

Evaluation de l'influence de la myorelaxation sur l'index bispectral chez le malade anesthésié
Etude prospective, randomisée avec bénéfice direct

Promoteur :

Hôpital Foch, 92150 Suresnes

Coordonnateur de l'étude :

Pr Fischler, Service d'Anesthésie, hôpital Foch

Centres investigateurs

Service d'Anesthésie, hôpital Foch, Suresnes : Dr Liu, investigateur principal, et Dr Chazot

Département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Nantes : Dr Videcoq, investigateur principal, et Drs
Nougarède et Fournet

Département d'Anesthésie-Réanimation de l'hôpital Erasme, Bruxelles : Pr Barvais, investigateur principal

La surveillance de la profondeur de l'anesthésie repose sur des critères cliniques : mouvements qui disparaissent lorsque le patient est curarisé, évolution des paramètres hémodynamiques. Ces derniers peuvent être trompeurs : prise de médicament tels que bêta-bloquant ou vasodilatateur, altération du baro-réflexe (diabète), saignement per-opératoire,... Ainsi, on risque d'observer des surdosages en agents anesthésiques, notamment chez les sujets à risque ou âgés, avec leur effets cardio-vasculaires ou, à l'inverse, un allègement des posologies avec le risque de mémorisation per-opératoire.

Plusieurs techniques neurophysiologiques ont été proposées pour mesurer la profondeur de l'anesthésie. Ces techniques peuvent être classées en :

- techniques qui étudient les effets corticaux des agents anesthésiques (électro-encéphalogramme avec ses dérivés : analyse spectrale, analyse bispectrale, entropie) et les effets sous-corticaux (potentiels évoqués auditifs, variabilité de l'intervalle R-R de l'électrocardiogramme).
- techniques qui étudient les effets périphériques (contractilité du sphincter inférieur de l'œsophage, électromyogramme frontal, vasomotricité cutanée).

La seule technique commercialisée en France est le monitoring de l'index bispectral (BIS[®], Aspect Medical Systems, Natick, MA, États-Unis).

1. Le monitoring de l'index bispectral

1.1. Les bases théoriques

L'analyse bispectrale est un procédé élaboré de traitement du signal électro-encéphalographique qui quantifie la relation de phase existant entre les composants du spectre de puissance. Le moniteur BIS utilise des informations obtenues à partir du traitement mathématique du signal et aboutit à un paramètre

numérique unique qui n'a pas de dimension et qui prend des valeurs entre 100 (patient éveillé) et 0 (électro-encéphalogramme plat). Les détails du calcul constituent un brevet industriel.

Une banque de données d'enregistrements électro-encéphalographiques a été constituée en étudiant environ 5000 patients ayant bénéficié d'une anesthésie générale avec des protocoles d'anesthésie différents (1). La banque de données a inclus des informations cliniques (scores de sédation, perte de connaissance, présence ou absence de mouvements après des stimuli nociceptifs définis tels que l'incision cutanée), pharmacologiques (doses et concentrations de médicaments anesthésiques) et électro-encéphalographiques (analyse spectrale, analyse temporelle). Une analyse statistique par régression multiple a été pratiquée avec les paramètres électro-encéphalographiques en tant que variable dépendante (1).

La valeur de l'index bispectral est calculée par une formule mathématique complexe qui utilise les coefficients des sous-paramètres dont le "poids" relatif a été calculé. La manipulation des coefficients des différents sous-paramètres a eu pour but d'obtenir une relation linéaire entre les valeurs de l'index bispectral, d'une part, et les concentrations des différents médicaments anesthésiques et les réponses cliniques (perte de connaissance), d'autre part.

1.2. L'affichage des valeurs numériques de l'index bispectral

Il faut un minimum de 15 secondes d'électro-encéphalogramme au moniteur pour calculer une valeur de l'index bispectral. Le délai total d'affichage, somme de l'intervalle de temps nécessaire à l'acquisition du signal et de l'intervalle de temps nécessaire pour le calcul du paramètre, a été raccourci dans la version BIS 4.0. Les valeurs de l'index bispectral peuvent être moyennées sur une période de 15 ou de 30 secondes selon le choix fait par l'utilisateur.

L'index de qualité du signal (IQS), calculé sur 120 fenêtres de 2 secondes qui se superposent, permet de valider la qualité de la mesure. Il correspond au rapport entre le nombre de fenêtres correctes sur le nombre total de fenêtres. La valeur de l'index bispectral clignote lorsque l'index de qualité du signal est inférieur à 50 % (moins de 60 fenêtres correctes sur 120). La valeur de l'index bispectral ne s'affiche plus lorsque moins de 17 fenêtres sur 120 sont correctes.

Les signaux de haute fréquence (70-110 Hz) définis par le moniteur Aspect comprennent, en partie, une activité électro-myographique (EMG) vraie (30-300 Hz). Le fabricant a appelé ces signaux haute fréquence "signal EMG" pour des raisons de simplicité. Ce "signal EMG" est affiché en permanence sur l'écran du moniteur. Les interférences entre l'index bispectral et l'activité EMG vraie sont complexes. Les hypnotiques tels que le propofol diminuent l'activité EMG enregistrée avec un moniteur différent de l'index bispectral (2). En principe, lorsque le "signal EMG" est important, l'index de qualité du signal est diminué. En pratique, le "signal EMG" peut faussement augmenter les valeurs de l'index bispectral sans baisse des valeurs de l'IQS et l'administration de curares peut abolir le signal EMG et faire baisser artificiellement les valeurs de l'index bispectral (3). La version actuelle du moniteur BIS XP devait éliminer en grande partie ce problème d'interférence entre le "signal EMG" et les valeurs faussement élevées de l'index bispectral. Mais, notre expérience est que ce problème demeure, ce qui a été confirmé par

l'étude de Vivien et al. (4) concernant des patients sédatisés en réanimation. Ce problème nous a conduit à proposer la réalisation de cette étude pour des patients bénéficiant d'une anesthésie générale.

2. Index bispectral et anesthésie

2.1. Index bispectral et hypnotiques

Les valeurs de l'index bispectral d'un sujet conscient et non prémédiqué varient entre 91 et 100 (95 ± 2) (5). La prémédication par les benzodiazépines diminue légèrement mais significativement les valeurs de l'index bispectral de 96 (pas de prémédication) à 93 (6). Les valeurs de l'index bispectral diminuent de manière linéaire avec l'augmentation des concentrations de la majorité des hypnotiques tels que le propofol, le thiopental, le midazolam et l'isoflurane, habituellement utilisées pour induire une amnésie et la perte de connaissance (7). Les relations établies entre l'index bispectral, les scores de sédation et les concentrations plasmatiques pour la majorité des hypnotiques confirment son intérêt pour monitorer la composante hypnose de l'anesthésie.

Les résultats d'une étude multicentrique (8) montrent que, pour des valeurs d'index bispectral entre 40 et 55 stabilisées sur plusieurs minutes, la probabilité d'un réveil peropératoire à l'incision cutanée est très faible, voire nulle. Cependant, pour des protocoles d'anesthésie ne comportant pas de morphiniques, les patients sans réaction motrice à l'incision cutanée possédaient des valeurs moyennes d'index bispectral plus basses comparées aux autres (42 ± 19 ; moyenne \pm écart type). Ainsi, pour abolir la réponse motrice à un stimulus douloureux comparable à une stimulation tétanique ou une incision cutanée (standardisée), l'hypnose doit être approfondie jusqu'à des valeurs d'index bispectral avoisinant 40 si aucun morphinique n'est associé.

2.2. Index bispectral et administration conjointe d'un hypnotique et d'un morphinique

Les effets des hautes doses de morphiniques sur l'EEG sont caractérisés par l'apparition progressive d'ondes delta, l'absence de "burst suppression" et un effet maximum au-delà duquel, même si la concentration de morphinique est augmentée, le tracé EEG n'est plus modifié.

Les faibles doses de morphiniques administrés seuls ne modifient pas l'index bispectral. En présence de hautes doses de morphiniques (par exemple, fentanyl 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administré en bolus), il est habituel d'observer des valeurs de l'index bispectral entre 40 et 50. L'adjonction d'alfentanil à une concentration de 50 ou 100 ng/ml de propofol ne modifie pas les valeurs de l'index bispectral enregistrées lors de la perte de conscience (9). Une autre étude a néanmoins montré que les valeurs de l'index bispectral lors de la perte de conscience étaient significativement plus élevées en présence de fentanyl-propofol qu'en présence de propofol seul (10). La différence entre ces deux études est probablement en relation avec la puissance statistique.

En revanche, la présence du morphinique atténue significativement l'augmentation des valeurs de l'index bispectral à un stimulus nociceptif (11). Pour la pratique clinique courante, en l'absence d'un stimulus nociceptif, l'adjonction d'un morphinique modifie peu la relation concentration d'hypnotique-valeur de l'index bispectral. Lorsqu'un stimulus nociceptif est appliqué, l'adjonction du morphinique atténue significativement l'augmentation de l'index bispectral pour une même concentration d'hypnotique.

L'absence d'augmentation de l'index bispectral lors de l'application d'un stimulus nociceptif comme l'intubation trachéale peut être utilisée pour la titration des besoins en morphiniques pour un patient donné.

En résumé, pour la même valeur de l'index bispectral, l'adjonction de morphiniques diminue la probabilité d'augmentation de la pression artérielle et de réaction motrice à l'incision. Ceci est observé pour des concentrations de morphiniques qui ont peu d'effets sur l'index bispectral lorsque le morphinique est administré seul. Cette constatation est soutenue par le fait qu'aucune relation n'a pu être établie entre la valeur de l'index bispectral, les scores de sédation et les concentrations plasmatiques d'alfentanil mesurées (entre 100 et 300 ng/ml) (12). A des concentrations plus élevées de morphiniques capables de produire un effet maximum sur l'EEG, les valeurs de l'index bispectral diminuent jusqu'à des valeurs inférieures à 60 (8).

2.2. Index bispectral et intubation trachéale

Une valeur unique de l'index bispectral ne prédit pas l'absence de réaction motrice à un stimulus nociceptif et notamment à l'intubation qui représente un stimulus nociceptif plus intense que l'incision cutanée (13). Les patients anesthésiés par le propofol ont réagi à l'intubation par une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. L'association à un morphinique permet d'éviter cette réaction hémodynamique alors que l'évolution de l'index bispectral est identique dans les deux cas. L'index bispectral permet donc de principalement mesurer les effets hypnotiques de l'anesthésie.

2.3. Les bénéfices cliniques démontrés de l'utilisation de l'index bispectral

Plusieurs études satisfaisantes au plan méthodologique ont mis en évidence que l'utilisation de l'index bispectral (avec le maintien des valeurs entre 50 et 60 pendant l'entretien de l'anesthésie) induisait une réduction de la consommation en agents hypnotiques de 30 % et un réveil plus rapide grâce à un ajustement plus constant du niveau d'hypnose, c'est-à-dire moins d'épisodes de sous-dosage et de surdosage (14). Le risque de réveil peropératoire est exceptionnel, Aspect Medical Systems ayant rapporté 41 cas de réveils peropératoires sur plus d'un million d'anesthésies réalisées avec l'index bispectral (15). Dans 46 % de ces cas, l'index bispectral était supérieur à 65.

3. Index bispectral et myorelaxant

Ce problème, évoqué au paragraphe 1.2., fait l'objet de ce projet de recherche.

La contamination de l'index bispectral par l'activité électromyogramme est inhérente au fait que le moniteur prend en compte des signaux électro-encéphalographiques jusqu'à 47 Hz alors que les signaux électro-encéphalographiques et EMG existent dans des bandes de fréquence de 0,5 à 30 Hz et de 30 à 300 Hz, respectivement (16). Ce recouvrement est donc un problème majeur en l'absence de curarisation.

L'analyse des valeurs du FFS 95, valeur paramètre calculé à partir de l'électroencéphalogramme, peut aider le clinicien à suspecter une influence de l'EMG sur l'index bispectral car le FFS n'est pas modifié par l'EMG (17). Nous pensons néanmoins que le "signal EMG", tel qu'il est mesuré et affiché par le moniteur Aspect, est sous-utilisé en pratique clinique. En effet, le "signal EMG" est élevé souvent (en l'absence d'une curarisation) quelques secondes avant l'augmentation de l'index bispectral. Cette

augmentation peut être utilisée comme un “signal d’alarme” supplémentaire qui doit inciter le médecin anesthésiste à analyser les causes de cette augmentation.

Une activité électro-myographique accroît la valeur de l’index bispectral chez le sujet anesthésié non curarisé (3). Cette donnée est contredite par une étude portant sur des volontaires sédatisés, recevant du propofol à une concentration cible de $3,8 \pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ (18), situation irréaliste en clinique. Une étude portant sur des patients de réanimation sédatisés a montré 1) que l’administration d’un myorelaxant diminue l’index bispectral, 2) que la baisse de l’index bispectral est corrélée aux valeurs préalables de l’index bispectral et de l’électromyogramme, 3) que cette interférence n’était pas corrigée par le moniteur XP, moniteur de nouvelle génération (4). Cette étude confirme donc pleinement nos observations et explique notre souhait de réaliser ce projet de recherche qui s’intéresse à la version la plus récente du moniteur (BIS® XP, version logicielle 3.11, capteur à 4 électrodes) ; celui-ci est sensée, d’après le constructeur, diminuer les interférences entre électro-encéphalogramme et électromyogramme.

3. But de l’étude

Notre objectif est d’étudier l’influence de l’électromyogramme sur l’index bispectral lors de l’induction.

Le critère de jugement est l’amplitude de la variation de l’index bispectral comparant les valeurs mesurées avant et après injection d’un curare.

4. Méthodes

Il s’agit d’une étude multicentrique prospective, randomisée, réalisée en double aveugle comprenant 2 groupes de patients étudiés en cross-over.

Les 2 groupes de patients sont définis comme ayant une activité EMG supérieure ou inférieure à 42 dB après administration de propofol.

L’étude de malades de réanimation montre que lorsque l’activité EMG est supérieure à 42 dB, l’injection de curare supprime cette activité et provoque une diminution de l’index bispectral de 25 %. Nous faisons une hypothèse similaire. Dans ces conditions, pour un risque α de 80 % et un risque β de 5 %, le nombre de sujets nécessaires dans le groupe Activité EMG > 42 dB est de 42 patients. D’autre part, la prévalence d’avoir une activité EMG supérieure à 42 dB est de 71 % (4). Ainsi, le nombre total de malades nécessaires dans cette étude est de 60. Vingt patients seront inclus dans chaque centre : Service d’Anesthésie de l’hôpital Foch à Suresnes, Département d’Anesthésie-Réanimation du CHU de Nantes et Département d’Anesthésie-Réanimation de l’hôpital Erasme de Bruxelles.

4.1. Critères d’inclusion

- Patient devant bénéficier de l’administration d’un myorelaxant pour faciliter l’intubation oro-trachéale ou du fait des nécessités chirurgicales.

4.2. Critères d’exclusion

- Intervention en urgence, risque de régurgitation,
- Age inférieur à 18 ans,

- Femme enceinte,
- Score ASA égal à 4,
- Obésité (index de masse corporelle supérieur à 30) ou autre critère faisant suspecter une intubation difficile,
- Allergie à un myorelaxant,
- Trouble neurologique ou musculaire.

4.3. Conduite de l'anesthésie

4.3.1. La veille de l'anesthésie

La visite d'inclusion est réalisée lors de la visite préanesthésique.

4.3.1. L'anesthésie

- Pas de prémédication,
- Monitoring usuel : électrocardiogramme 5 dérivations, pression artérielle non invasive, oxymétrie de pouls, capnographe, monitoring de la curarisation à l'adducteur du pouce (NMT, Datex), index bispectral et activité électromyographique (Aspect A2000 XP, Aspect Medical System, Newton MA, Version 3.11).
- Induction de l'anesthésie : les agents anesthésiques sont administrés par des seringues électriques programmées à partir d'un ordinateur PC muni d'un logiciel spécialisé (logiciel Toolbox, Dr Barvais, Service d'Anesthésie, Hôpital Erasme, Bruxelles; modèles pharmacocinétiques de Schnider pour le propofol et de Minto pour le rémifentanil) (19).

~ préoxygénation et perfusion de rémifentanil avec une concentration cible de 2 ng/ml au site effet ("concentration cérébrale"),

~ dès que la concentration cible de rémifentanil (Ultiva®, Laboratoire Glaxo) est stable au site, la perfusion de propofol (Propofol®, Laboratoire Dakota Pharma) est débutée à une cible de 1,5 µg/ml au site effet. La cible de propofol est augmentée progressivement par paliers de 0,5 µg/ml (en attendant le temps nécessaire pour obtenir l'équilibre au site effet). L'objectif est d'atteindre une valeur d'index bispectral de 80 ± 10 stable pendant 1 minute.

~ lorsque l'index bispectral est stable à 80 ± 10 , le médecin anesthésiste-réanimateur vérifie la perte de conscience. Si le patient reste conscient la cible de propofol est augmentée pour atteindre un index bispectral à 70.

- si le patient est inconscient mais difficilement ventilable au masque facial, il est exclu du protocole et la conduite clinique est adaptée.

- si le patient est inconscient et facilement ventilable au masque, il est inclus dans le protocole soit dans le groupe EMG bas (si le signal EMG est inférieur à 42 dB) soit dans le groupe EMG haut (si le signal EMG est égal ou supérieur à 42 dB). La concentration cible de propofol est maintenue constante pendant toute la durée de l'étude. Dans chacun de ces deux groupes, le patient reçoit, selon une table de randomisation, soit un bolus de curare (atracurium 0,7 mg/kg, Tracrium®, Laboratoire Glaxo) soit le même volume de sérum physiologique. Trois minutes plus tard, le patient reçoit du sérum physiologique (s'il avait reçu de l'atracurium) ou de l'atracurium (s'il avait reçu du sérum physiologique).

Toutes les seringues sont préparées à l'insu du médecin anesthésiste-réanimateur et lui sont confiées avec un numéro d'ordre d'injection (seringues 1 et 2).

~ l'étude prend fin trois minutes après l'injection de la deuxième solution. La poursuite de l'anesthésie est laissée au libre soin du médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient qui augmente la concentration cible de rémifentanyl et de propofol si nécessaire afin d'obtenir un index bispectral égale à 50 permettant la mise en place de la sonde d'intubation lorsque le monitoring de la curarisation montre un train de quatre nul.

- Le patient bénéficie durant toute l'anesthésie de la poursuite de la surveillance de l'index bispectral.

4.4. Données

Le recueil des données est réalisé :

- T0 à l'arrivée du patient au bloc opératoire
- T1 lorsque l'index bispectral est à 80 ± 10 (ou à 70) associé à une perte de la conscience
- T2 3 minutes après l'injection de la 1^{ère} solution (atracurium ou sérum physiologique)
- T3 3 minutes après l'injection de la 2^{ème} solution (sérum physiologique ou atracurium)

Les données comprennent

- des données hémodynamiques et respiratoires : fréquence cardiaque, pression artérielle (systolique, diastolique, moyenne), saturation en oxygène,
- la mesure de l'index bispectral, de l'activité EMG, ces deux paramètres étant fournis par le moniteur Aspect 2000XP,
- le train de quatre à l'adducteur du pouce (moniteur NMT Datex).

4.5. Analyse statistique

Une comparaison entre les 2 groupes des données sera réalisée par le test T de Student pour les variables continues et par un test de Chi 2 pour les variables qualitatives. Une comparaison dans chaque groupe des données sera réalisée par une ANOVA à mesures répétées suivie par d'un test T de Student si F est significatif. Le seuil de significativité retenu est une valeur de $p < 0.05$.

5. Résumé

Ce projet d'étude vise à étudier les interférences entre l'index bispectral, critère issu d'une analyse électroencéphalographique et utilisé pour évaluer la profondeur d'anesthésie, et l'électromyogramme. Ceci n'a jamais été étudié dans une situation clinique correspondant à l'induction d'une anesthésie intraveineuse : administration simultanée d'un morphinique (le rémifentanyl) et d'un hypnotique (le propofol). L'ensemble du monitoring est non invasif et la participation du patient correspond à une période d'une dizaine de minutes. Le patient bénéficiera durant l'ensemble de son anesthésie de la poursuite du monitoring de l'index bispectral.

6. **Bibliographic**

1. Kearse LA, Jr., Manberg P, Chamoun N et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1994;81:1365-70.
2. Struys M, Versichelen L, Mortier E et al. Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:628-36.
3. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology* 2000;92:1485-7.
4. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A et al. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9-17.
5. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996;84:64-9.
6. Hirota K, Matsunami K, Kudo T et al. Relation between bispectral index and plasma catecholamines after oral diazepam premedication. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:516-8.
7. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997;86:613-9.
8. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997;84:891-9.
9. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998;87:949-55.
10. Mi WD, Sakai T, Singh H et al. Hypnotic endpoints vs. the bispectral index, 95% spectral edge frequency and median frequency during propofol infusion with or without fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:47-52.
11. Guignard B, Menigaux C, Dupont X et al. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000;90:161-7.
12. Glass PS, Bloom M, Kearse L et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.
13. Guignard B, Chauvin M. Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92:903.
14. Kreuer S, Biedler A, Larsen R et al. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:34-41.
15. Manberg P, Zrakat D, Kovitch L, Christman L. Awareness during anesthesia with BIS monitoring. *ASA* 2000:17 (Abstract).

16. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-44.
17. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998;88:642-50.
18. Greif R, Greenwald S, Schweitzer E et al. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002;94:604-8.
19. Cantraine FR, Coussaert EJ. The first object oriented monitor for intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput* 2000;16:3-10.