 Michels P, Gravenstein D, Westenskow DR. An integrated graphic data display improves detection and identification of critical events during anesthesia. *J Clin Monit* 1997; **13**: 249-59
- 2 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; **83**: 1184-93
- 3 Glass PS, Rampil IJ. Automated anesthesia: fact or fantasy? *Anesthesiology* 2001; **95**: 1-2
- 4 Gorges M, Staggers N. Evaluations of Physiological Monitoring Displays: A Systematic Review. *J Clin Monit Comput* 2007: 45-66
- 5 Drews FA, Westenskow DR. The right picture is worth a thousand numbers: data displays in anesthesia. *Hum Factors* 2006; **48**: 59-71
- 6 Sanderson PM, Watson MO, Russell WJ. Advanced patient monitoring displays: tools for continuous informing. *Anesth Analg* 2005; **101**: 161-8
- 7 Wachter SB, Agutter J, Syroid N, Drews F, Weinger MB, Westenskow D. The employment of an iterative design process to develop a pulmonary graphical display. *J Am Med Inform Assoc* 2003; **10**: 363-72
- 8 Blike GT, Surgenor SD, Whalen K. A graphical object display improves anesthesiologists' performance on a simulated diagnostic task. *J Clin Monit Comput* 1999; **15**: 37-44
- 9 Weinger MB, Englund CE. Ergonomic and human factors affecting anesthetic vigilance and monitoring performance in the operating room environment. *Anesthesiology* 1990; **73**: 995-1021
- 10 Loeb RG. A measure of intraoperative attention to monitor displays. *Anesth Analg* 1993; **76**: 337-41
- 11 Loeb RG. Monitor surveillance and vigilance of anesthesia residents. *Anesthesiology* 1994; **80**: 527-33
- 12 Cole WG, Stewart JG. Human performance evaluation of a metaphor graphic display for respiratory data. *Methods Inf Med* 1994; **33**: 390-6
- 13 Agutter J, Drews F, Syroid N, et al. Evaluation of graphic cardiovascular display in a high-fidelity simulator. *Anesth Analg* 2003; **97**: 1403-13
- 14 Freye E, Levy JV. Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit: an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. Part I: The electroencephalogram. *J Clin Monit Comput* 2005; **19**: 1-76
- 15 Freye E. Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit - an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. Part II: Sensory-evoked potentials (SSEP, AEP, VEP). *J Clin Monit Comput* 2005; **19**: 77-168
- 16 Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth* 2007; **54**: 58-72
- 17 Hemmerling TM, Salhab E, Aoun G, Charabati S, Mathieu PA. The 'Analgoscore': A novel score to monitor intraoperative pain and its use for remifentanyl closed-loop application. *Conference Proceedings - IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics*. SMC 2007, Montreal: 1494-9
- 18 Kelly S. Monitoring level of consciousness during anesthesia and sedation. Aspect Medical Systems, Inc, 2003
- 19 Hemmerling TM, Babin D, Donati F. Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology* 2003; **98**: 359-63

20 Hart SG, Staveland LE. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of empirical and theoretical research. In: Hancock PA, Meshkati N, eds. *Human Mental Workload*. Amsterdam: North Holland Press, 1988: 139-83

21 Jungk A, Thull B, Hoefl A, Rau G. Ergonomic evaluation of an ecological interface and a profilogram display for hemodynamic monitoring. *J Clin Monit Comput* 1999; **15**: 469-79

22 Leedal JM, Smith AF. Methodological approaches to anaesthetists' workload in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 702-9

23 Syroid ND, Agutter J, Drews FA, et al. Development and evaluation of a graphical anesthesia drug display. *Anesthesiology* 2002; **96**: 565-75

24 Albert RW, Agutter JA, Syroid ND, Johnson KB, Loeb RG, Westenskow DR. A simulation-based evaluation of a graphic cardiovascular display. *Anesth Analg* 2007; **105**: 1303-11

25 Wachter SB, Johnson K, Albert R, Syroid N, Drews F, Westenskow D. The evaluation of a pulmonary display to detect adverse respiratory events using high resolution human simulator. *J Am Med Inform Assoc* 2006; **13**: 635-42

Chapitre 6 : Discussion

6.1 Contrôle de l'anesthésie en boucle fermée

Le système que nous avons développé permet, en se servant de l'indice BIS, que le propofol puisse être utilisé en boucle fermée. Les principaux avantages d'un tel système pour le patient est qu'il permet de plus longues périodes de « contrôle excellent », de plus courtes durées de « contrôle inadéquat » et un temps de réveil plus court comparativement à une administration manuelle de propofol. Toutefois, aucune différence dans la consommation d'anesthésique n'a été constatée entre les deux méthodes. Quant à l'anesthésiste impliqué avec le système en boucle fermée, il a trouvé que le système est fiable, sécuritaire, ce qui lui a permis de pouvoir se concentrer sur d'autres tâches.

Notre protocole expérimental est très similaire à celui de Puri et al. (19). Ces derniers ont comparé la performance d'un système d'administration de propofol en boucle fermée basée sur le BIS à celle d'un dosage manuel avec BIS et ils ont trouvé que le système en boucle fermée permettait un contrôle plus précis de l'anesthésie. Dans une autre étude, Liu et al. (11) ont comparé un groupe de patients recevant du propofol à partir d'un système en boucle fermée à un groupe où l'injection était contrôlée manuellement à l'aide d'une pompe dont le débit était en partie calculé par un modèle pharmacologique (mode TCI). Les résultats sont à l'effet que le système en boucle fermée surpasse le mode manuel avec au niveau du contrôle de l'anesthésie et du temps de réveil. Avant ces deux études, Struys et al. (68) avaient comparé un système en boucle fermée utilisant le BIS comme variable de contrôle vs la pratique « traditionnelle » où au lieu du BIS, on se basait sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et le tonus musculaire pour doser l'agent anesthésiant. Ces auteurs ont essentiellement démontré que l'anesthésie en boucle fermée guidée par le BIS était possible. Toutefois, pour Glass et Rampil (27) le protocole de Struys et al. (68) ne serait pas approprié pour conclure qu'un système automatique dose le propofol pour atteindre un BIS désiré mieux qu'une personne humaine vu que les variables de contrôle différaient dans les deux groupes. Ce protocole permettrait

plutôt de vérifier si un système automatique basé sur le BIS donnerait de meilleurs soins anesthésiques qu'une anesthésie traditionnelle (guidée par les signes vitaux plutôt que le BIS).

6.1.1 Performance du système

Qualitativement, parmi les quatre niveaux de performance attribués au BIS expérimental vs la valeur cible à atteindre, celui de « contrôle excellent » et de « contrôle inadéquat » nous sont apparus comme les plus significatifs cliniquement. En effet, le « contrôle excellent » indique que le BIS se trouve dans les limites de $\pm 10\%$ de la cible, i.e. entre 41 à 49 pour la cible de 45. Quant au « contrôle inadéquat », il implique des valeurs de BIS soit supérieures à 58 (risque élevé de réveil per-opératoire) ou inférieures à 32 (une anesthésie trop profonde).

Quantitativement, la performance d'un système peut être exprimée en % du temps durant lequel le BIS se trouve dans un intervalle spécifique. Ainsi Liu et al. (11) et Puri et al. (19), ont choisi 40 et 60 comme intervalle ($\pm 20\%$ de 50 choisi comme cible). Pour chacun de ces systèmes, on a trouvé que le BIS était maintenu à l'intérieur de l'intervalle désiré pendant $89\pm 9\%$ et $87\pm 9\%$ du temps total respectivement. Comparativement à ces résultats, si on additionne nos % de « contrôle excellent » avec celui de « bon contrôle » pour maintenir le BIS à $\pm 20\%$ de notre cible de 45, on obtient $84\pm 7\%$. Ce résultat est similaire aux leurs mais une comparaison directe n'est pas appropriée car, avec une cible de 45, notre intervalle de 36 à 54 est plus restreint que le leur de 40 à 60.

Les indices de performance proposés par Varvel et al. (109) (p. 38) sont une méthode plus standardisée pour l'évaluation des systèmes d'administration de médicaments en boucle fermée. On commence par calculer l'erreur de performance (EP) qui est la différence entre la valeur de BIS mesurée et la cible. La médiane des EP (MDPE) mesure le biais et porte un signe positif ou négatif. Un MDPE de -1.1% signifie que la moitié des valeurs de BIS se trouvent légèrement en dessous de la cible. La médiane de la valeur absolue des EP, MDAPE, indique la grandeur de l'erreur ou la précision. Un MDAPE de 9.1% signifie que la moitié des BIS se

trouvaient autour de $\pm 9.1\%$ de la cible. Ceci équivaut au résultat du pourcentage du « contrôle excellent » (i.e., pour 55% du temps, le BIS se situait à $\pm 10\%$ de la cible). Le « wobble » mesure la variabilité des mesures et renseigne alors sur la stabilité du régulateur. Il est plus fort dans le groupe « contrôle manuel ». La performance de notre système se compare favorablement avec celle des systèmes décrits par Liu et al. (76) (MDPE=-3.32%; MDAPE=9.94%; wobble=8.10%) et Puri et al. (19) (MDPE=1%; MDAPE=9.45%; wobble=8.4%).

Comme Liu et al. (11) ont démontré que les indices de performances ne permettent pas l'appréciation exacte de la performance s'ils sont interprétés individuellement, nous proposons ici le « Global Performance Index » (GPI) (p.48) qui est proportionnel au carré du pourcentage du « contrôle excellent » et inversement proportionnel au MDAPE, au « wobble » et au pourcentage du « contrôle inadéquat ». Cet index est sans unités et plus il est élevé, meilleure est la performance atteinte. En se basant sur le GPI, la performance globale du groupe « boucle fermée » est meilleur que celle du groupe « contrôle manuel » dans notre étude.

6.1.2 Traitement des artéfacts

Nous nous démarquons des autres études par l'implémentation d'un mécanisme de protection contre les artéfacts. Alors que Gentilini et al. (99), Locher et al.(71) et Liu et al. (11) ont présumé un BIS valide pour un SQI > 20, SQI > 30 et SQI > 50, respectivement, nous avons considéré inclure l'EMG pour mieux garantir la qualité de la valeur du BIS. Si l'indice de fiabilité du SQI était <40 et que l'indice de l'EMG était >40, le BIS était considéré invalide. En moyenne, nous avons trouvé que le BIS était invalide durant $2.25 \pm 2.5\%$ du temps total de l'anesthésie. En plus de cette période d'invalidité, comme d'autres on fait (19, 67, 68), toute période où le BIS était inexistant (i.e. SQI <15), était exclue de l'analyse subséquente. Il est à noter qu'il n'existe pas de valeurs seuil reconnue du SQI et EMG pour accepter ou rejeter une valeur BIS. Toutefois, on sait que la présence d'artéfacts de nature musculaire, modifie l'indice EMG lequel induira un BIS faussement élevé (49, 50). Vu que notre

algorithme isole les augmentations transitoires du BIS qui ne reflètent pas une hypnose légère, permet d'éviter des injections inutiles de bolus.

Durant les périodes d'artéfacts ou en l'absence du BIS, les régulateurs basés sur un modèle pharmacologique « ouvrent la boucle » mais ne changent pas la concentration cible du site d'action jusqu'à ce que le BIS redevienne valide (11, 68, 99). La dose alors administrée sera déterminée entièrement par le modèle. Quand les artéfacts durent longtemps (à cause des cautères électriques), une moyenne des doses précédentes est calculée sur un laps de temps qui est proportionnel à la durée des artéfacts.

6.1.3 Temps de réveil et consommation de propofol

Nous avons trouvé que les patients du groupe « boucle fermée » ont été extubés en moins de 10 min après l'arrêt de la perfusion de propofol montrant ainsi une différence significative avec eux du groupe « contrôle manuel » qui ont pris en moyenne 12 min. Ce résultat est comparable à celui d'autres études (11, 19, 68). Toutefois, on a trouvé que la consommation totale de propofol était similaire dans nos deux groupes. La raison pharmacologique de ce résultat n'est pas claire, ceci serait à étudier dans des études futures.

Quand le BIS se trouve entre 30 et 60, notre système change les doses d'infusion à un intervalle d'au moins 40 s comparé à 30 s dans l'algorithme de Puri et al. (19). D'autres recherches sont nécessaires pour identifier s'il existe un intervalle optimal pour le changement automatique de la dose. Dans le groupe « contrôle manuel », un changement est effectué en moyenne chaque 7 min (ou 9.5 changements par heure) ce qui implique beaucoup de travail pour l'anesthésiste. Dans l'étude de Puri et al. (19), le contrôle manuel du débit de propofol a nécessité une médiane de 30 changements. Les premières impressions de l'anesthésiste qui s'est servi du système en boucle fermée sont à l'effet que sa charge de travail est réduite et qu'il peut se concentrer sur des tâches plus exigeantes pour offrir de meilleurs soins au patient. Toutefois ceci reste à être mesuré objectivement dans de prochaines études.

6.2 Interface-utilisateur

L'acceptation des systèmes en boucle fermée en clinique ne serait pas possible si ceux-ci étaient livrés dans une « boîte noire » car les systèmes experts utilisés sont critiqués pour leur manque de transparence (20). Pour éviter ceci, une étude a été menée en vue de déterminer la meilleure façon d'afficher des paramètres de l'anesthésie. Quatre interfaces ont été produites et leur convivialité, étudiée dans un contexte similaire à une tâche de monitoring en salle d'opération. Les quatre interfaces ont été évaluées dans un ordre aléatoire par des anesthésistes et des résidents du département. Aucune différence importante n'a été trouvée entre les résultats des deux groupes probablement à cause du fait, exception faite du BIS, qu'il s'agissait de nouveaux paramètres pour ces participants et qu'aucun d'entre eux n'avait été précédemment exposé à l'AnalgoscoreTM et à la phonomyographie tels qu'utilisés dans l'étude.

L'anesthésiste doit être en mesure de diagnostiquer les incidents critiques et de les anticiper si possible en vue d'effectuer l'intervention nécessaire (administrer ou arrêter un médicament) de façon à offrir le meilleur soin au patient. Le temps de réaction est la variable la plus mesurée dans les études d'évaluation des interfaces de l'anesthésie (28). Nous avons mesuré aussi l'exactitude des réponses. Ceci est d'autant plus pertinent pour les scénarios complexes où le participant aurait omis une anomalie même s'il a réagit promptement. Comme la charge de travail est reliée à l'erreur humaine qui entraîne une réduction de la qualité des soins de l'anesthésie (113), on s'est servi du NASA-TLX (p. 89) pour mesurer la charge de travail subjective. Ce test a été employé dans plusieurs études portant sur l'évaluation des interfaces (30, 32, 114, 115).

Le plus faible score du NASA-TLX a été obtenu pour l'interface mixte avec lequel on avait obtenu les plus courts temps de réaction. Cela indique que la combinaison d'éléments graphiques et numériques est préférable à l'utilisation que de l'un des deux types. Même s'ils sont prêts à adopter quelques caractéristiques graphiques, les anesthésistes demeureraient plus à l'aise avec la présentation de valeurs numériques. L'interface graphique-avancé ne présente pas d'élément

graphique séparé mais une représentation bidimensionnelle de deux variables. Nous ne pouvons pas toutefois le considérer comme une interface « écologique » (voire section 2.2) parce qu'aucune relation entre le BIS et l'AnalgoscoreTM n'est établie : la chute de l'un ne s'accompagne pas nécessairement d'une diminution de l'autre. Si l'on se fie au score du NASA-TLX, cette interface est la plus compliquée et la moins conviviale même si le principe de fonctionnement est simple : l'utilisateur devant repérer si le point noir se trouve ou non dans la zone verte pour s'assurer d'un niveau adéquat de l'anesthésie, de l'analgesie et de la relaxation musculaire. Ce type d'interface est toutefois très utilisé dans l'aviation. Les moniteurs intégrés nécessiteraient donc plus de temps d'apprentissage et d'attention que les moniteurs traditionnels même s'ils permettent des temps de réaction et d'exactitude similaires (29).

Tant chez les anesthésistes que chez les résidents du département, on a trouvé que l'interface mixte permettait d'obtenir un temps de réaction le plus rapide, une meilleure exactitude et le plus faible score du NASA-TLX. C'est donc le type d'interface qui a été retenu pour le système qu'on propose pour l'anesthésie en boucle fermée.

Limitations

Conduire une étude sur le monitoring de l'anesthésie en dehors de l'environnement dans lequel ce moniteur est utilisé, i.e., la salle d'opération, est une limitation inhérente à ce genre d'étude. Drews et Westenskow (8) notent que la corrélation entre la performance des participants dans le cadre d'un laboratoire et celle dans la vraie pratique n'est pas encore claire. La tâche expérimentale dans cette étude est une des nombreuses fonctions de l'anesthésiste en salle d'opération. Nous avons tenté de produire différents scénarios pour chaque interface en essayant de maintenir le même degré de complexité (pour ne pas introduire des biais en faveur d'une interface) et d'éviter la redondance. Vu que le moniteur intégré IMATM comporte seulement trois paramètres, l'ajout de plusieurs « anomalies » par scénario s'est imposé. Mais un nombre plus élevé que cinq scénarios par interface n'est pas envisageable. La redondance entraînerait un effet d'apprentissage.

Dans la plus récente revue de littérature, Gorges et al. (28) recommandent la prise en considération de l'âge et la consommation de caféine (en plus de l'expertise que nous avons étudiée). Parmi les quelques études consacrées à ces effets, il y a celle de Gurushanthaiah et al. (6) pour qui l'âge et la caféine n'ont pas d'influence sur la performance des anesthésistes mais l'échantillon ne comportait que cinq participants. Dans notre étude, nous avons fait l'hypothèse que l'âge est proportionnel au nombre d'années d'expériences en anesthésie. Ceci est particulièrement vrai parce que les deux anesthésistes les plus âgés du groupe ont plus de 25 ans d'expérience. Il est peu probable que l'âge affecte les résultats sachant qu'aucune différence ont été notés quand à l'expertise des participants (anesthésistes vs résidents). Il se peut que la consommation de caféine et l'historique de sommeil puissent influencer la vigilance durant une tâche de monitoring mais ceci n'a pas été mesuré. Toutefois, à l'exception d'un anesthésiste et d'un résident, les participants à notre étude accomplissaient une journée de travail clinique habituel: au moment de l'expérience, ils se trouvaient dans les mêmes conditions physiques que celles rencontrées lors d'un traitement d'un patient en salle d'opération.

Chapitre 7 : Conclusion

Nos recherches ont portées sur le développement d'un système d'administration de propofol - principal de l'anesthésie moderne – en boucle fermé pour maintenir la perte de conscience du patient pendant une chirurgie. Parmi les algorithmes disponibles pour exercer ce contrôle, nous avons opté pour un système expert élaboré à partir des connaissances et de l'expérience d'un anesthésiste (ici le Dr. TM Hemmerling). En se servant d'indices de performances reconnus, on a montré que notre système en boucle fermée contrôlait mieux la profondeur de l'anesthésie que ne le permettait une administration manuelle.

En anesthésie, les systèmes en boucle fermée ont été investigués et utilisés en recherche depuis un certain temps mais malgré des avantages certains, en comparaison avec l'administration manuelle d'agents anesthésiques, ils n'ont pas encore fait leur entrée dans la pratique routinière. Comme les tâches de l'anesthésiste sont nombreuses et deviennent plus en plus exigeantes avec les nouveaux outils technologiques, il est très important d'utiliser des affichages modernes et avancés permettant un monitoring sophistiqué mais facile d'utilisation. C'est ainsi que nous avons comparé quatre interfaces différentes avant d'arrêter notre choix sur l'interface couleur utilisant des éléments graphiques et numériques pour informer l'anesthésiste de l'état de son patient.

Dans la foulée de nos travaux, un système pouvant contrôler les trois composants de l'anesthésia – l'inconscience, l'analgésie et la relaxation musculaire a été développé et des essais préliminaires ont été réalisés avec succès. On s'approche de plus en plus d'un système pouvant être qualifié d'« anesthésie robotique ».

Références

1. Y. Ishizawa. *Mechanisms of anesthetic actions and the brain*. J Anesth, 2007. 21 (2) p: 187-99.
2. V. Billard and I. Constant. [*Automatic analysis of electroencephalogram: what is its value in the year 2000 for monitoring anesthesia depth?*]. Ann Fr Anesth Reanim, 2001. 20 (9) p: 763-85.
3. P. G. Barash, B. F. Cullen and R. K. Stoelting. *Clinical Anesthesia*. Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
4. D. Royston and F. Cox. *Anaesthesia: the patient's point of view*. Lancet, 2003. 362 (9396) p: 1648-58.
5. J. B. Mayfield. *The impact of intraoperative monitoring on patient safety*. Anesthesiol Clin, 2006. 24 (2) p: 407-17.
6. K. Gurushanthaiah, M. B. Weinger and C. E. Englund. *Visual display format affects the ability of anesthesiologists to detect acute physiologic changes. A laboratory study employing a clinical display simulator*. Anesthesiology, 1995. 83 (6) p: 1184-93.
7. G. T. Blike, S. D. Surgenor and K. Whalen. *A graphical object display improves anesthesiologists' performance on a simulated diagnostic task*. J Clin Monit Comput, 1999. 15 (1) p: 37-44.
8. F. A. Drews and D. R. Westenskow. *The right picture is worth a thousand numbers: data displays in anesthesia*. Hum Factors, 2006. 48 (1) p: 59-71.
9. C. L. Lake. *Clinical Monitoring for Anesthesia & Critical Care*. Second ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994.
10. M. Krol and D. L. Reich. *Expert systems in anesthesiology*. Drugs Today (Barc), 1998. 34 (7) p: 593-601.
11. N. Liu, T. Chazot, A. Genty, A. Landais, A. Restoux, K. McGee, P. A. Laloe, B. Trillat, L. Barvais and M. Fischler. *Titration of propofol for anesthetic induction and maintenance guided by the bispectral index: closed-loop versus manual control: a prospective, randomized, multicenter study*. Anesthesiology, 2006. 104 (4) p: 686-95.
12. C. W. Mayo, R. G. Bickford and A. Faulconer, Jr. *Electroencephalographically controlled anesthesia in abdominal surgery*. J Am Med Assoc, 1950. 144 (13) p: 1081-3.

13. D. K. Kiersey, A. Faulconer, Jr. and R. G. Bickford. *Automatic electroencephalographic control of thiopental anesthesia*. *Anesthesiology*, 1954. 15 (4) p: 356-64.
14. P. Bischoff, G. Schneider and E. Kochs. *Anesthetic drug pharmacodynamics*. *Handb Exp Pharmacol*, 2008. (182) p: 379-408.
15. V. Bonhomme and P. Hans. [*Monitoring the depth of anaesthesia: why, how and at which cost?*]. *Rev Med Liege*, 2007. 62 (Spec No.2) p: 33-9.
16. E. Salhab. *L'AnalgoScore - score objectif de la douleur intra opératoire - et développement d'un système de monitoring intégré en anesthésie*. Université de Montréal - Faculté des Études Supérieures: Institut de Génie Biomédical, 2006
17. S. L. Shafer and D. R. Stanski. *Defining depth of anesthesia*. *Handb Exp Pharmacol*, 2008. (182) p: 409-23.
18. P. S. Glass. *Anesthetic drug interactions: an insight into general anesthesia--its mechanism and dosing strategies*. *Anesthesiology*, 1998. 88 (1) p: 5-6.
19. G. D. Puri, B. Kumar and J. Aveek. *Closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) using bispectral index: a performance assessment study*. *Anaesth Intensive Care*, 2007. 35 (3) p: 357-62.
20. M. M. Struys, E. P. Mortier and T. De Smet. *Closed loops in anaesthesia*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006. 20 (1) p: 211-20.
21. B. Guignard. *Monitoring analgesia*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006. 20 (1) p: 161-80.
22. A. R. Absalom, N. Sutcliffe and G. N. Kenny. *Closed-loop control of anesthesia using Bispectral index: performance assessment in patients undergoing major orthopedic surgery under combined general and regional anesthesia*. *Anesthesiology*, 2002. 96 (1) p: 67-73.
23. T. M. Hemmerling, S. Charabati, E. Salhab, D. Bracco and P. A. Mathieu. *The 'AnalgoScore': A novel score to monitor intraoperative pain and its use for remifentanyl closed-loop application*. *Journal of Computers*, 2009. 4 (4) *In process*.
24. T. M. Hemmerling and N. Le. *Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician*. *Can J Anaesth*, 2007. 54 (1) p: 58-72.
25. P. Michels, D. Gravenstein and D. R. Westenskow. *An integrated graphic data display improves detection and identification of critical events during anesthesia*. *J Clin Monit*, 1997. 13 (4) p: 249-59.

26. A. M. Fields, K. M. Fields and J. W. Cannon. *Closed-loop systems for drug delivery*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008. 21 (4) p: 446-51.
27. P. S. Glass and I. J. Rampil. *Automated anesthesia: fact or fantasy?* *Anesthesiology*, 2001. 95 (1) p: 1-2.
28. M. Gorges and N. Stagers. *Evaluations of Physiological Monitoring Displays: A Systematic Review*. *J Clin Monit Comput*, 2007. p: 45-66.
29. P. M. Sanderson, M. O. Watson and W. J. Russell. *Advanced patient monitoring displays: tools for continuous informing*. *Anesth Analg*, 2005. 101 (1) p: 161-8.
30. S. B. Wachter, J. Agutter, N. Syroid, F. Drews, M. B. Weinger and D. Westenskow. *The employment of an iterative design process to develop a pulmonary graphical display*. *J Am Med Inform Assoc*, 2003. 10 (4) p: 363-72.
31. W. G. Cole and J. G. Stewart. *Human performance evaluation of a metaphor graphic display for respiratory data*. *Methods Inf Med*, 1994. 33 (4) p: 390-6.
32. J. Agutter, F. Drews, N. Syroid, D. Westenskow, R. Albert, D. Strayer, J. Bermudez and M. B. Weinger. *Evaluation of graphic cardiovascular display in a high-fidelity simulator*. *Anesth Analg*, 2003. 97 (5) p: 1403-13.
33. P. Fiset, T. Paus, T. Daloz, G. Plourde, P. Meuret, V. Bonhomme, N. Hajj-Ali, S. B. Backman and A. C. Evans. *Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study*. *J Neurosci*, 1999. 19 (13) p: 5506-13.
34. J. Bruhn, P. S. Myles, R. Sneyd and M. M. Struys. *Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next?* *Br J Anaesth*, 2006. 97 (1) p: 85-94.
35. T. G. Monk, V. Saini, B. C. Weldon and J. C. Sigl. *Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery*. *Anesth Analg*, 2005. 100 (1) p: 4-10.
36. I. J. Rampil. *A primer for EEG signal processing in anesthesia*. *Anesthesiology*, 1998. 89 (4) p: 980-1002.
37. E. Freye and J. V. Levy. *Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit: an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. Part I: The electroencephalogram*. *J Clin Monit Comput*, 2005. 19 (1-2) p: 1-76.
38. P. Pandin. *[The neuro-anaesthesiology assisted by the electroencephalogram]*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2004. 23 (4) p: 395-403.

39. Aspect Medical Systems. *Technology Overview: Bispectral Index*. 1997
40. W. Nahm, G. Stockmanns, J. Petersen, H. Gehring, E. Konecny, H. D. Kochs and E. Kochs. *Concept for an intelligent anaesthesia EEG monitor*. Med Inform Internet Med, 1999. 24 (1) p: 1-9.
41. J. C. Sigl and N. G. Chamoun. *An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram*. J Clin Monit, 1994. 10 (6) p: 392-404.
42. J. Johnstone. *Bispectral Analysis of the EEG: A Brief Technical Note*. Journal of Neurotherapy, 2002. 6 (3) p: 77-81.
43. J. W. Johansen. *Update on bispectral index monitoring*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2006. 20 (1) p: 81-99.
44. J. W. Johansen and P. S. Sebel. *Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring*. Anesthesiology, 2000. 93 (5) p: 1336-44.
45. C. J. D. Pomfrett and A. J. Pearson. *EEG monitoring using bispectral analysis*. Engineering Science and Education Journal, 1998. (August) p: 155-7.
46. M. T. Alkire. *Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers*. Anesthesiology, 1998. 89 (2) p: 323-33.
47. Y. Punjasawadwong, N. Boonjeungmonkol and A. Phongchiewboon. *Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. (4) p: CD003843.
48. Aspect Medical Systems. *Exposé sur les effets de l'electromyogramme (EMG) et autres signaux de fréquence élevée sur l'Index Bispectral (BIS)*. 1999
49. A. A. Dahaba. *Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state*. Anesth Analg, 2005. 101 (3) p: 765-73.
50. S. Kelly. *Monitoring level of consciousness during anesthesia and sedation*. 2003
51. J. G. Bovill. *Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon*. Handb Exp Pharmacol, 2008. (182) p: 121-42.
52. R. C. Terrell. *The invention and development of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane*. Anesthesiology, 2008. 108 (3) p: 531-3.

53. E. I. Eger, 2nd. *Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia*. Am J Health Syst Pharm, 2004. 61 Suppl 4 p: S3-10.
54. P. F. White. *Textbook of Intravenous Anesthesia*. First ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
55. J. S. Mallon and G. Edelist. *Total intravenous anaesthesia*. Can J Anaesth, 1990. 37 (3) p: 279-81.
56. Y. Kotani, M. Shimazawa, S. Yoshimura, T. Iwama and H. Hara. *The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties*. CNS Neurosci Ther, 2008. 14 (2) p: 95-106.
57. A. M. Debailleul, A. Fichten and R. Krivosic-Horber. [*Target-controlled infusion with propofol for neuro-anesthesia*]. Ann Fr Anesth Reanim, 2004. 23 (4) p: 375-82.
58. P. Auteur. *Livre de pharmacologie des agents anesthésiques*, année.
59. C. Vanlersberghe and F. Camu. *Propofol*. Handb Exp Pharmacol, 2008. (182) p: 227-52.
60. C. H. Ting, R. H. Arnott, D. A. Linkens and A. Angel. *Migrating from target-controlled infusion to closed-loop control in general anaesthesia*. Comput Methods Programs Biomed, 2004. 75 (2) p: 127-39.
61. J. Schuttler, H. Schwilden and H. Stoekel. *Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications*. Anaesthesia, 1983. 38 Suppl p: 53-6.
62. F. Guarracino, F. Lapolla, C. Cariello, A. Danella, L. Doroni, R. Baldassarri, A. Boldrini and M. L. Volpe. *Target controlled infusion: TCI*. Minerva Anesthesiol, 2005. 71 (6) p: 335-7.
63. J. B. Glen. *The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol*. Anaesthesia, 1998. 53 Suppl 1 p: 13-21.
64. T. M. Hemmerling. *Automated Anesthesia*, Advances in Anesthesia (25) 2007. Amsterdam: Elsevier Inc.
65. K. Leslie, O. Clavisi and J. Hargrove. *Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. (3) p: CD006059.

66. N. Liu, T. Chazot, B. Trillat, G. A. Dumont and M. Fischler. *[Closed-loop titration of propofol guided by the bispectral index]*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2007. 26 (10) p: 850-4.
67. E. Mortier, M. Struys, T. De Smet, L. Versichelen and G. Rolly. *Closed-loop controlled administration of propofol using bispectral analysis*. *Anaesthesia*, 1998. 53 (8) p: 749-54.
68. M. M. Struys, T. De Smet, L. F. Versichelen, S. Van De Velde, R. Van den Broecke and E. P. Mortier. *Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration*. *Anesthesiology*, 2001. 95 (1) p: 6-17.
69. F. Tehrani, M. Rogers, T. Lo, T. Malinowski, S. Afuwape, M. Lum, B. Grundl and M. Terry. *Closed-loop control of the inspired fraction of oxygen in mechanical ventilation*. *J Clin Monit Comput*, 2002. 17 (6) p: 367-76.
70. F. Tehrani, M. Rogers, T. Lo, T. Malinowski, S. Afuwape, M. Lum, B. Grundl and M. Terry. *A dual closed-loop control system for mechanical ventilation*. *J Clin Monit Comput*, 2004. 18 (2) p: 111-29.
71. S. Locher, K. S. Stadler, T. Boehlen, T. Bouillon, D. Leibundgut, P. M. Schumacher, R. Wymann and A. M. Zbinden. *A new closed-loop control system for isoflurane using bispectral index outperforms manual control*. *Anesthesiology*, 2004. 101 (3) p: 591-602.
72. K. Leslie, A. Absalom and G. N. Kenny. *Closed loop control of sedation for colonoscopy using the Bispectral Index*. *Anaesthesia*, 2002. 57 (7) p: 693-7.
73. A. R. Absalom and G. N. Kenny. *Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery*. *Br J Anaesth*, 2003. 90 (6) p: 737-41.
74. H. Schwilden, J. Schuttler and H. Stoeckel. *Closed-loop feedback control of methohexital anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans*. *Anesthesiology*, 1987. 67 (3) p: 341-7.
75. H. Schwilden, H. Stoeckel and J. Schuttler. *Closed-loop feedback control of propofol anaesthesia by quantitative EEG analysis in humans*. *Br J Anaesth*, 1989. 62 (3) p: 290-6.
76. N. Liu, T. Chazot, B. Trillat, R. Pirracchio, J. D. Law-Koune, L. Barvais and M. Fischler. *Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study*. *Eur J Anaesthesiol*, 2006. 23 (6) p: 465-9.

77. T. Shecke, M. Langen, H. J. Popp, G. Rau, H. Kasmacher and G. Kalff. *Knowledge-based decision support for patient monitoring in cardioanesthesia*. Int J Clin Monit Comput, 1992. 9 (1) p: 1-11.
78. H. A. Schwid and D. O'Donnell. *The Anesthesia Simulator Consultant: simulation plus expert system*. Anesthesiol Rev, 1993. 20 (5) p: 185-9.
79. A. Timcenko and D. L. Reich. *Real-time expert system for advising anesthesiologists in the cardiac operating room*. Proc Annu Symp Comput Appl Med Care, 1994. p: 1005.
80. D. L. Reich, T. K. Osinski, C. Bodian, M. Krol, K. Sarier, R. Roth and S. N. Konstadt. *An algorithm for assessing intraoperative mean arterial pressure lability*. Anesthesiology, 1997. 87 (1) p: 156-61.
81. S. G. Greenhow, D. A. Linkens and A. J. Asbury. *Pilot study of an expert system adviser for controlling general anaesthesia*. Br J Anaesth, 1993. 71 (3) p: 359-65.
82. M. Dojat and L. Brochard. *Knowledge-based systems for automatic ventilatory management*. Respir Care Clin N Am, 2001. 7 (3) p: 379-96, viii.
83. F. T. Tehrani and J. H. Roum. *Intelligent decision support systems for mechanical ventilation*. Artif Intell Med, 2008. 44 (3) p: 171-82.
84. J. Schaublin, M. Derighetti, P. Feigenwinter, S. Petersen-Felix and A. M. Zbinden. *Fuzzy logic control of mechanical ventilation during anaesthesia*. Br J Anaesth, 1996. 77 (5) p: 636-41.
85. M. S. Ibbini and M. A. Masadeh. *A fuzzy logic based closed-loop control system for blood glucose level regulation in diabetics*. J Med Eng Technol, 2005. 29 (2) p: 64-9.
86. T. Tsutsui and S. Arita. *Fuzzy-logic control of blood pressure through enflurane anesthesia*. J Clin Monit, 1994. 10 (2) p: 110-7.
87. K. Kashihara, T. Kawada, K. Uemura, M. Sugimachi and K. Sunagawa. *Adaptive predictive control of arterial blood pressure based on a neural network during acute hypotension*. Ann Biomed Eng, 2004. 32 (10) p: 1365-83.
88. C. M. Held and R. J. Roy. *Hemodynamic management of congestive heart failure by means of a multiple mode rule-based control system using fuzzy logic*. IEEE Trans Biomed Eng, 2000. 47 (1) p: 115-23.
89. S. E. Kern, J. O. Johnson and D. R. Westenskow. *Fuzzy logic for model adaptation of a pharmacokinetic-based closed loop delivery system for pancuronium*. Artif Intell Med, 1997. 11 (1) p: 9-31.

90. J. S. Shieh, S. Z. Fan, L. W. Chang and C. C. Liu. *Hierarchical rule-based monitoring and fuzzy logic control for neuromuscular block*. J Clin Monit Comput, 2000. 16 (8) p: 583-92.
91. R. Allen and D. Smith. *Neuro-fuzzy closed-loop control of depth of anaesthesia*. Artif Intell Med, 2001. 21 (1-3) p: 185-91.
92. C. S. Nunes, M. Mahfouf, D. A. Linkens and J. E. Peacock. *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. 35 (3) p: 195-206.
93. M. Mahfouf, C. S. Nunes, D. A. Linkens and J. E. Peacock. *Modelling and multivariable control in anaesthesia using neural-fuzzy paradigms Part II. Closed-loop control of simultaneous administration of propofol and remifentanyl*. Artif Intell Med, 2005. 35 (3) p: 207-13.
94. K. Kashihara. *Automatic regulation of hemodynamic variables in acute heart failure by a multiple adaptive predictive controller based on neural networks*. Ann Biomed Eng, 2006. 34 (12) p: 1846-69.
95. W. M. Haddad, J. M. Bailey, T. Hayakawa and N. Hovakimyan. *Neural network adaptive output feedback control for intensive care unit sedation and intraoperative anesthesia*. IEEE Trans Neural Netw, 2007. 18 (4) p: 1049-66.
96. T. De Smet, M. M. Struys, M. M. Neckebroek, K. Van den Hauwe, S. Bonte and E. P. Mortier. *The accuracy and clinical feasibility of a new bayesian-based closed-loop control system for propofol administration using the bispectral index as a controlled variable*. Anesth Analg, 2008. 107 (4) p: 1200-10.
97. A. Morley, J. Derrick, P. Mainland, B. B. Lee and T. G. Short. *Closed loop control of anaesthesia: an assessment of the bispectral index as the target of control*. Anaesthesia, 2000. 55 (10) p: 953-9.
98. N. Liu, E. Bourgeois, T. Chazot, I. Murat and M. Fischler. *Closed-loop administration of propofol and remifentanyl guided by the Bispectral Index in patient requiring an emergency lung volume reduction*. Paediatr Anaesth, 2007. 17 (9) p: 909-10.
99. A. Gentilini, M. Rossoni-Gerosa, C. W. Frei, R. Wymann, M. Morari, A. M. Zbinden and T. W. Schnider. *Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane*. IEEE Trans Biomed Eng, 2001. 48 (8) p: 874-89.
100. G. N. Kenny and H. Mantzaridis. *Closed-loop control of propofol anaesthesia*. Br J Anaesth, 1999. 83 (2) p: 223-8.

101. A. Gentilini, C. Schaniel, M. Morari, C. Bieniok, R. Wymann and T. Schnider. *A new paradigm for the closed-loop intraoperative administration of analgesics in humans*. IEEE Trans Biomed Eng, 2002. 49 (4) p: 289-99.
102. M. Luginbuhl, C. Bieniok, D. Leibundgut, R. Wymann, A. Gentilini and T. W. Schnider. *Closed-loop control of mean arterial blood pressure during surgery with alfentanil: clinical evaluation of a novel model-based predictive controller*. Anesthesiology, 2006. 105 (3) p: 462-70.
103. M. Kansanaho and K. T. Olkkola. *Performance assessment of an adaptive model-based feedback controller: comparison between atracurium, mivacurium, rocuronium and vecuronium*. Int J Clin Monit Comput, 1996. 13 (4) p: 217-24.
104. G. Geldner, U. Schwarz, M. Ruoff, J. Romeiser, M. Lendl, W. Schutz and M. Georgieff. *[Development of a new closed-loop system for controlling mivacurium-induced neuromuscular blockade]*. Anaesthesist, 1999. 48 (3) p: 157-62.
105. P. M. Schumacher, K. S. Stadler, R. Wirz, D. Leibundgut, C. A. Pfister and A. M. Zbinden. *Model-based control of neuromuscular block using mivacurium: design and clinical verification*. Eur J Anaesthesiol, 2006. 23 (8) p: 691-9.
106. A. De Haes, D. J. Eleveld and J. M. Wierda. *Prolonged closed-loop control of muscle relaxation using rocuronium*. Anaesthesia, 2002. 57 (12) p: 1237-8.
107. D. J. Eleveld, J. H. Proost and J. M. Wierda. *Evaluation of a closed-loop muscle relaxation control system*. Anesth Analg, 2005. 101 (3) p: 758-64, table of contents.
108. H. Illman, H. Antila and K. T. Olkkola. *Quantitation of the effect of nitrous oxide on rocuronium infusion requirements using closed-loop feedback control*. Anesthesiology, 2008. 108 (3) p: 388-91.
109. J. R. Varvel, D. L. Donoho and S. L. Shafer. *Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps*. J Pharmacokinet Biopharm, 1992. 20 (1) p: 63-94.
110. R. W. D. Nickalls and R. Ramasubramanian. *Interfacing the IBM-PC to medical equipment* New York: Cambridge University Press, 1995.
111. T. M. Hemmerling, D. Babin and F. Donati. *Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method*. Anesthesiology, 2003. 98 (2) p: 359-63.
112. S. G. Hart and L. E. Staveland. *Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of empirical and theoretical research*, Human Mental Workload 1988. Amsterdam: North Holland Press

113. J. M. Leedal and A. F. Smith. *Methodological approaches to anaesthetists' workload in the operating theatre*. Br J Anaesth, 2005. 94 (6) p: 702-9.
114. R. W. Albert, J. A. Agutter, N. D. Syroid, K. B. Johnson, R. G. Loeb and D. R. Westenskow. *A simulation-based evaluation of a graphic cardiovascular display*. Anesth Analg, 2007. 105 (5) p: 1303-11.
115. N. D. Syroid, J. Agutter, F. A. Drews, D. R. Westenskow, R. W. Albert, J. C. Bermudez, D. L. Strayer, H. Prenzel, R. G. Loeb and M. B. Weinger. *Development and evaluation of a graphical anesthesia drug display*. Anesthesiology, 2002. 96 (3) p: 565-75.

Annexe : Approbation du comité d'éthique



Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre

Les meilleurs soins pour la vie
The Best Care for Life

July 24, 2007

Dr. Thomas Hemmerling
Department of Anesthesia
McGill University Health Centre
Montreal General Hospital

RE: GEN#07-002 entitled "Comparison of closed-loop control of propofol versus manual control using bispectral index (BIS)."

Dear Dr. Hemmerling:

The research proposal entitled above received Full Board review at the convened meeting of the MUHC-Montreal General Hospital Research Ethics Committee on June 20, 2007, was found ethically acceptable for conduct at the McGill University Health Centre, and was entered accordingly into the minutes of the Research Ethics Board (REB) meeting.

At the MUHC, sponsored research activities that require US federal assurance are conducted under Federal Wide Assurance (FWA) 00000840.

We are pleased to inform you that final approval for the above referenced research protocol (dated 23 July 2007), and the revised English and French Informed Consent Forms (dated 23 July 2007), was provided via review by the Co-Chairman on July 24, 2007, **valid until June 20, 2008**.

All research involving human subjects require review at a recurring interval. It is the responsibility of the principal investigator to submit an Application for Continuing Review to the REB prior to the expiration of approval to comply with the regulation for continuing review of "at least once per year".

It is important to note that validation for the translated version of the consent document has been certified by an MUHC translator. Any further modification to the REB approved and certified consent document must be identified by a revised date in the document footer, and re-submitted for review prior to its use.

The Research Ethics Boards (REBs) of the McGill University Health Centre are registered REBs working under the published guidelines of the Tri-Council Policy Statement, in compliance with the "Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique" (MSSS, 1998) and the Food and Drugs Act (7 June, 2001), acting in conformity with standards set forth in the (US) Code of Federal Regulations governing human subjects research, and functioning in a manner consistent with internationally accepted principles of good clinical practice.

We wish to advise you that this document completely satisfies the requirement for Research Ethics Board Attestation as stipulated by Health Canada.

.../2

McGill University Health Centre
Genetics/Population Research
Investigator Initiated Studies
Research Ethics Board
JUL 24 2007
DATE OF APPROVAL

Page 2 of 2
Dr. Thomas Hemmerling

RE: GEN#07-002 entitled "Comparison of closed-loop control of propofol versus manual control using bispectral index (BIS)."

The project was assigned MUHC Study Number GEN#07-002 that is required as MUHC reference when communicating about the research.

Should any revision to the study, or other unanticipated development occur prior to the next required review, you must advise the REB without delay. Regulation does not permit initiation of a proposed study modification prior to REB approval for the amendment.

Good luck with your study.

Denis Cournoyer, M. D. \
Co-Chairman
GEN (Genetics/Population Research/Investigator Initiated Studies) Research Ethics Board
MUHC-Montreal General Hospital

McGill University Health Centre
Genetics/Population Research
Investigator Initiated Studies
Research Ethics Board
JUL 24 2007
DATE OF APPROVAL