

Résumé du protocole

Administration du propofol et du rémifentanil en mode AIVOC lors d'une anesthésie générale guidée par l'index bispectral : comparaison entre perfusion manuelle et perfusion automatisée

(Etude multicentrique, prospective, randomisée, avec bénéfice direct)

Promoteur : Hôpital Foch, 92150 Suresnes

Coordonnateur de l'étude : Pr Fischler, Service d'Anesthésie, hôpital Foch

Médecins investigateurs :

- Docteurs Isabelle Aimé, Virginie Dumans-Nizard, Ngai Liu, Thierry Chazot et Marc Fischler. Service d'Anesthésie, Hôpital Foch, 40 rue Worth, 92 150 Suresnes
- Docteurs Landais et Mc Gee, CH d'Argenteuil, 66 rue Lieutenant Colonel Prudhon, 95100 Argenteuil
- Docteurs Delort-Laval, Gentil, Guillaume, Binje, Dumas, et Labeyrie, Clinique Saint Augustin, 114 av d'Ares, 33000 Bordeaux

Méthodologie :

Etude multicentrique, prospective, randomisée comprenant 2 groupes de patients :

- groupe « AIVOC manuel » : les posologies sont définies par le médecin anesthésiste-réanimateur,
- groupe « boucle » : les posologies sont modifiées automatiquement à partir de la mesure continue de l'index bispectral, le médecin anesthésiste-réanimateur pouvant intervenir à tout moment pour modifier ces posologies s'il le juge nécessaire.

Type d'étude :

Validation d'une modalité automatisée de perfusion du propofol et du rémifentanil.

Critères d'inclusion :

Sont inclus les patients devant bénéficier d'une anesthésie générale d'une durée supérieure à 1 heure comportant l'administration de propofol, de rémifentanil et d'un myorelaxant pour faciliter l'intubation oro-trachéale ou du fait des nécessités chirurgicales et qui ont accepté de participer à cette étude.

Critères d'exclusion

Sont exclus les

- patients mineurs,
- femmes enceintes,
- patients « estomac plein »,
- patients dont l'intubation est prévue difficile,
- patients allergiques à un des médicaments anesthésiques,
- patients porteurs d'un trouble neurologique ou musculaire,
- association d'une anesthésie générale et d'une anesthésie loco-régionale,

- intervention réalisée en urgence.

Période d'étude :

6 mois à partir de l'acceptation du CCPPRB

Nombre de patients prévus :

240 patients, 120 dans chaque groupe

Produit à l'étude :

- propofol (Propofol[®], Laboratoire Dakota Pharma) : administration par voie iv,
- rémifentanil (Ultiva[®], Laboratoire GlaxoSmithKline) : administration par voie iv.

Durée de l'étude par patient :

Elle correspond à la durée de l'anesthésie, soit 2 heures en moyenne.

Critères recherchés :

Le critère de jugement principal est le Score Global qui regroupe le pourcentage de temps pendant lequel l'index bispectral reste dans l'intervalle 40-60, le MDAPE (erreur absolue ou précision du système) et le Wobble (ou variabilité intra-individuelle). Le nombre nécessaire de sujets a été calculé sur ce critère. Le Score Global est de 50 ± 62 dans le groupe contrôle de notre travail précédent. La boucle fermée étudiée devrait permettre une diminution de 50 % de ce score. Avec un risque α de 5 % et un risque β de 20 %, le nombre de sujet nécessaire est de 98 par groupe. Compte-tenu des aléas, le nombre de patient à inclure sera de 120 patients dans chaque groupe avec une randomisation par centre.

Les critères secondaires comprennent :

- la consommation de propofol, de rémifentanil et de cisatracurium durant l'induction et l'entretien de l'anesthésie,
- le nombre de modifications de cible de propofol et de rémifentanil,
- le nombre d'épisodes d'anomalies hémodynamiques ayant nécessité un traitement,
- le remplissage per-opératoire et les pertes sanguines,
- le temps de réveil (défini comme le délai entre l'arrêt de la perfusion des perfusions de propofol et de rémifentanil et l'extubation),
- l'existence d'une mémorisation explicite,
- les dysfonctionnements de chacun des systèmes.

Déroulement de l'essai :

- Visite d'inclusion réalisée lors de la visite préanesthésique.
- Prémédication : les patients reçoivent de l'hydroxyzine (1 à 1,5 mg/kg) 1 heure avant l'induction.
- Anesthésie :

~ Monitoring usuel : électrocardiogramme 5 dérivations, pression artérielle non invasive ou invasive (voie radiale ou fémorale) selon le choix du médecin anesthésiste-réanimateur, oxymétrie de pouls, capnographie, monitoring de la curarisation à l'adducteur du pouce (NMT, Datex), index bispectral et activité électromyographie

(Aspect A2000 XP, Aspect Medical System, Newton MA, Version 3.11). Avant le début de l'anesthésie, il est vérifié que l'impédance de l'électrode de l'index bispectral est inférieure à 5 kΩ. Les données de monitoring sont enregistrées automatiquement toutes les 5 secondes par l'ordinateur porteur du logiciel Infusion Toolbox 95. Sont également enregistrées simultanément les valeurs des concentrations cibles au site effet du propofol et du rémifentanyl.

~ Médicaments anesthésiques : le propofol assure la composante hypnotique de l'induction anesthésique, le rémifentanyl l'analgésie, leur perfusion fait l'objet de l'étude.

~ Réalisation de l'induction anesthésique :

a) dans le groupe « AIVOC manuel », le médecin anesthésiste-réanimateur modifie les posologies du rémifentanyl et du propofol en fonction des données cliniques et du monitoring.

b) dans le groupe « boucle », les perfusions de propofol et de rémifentanyl sont modifiées automatiquement. A tout moment le médecin investigateur peut modifier les cibles de propofol ou de rémifentanyl, voire interrompre l'administration automatisée.

Le cisatracurium est injecté après la perte de conscience.

On considère comme la fin de l'induction le moment où la valeur de l'index bispectral est inférieure à 60 pendant 30 secondes.

~ Réalisation de l'intubation : l'intubation trachéale est réalisée lorsque le médecin anesthésiste-réanimateur la juge possible (données cliniques et du monitoring de la myorelaxation).

~ Ventilation par un mélange air et oxygène à part égales sans protoxyde d'azote.

~ Entretien de l'anesthésie :

a) dans le groupe « AIVOC manuel », la perfusion du propofol est guidée par l'index bispectral, la valeur recherchée est de 50 avec une tolérance entre 40 et 60.

Les modifications de cibles de rémifentanyl sont guidées par les signes cliniques habituellement utilisés en anesthésie (fréquence cardiaque et pression artérielle).

b) dans le groupe « boucle », les perfusions de propofol et de rémifentanyl sont modifiées automatiquement avec les mêmes objectifs d'index bispectral.

Le cisatracurium est administré si le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient juge qu'une myorelaxation est nécessaire. La posologie du cisatracurium est adaptée aux données du monitoring de la curarisation.

Dans les deux groupes, la persistance d'une anomalie hémodynamique pendant plus de 5 minutes conduit à modifier la conduite de l'anesthésie :

hypertension (pression artérielle moyenne > 125% de la valeur de base avant l'anesthésie)	nicardipine (1-2 mg iv puis perfusion selon la réponse clinique)
hypotension (pression artérielle	remplissage vasculaire ou éphédrine (3-6

moyenne < 75% de la valeur mesurée de base avant l'anesthésie)	mg) ou phényléphrine (20-100 µg)
tachycardie (fréquence cardiaque > 90 batt·min ⁻¹)	remplissage vasculaire ou esmolol (bolus de 0,5 mg/kg iv puis perfusion selon la réponse clinique)
Bradycardie (fréquence cardiaque < 45 batt·min ⁻¹)	atropine 0,5 mg

Le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient peut modifier ce schéma thérapeutique s'il le juge nécessaire. Il peut modifier les posologies du propofol ou du rémifentanil ou interrompre la « boucle ».

~ Réveil de l'anesthésie : il n'a pas de particularité. Chaque patient reçoit une heure avant la fin de l'intention les antalgiques prévus en fonction de son intervention : morphine, anti-inflammatoire non stéroïdien, néfopam, paracétamol (protocoles du service). Les patients sont transférés en salle de surveillance post-interventionnelle où la surveillance se poursuit selon les règles usuelles.

- Visite postopératoire à J1 ou J2 : elle recherche une mémorisation explicite.

Analyse statistique

Les deux groupes seront comparés par un test T de Student pour les variables quantitatives et un Chi-2 pour les variables qualitatives. Des tests non paramétriques seront utilisés lorsque la taille de l'échantillon l'exige. Une ANOVA à mesures répétées sera utilisée pour comparer les variations hémodynamiques lors de l'induction. Le seuil de significativité retenu est $p < 0.05$.

Résumé

La surveillance de l'index bispectral est devenue un élément important de la surveillance de l'anesthésie pour détecter les épisodes de sur ou de sous-dosage. La question posée par cette étude est de déterminer si une administration automatisée du propofol et du rémifentanil à partir de l'index bispectral permet d'assurer une anesthésie satisfaisante définie par le critère principal de jugement (pourcentage de temps pendant lequel l'index bispectral reste dans l'intervalle 40-60).