



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Administration automatisée de rémifentanil

guidée par l'Analgésie Nociception Index

au cours d'une anesthésie générale intraveineuse au propofol.

L'étude ANI-REMI-LOOP

Présentée et soutenue publiquement le **01/07/2021 à 16h00**
au Pôle Recherche
par **Maxence HUREAU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pascal ODOU

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Madame le Docteur Nada SABOURDIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mathieu JEANNE

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

I	ETAT DE L'ART	
1	Principes de l'anesthésie générale	12
2	Principes de la chirurgie du brûlé	18
3	Monitoring de la composante hypnotique	21
4	Monitoring de l'arythmie sinusale du rythme cardiaque	23
5	Utilisation de boucles fermées pour l'anesthésie générale	34
II	ETUDE CLINIQUE PROSPECTIVE	
1	Matériel et méthode	38
2	Résultats	46
3	Discussion	53
ANNEXE 1	dispositif ANI-REMI-LOOP	66
ANNEXE 2	Analyse ergonomique d'un dispositif médical innovant	74
	BIBLIOGRAPHIE	82

RESUME

Introduction : L'ANI (Analgesia Nociception Index) est un moniteur de la balance antinociception / nociception permettant de guider l'administration de morphinique. Le dispositif ANI-REMI-LOOP® est un système expert destiné à piloter automatiquement l'administration de rémifentanil au cours d'une anesthésie générale (AG), en utilisant les informations de l'ANI et l'état hémodynamique du patient.

Méthodes : L'objectif de l'étude ANI-REMI-LOOP était de tester la sécurité d'utilisation et l'efficacité de ce dispositif innovant. Trente-trois patients admis pour chirurgie d'excision greffe cutanée sous AG ont été randomisés en deux groupes. Le rémifentanil était administré soit de manière automatisée par le dispositif ANI-REMI-LOOP (n=16), soit en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) (bras pratique standard, n=17). Le propofol était administré en AIVOC dans les deux bras. Les réactivités hémodynamiques (augmentation >20% des valeurs basales), les désengagements et les débits de rémifentanil étaient relevés, ainsi que le suivi post-opératoire. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [1^{er} ; 3^{ème} quartiles].

Résultats : le dispositif ANI-REMI-LOOP était associé à une diminution significative de la durée de réactivité hémodynamique (2,5 min [1,5 ; 5,5]) vs (26 min [3 ; 27]) dans le bras automatisé, (p = 0.021), et à une tendance à la diminution de la consommation de rémifentanil (0,11 µg.kg⁻¹.min⁻¹ [0,08 ; 0,13]) vs (0,13 µg.kg⁻¹.min⁻¹ [0,11 ; 0,23]). Six procédures automatisées (37%) ont nécessité un désengagement du dispositif. La proportion de temps passé dans les intervalles cibles pour l'ANI et l'Index bispectral étaient similaires. Une heure après la fin de chirurgie, l'EVA était plus faible dans le bras automatisé (20 [10 ;43] vs 40 [30 ; 60] p = 0.009).

Conclusion : Le dispositif ANI-REMI-LOOP permet d'administrer le rémifentanyl en sécurité, et semble améliorer la stabilité hémodynamique per-anesthésique et l'analgésie post-opératoire.

Mots-clés : rémifentanyl, boucle fermée, administration automatisée, système expert

I. ETAT DE L'ART

1. Principes de l'anesthésie générale

L'anesthésie générale (AG) est l'état d'un sujet obtenu par l'administration de médicaments permettant la réalisation d'interventions chirurgicales ou réflexogènes ; elle a pour but le maintien de l'homéostasie et l'absence de réactions végétatives ou motrices lors de stimuli nociceptifs.

Le concept d'anesthésie générale apparaît dès l'Antiquité avec des récits d'actes chirurgicaux réalisés chez des sujets en état de « conscience suspendue », obtenu par l'utilisation d'alcool, de mandragore, de cannabis ou encore d'opium. Les techniques ont évolué mais le développement de la pharmacopée s'est ralenti depuis la fin du XX^{ème} siècle.

Une anesthésie générale nécessite trois types de médicaments :

- un médicament hypnotique ayant pour effet la narcose (abolition de conscience)
- un médicament à visée antinociceptive, souvent morphinomimétique, ayant pour effet l'analgésie (absence de douleur lors de stimulations nociceptives)
- un curare si nécessaire ayant pour effet une myorelaxation (inhibition des mouvements volontaires ou automatiques).

- Les médicaments hypnotiques

Les médicaments utilisés pour induire une narcose lors d'une AG se répartissent globalement entre agents intraveineux et vapeurs halogénées. En France, les agents intraveineux les plus utilisés actuellement sont le propofol, l'étomidate, le thiopental et la kétamine. Chacun de ces principes actifs a des caractéristiques pharmacodynamiques propres leur conférant des avantages et des inconvénients. Les agents halogénés ne seront pas détaillés dans cet exposé.

Le PROPOFOL est probablement l'agent hypnotique intraveineux le plus employé en France que ce soit en anesthésie ou en réanimation. C'est un agent hypnotique d'action centrale. Le propofol est un ligand des différentes sous-unités du récepteur de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (SNC). Cette liaison entraîne l'activation du récepteur, entraînant par une modification conformationnelle, une augmentation de la perméabilité cellulaire aux ions chlore. Cette entrée intracellulaire d'ions chlore dans le cytoplasme entraîne une négativation du potentiel de membrane de la cellule neuronale et à une diminution de l'activité neuronale corticale et sous corticale cérébrale, aboutissant à une abolition de la conscience.

- Les médicaments morphinomimétiques

Les médicaments morphinomimétiques sont classés selon leurs pharmacodynamies dépendant de la spécificité de la fixation des morphinomimétiques sur les récepteurs mu (μ), kappa (κ) et delta (δ). Les récepteurs μ sont responsables de l'analgésie et entraînent les signes physiques d'imprégnation morphinique, ainsi que les effets indésirables (dépression respiratoire, myosis, réduction de la motilité du tractus gastro-intestinal). Les récepteurs κ entraînent une analgésie mais aussi une sédation et les récepteur δ entraînent des états dysphoriques et une mydriase.

Tous les morphinomimétiques utilisés lors d'une anesthésie générale sont des agonistes purs. L'intensité de l'effet pharmacodynamique est proportionnelle au nombre de récepteurs mu (μ) liés à un agoniste morphinique. Tous les morphiniques utilisés ont les mêmes effets indésirables : sédation, dépression respiratoire, nausées et vomissements, iléus digestif, rétention aigue d'urine, douleur chronique post-opératoire (DCPO), hyperalgésie induite par les opioïdes, rigidité thoracique, bradycardie et hypotension artérielle peropératoires.

- Potentialisation morphiniques / hypnotiques

Depuis les années 90, il a été montré que les agents morphiniques et hypnotiques pouvaient se potentialiser entre eux. Ce concept peut être illustré par une courbe dite "isobole", reliant un ensemble de points correspondant à des couples équipotents. Chaque couple correspond à la sommation des effets d'un médicament morphinomimétique associé à un médicament hypnotique (Figure 1.1).

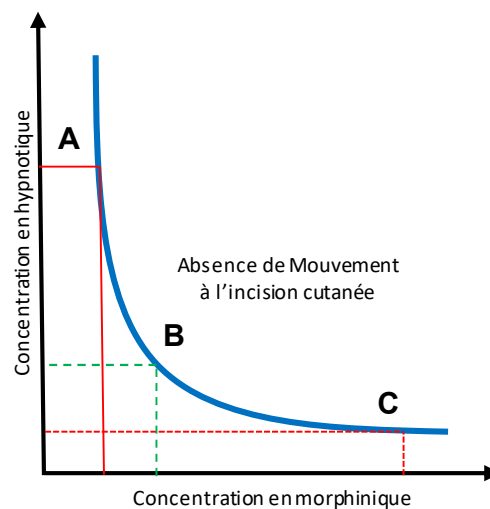


Figure 1.1 : Représentation des interactions entre hypnotiques et morphinomimétiques au cours d'une anesthésie générale. La courbe bleue représente l'ensemble des couples équipotents des associations en morphiniques et hypnotiques. L'utilisation d'une concentration importante d'hypnotique et d'une faible concentration de morphinique (A), d'une concentration importante de morphinique et d'une concentration faible d'hypnotique (C) ou de l'utilisation de concentrations moyennes d'hypnotique et de morphinique (B) ont le même effet pharmacologique. La situation B, les doses de morphiniques et d'hypnotiques sont les moins élevées et l'interaction hypnotique/morphinique est à son maximum.

- **L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC)**

- Le modèle pharmacologique tri-compartimental

L'effet pharmacologique d'un agent anesthésique est dépendant de sa concentration au niveau du site effet. Pour augmenter son effet pharmacologique, il suffit d'augmenter sa concentration au site effet. Pour le propofol et le rémifentanil, cette relation est relativement linéaire.

Chez l'être humain, la distribution des agents anesthésiques intraveineux peut être modélisée selon un modèle pharmacocinétique dit « tri-compartimental ». Le premier compartiment est le système sanguin, le deuxième comprend les tissus à forte vascularisation ayant une constante de distribution rapide (α) et le troisième est composé des tissus faiblement vascularisés avec une constante de distribution plus lente (β). La concentration de chaque compartiment à l'instant t ($C(t)$), est donc dépendante de la concentration initiale, de la distribution rapide vers les tissus richement vascularisés, de la distribution lente vers les autres tissus et de l'élimination (γ) (Figure 1.2).

$$C(t) = A e^{(-\alpha t)} + B e^{(-\beta t)} + C e^{(-\gamma t)}$$

Figure 1.2 : Formule mathématique décrivant l'évolution de la concentration au site effet en fonction du temps. Les concentrations du médicament administré évoluent entre les différents secteurs A, B et C en fonction des constantes de temps (α , β , γ).

- Principe de l'AIVOC

Des études pharmacocinétiques ont décrit ces constantes de distribution avec dans la plupart des cas, une population composée de sujets sains. Les modèles les plus couramment utilisés sont le modèle de *Schnider* pour le PROPOFOL (1,2), et le modèle de *Minto* pour le RÉMIFENTANIL (3). Ces deux modèles tentent de décrire l'évolution des concentrations cérébrales au décours d'une administration intraveineuse. En choisissant une cible de concentration, le médecin anesthésiste réanimateur (MAR) en charge de l'AG place donc son patient dans une situation où la probabilité est forte que la profondeur des composantes hypnotique et antinociceptive souhaitées soient atteintes. En pratique, le MAR détermine une consigne de concentration au niveau cortical et le dispositif d'AIVOC calcule les vitesses d'administration de médicament afin d'atteindre le plus rapidement possible la consigne. La délivrance du produit anesthésiant est alors pilotée informatiquement par asservissement

d'une seringue autopulsée. La modulation de l'effet anesthésique se fait donc en modulant la consigne, et chaque composante de l'AG peut être réglée indépendamment (Figure 1.3).

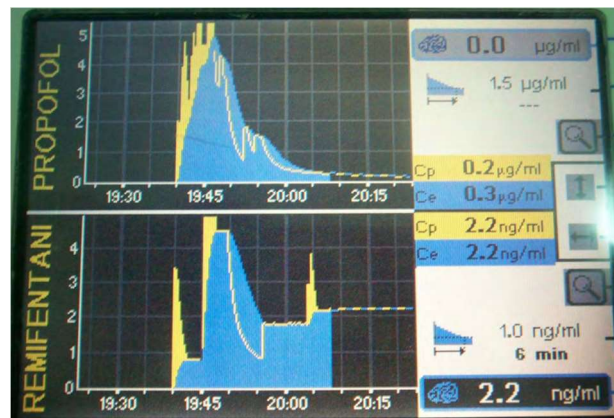


Figure 1.3 : Tableau de bord d'une base Primea® (Fresenius, Bad Homburg, Germany) utilisée pour contrôler une AG avec technique AIVOC. L'administration de médicaments anesthésiants (propofol et rémifentanil) est indépendamment réglée par le MAR par modulation de la cible cérébrale souhaitée. Dans cet exemple : 0 µg/mL pour le propofol et 2.2 ng/ml pour le rémifentanil.

- **Concept de stimulus nociceptif périphérique et douleur**

La douleur peut être définie par une sensation désagréable qui s'installe en réaction à une expérience pouvant mettre en péril l'intégrité de l'individu. Il existe une différence importante entre un stimulus nociceptif périphérique (mécanique, thermique, chimique ou électrique) et la douleur ressentie. Lors d'un stimulus nociceptif, l'information est détectée et codée par des neurones sensoriels spécialisés : c'est la transduction. Ensuite ce signal est transmis par des fibres nerveuses spécialisées dans les voies nociceptives (fibres thermo algiques A_{Δ} petit diamètre et finement myélinisées) et les fibres C (de plus petit diamètre et non myélinisées) : c'est la transmission. Ces fibres périphériques établissent des connexions synaptiques dans la corne dorsale de la moelle épinière (site d'une première modulation segmentaire du signal nociceptif), puis l'information est transmise vers le tronc cérébral et le thalamus par les voies spinothalamiques. Au niveau thalamique, des afférences partent à destination du système limbique et cortical où le signal nociceptif sera intégré afin de devenir de « la douleur » au sens classique du terme (4). D'autres afférences des voies spinothalamiques vers le tronc

cérébral et l'hypothalamus sont responsables des réactions réflexes de défense de l'organisme (exemple : réactivité hémodynamique), tout comme des arcs moteurs réflexes situés au niveau médullaire (mouvements d'échappement). Enfin, d'autres afférences des voies spinothalamiques vers la formation réticulée du tronc cérébral peuvent être responsables de l'augmentation de l'activité du système réticulo-thalamique activateur et peuvent augmenter par conséquent le niveau d'éveil. Par ailleurs, le signal nociceptif, avant de devenir de la douleur est modulé dans le SNC périphérique et central par plusieurs mécanismes : interneurons inhibiteurs, voie inhibitrice descendante, ou notion de vécu "douloureux".

Pour un même stimulus nociceptif, la sensation de douleur dépendra donc de chaque individu. L'intégration du signal nociceptif vers un vécu douloureux est donc, par définition, un phénomène subjectif dont la qualification est très complexe. Dans cet exposé, nous ne parlerons volontairement que de douleur aiguë par excès de nociception, c'est-à-dire réactionnelle à un stimulus nociceptif aigu.

Chez le patient conscient, l'évaluation de la quantité de douleur est facilement réalisée par une auto-évaluation du patient utilisant des échelle standardisée (type Echelle Visuelle Analogique (EVA)). Lors d'une anesthésie générale, la question de l'évaluation du niveau de nociception est beaucoup plus complexe. Malgré l'action inhibitrice des médicaments de l'anesthésie, il persiste cependant des réactions neurovégétatives secondaires à l'intégration de l'influx nociceptif au niveau du tronc cérébral et de l'hypothalamus. Cette quantité de réaction du sujet face à un stimulus nociceptif a été définie dès 1906 par Sherrington (5) par un concept : « la nociception ».

Lors d'une anesthésie générale, l'objectif du MAR est donc de garantir une puissance analgésique correspondant le plus étroitement possible à la quantité de nociception, variable

d'un patient à l'autre. Il existe une image pour décrire ce défi thérapeutique : celle d'une balance à l'équilibre avec d'un côté la quantité de nociception et de l'autre la quantité d'analgésique. En cas de déséquilibre, l'anesthésiste expose le patient soit à un surdosage, soit à un sous dosage en médicaments analgésiques, avec des effets indésirables potentiels dans chaque situation.

2. Principes de la chirurgie du brûlé

- **Epidémiologie et sémiologie**

Chaque année, plus de 8000 patients sont admis dans les hôpitaux pour des brûlures. Un rapport de l'Institut de Veille Sanitaire de 2011 rapporte qu'en France cette population est composée majoritairement d'hommes (62%). Les enfants de moins de 5 ans sont particulièrement touchés (29%). Les brûlures sont souvent accidentelles (94%) avec un mécanisme le plus souvent thermique par contact avec des liquides chauds (6).

La peau est un organe complexe composée de trois couches distinctes : l'épiderme en superficie (composé de kératinocytes dont les moins matures sont situés au niveau de la couche basale régénèrent en permanence la couche superficielle de la peau), le derme et l'hypoderme plus en profondeur. La gravité d'une brûlure se caractérise par l'étendue des structures détruites. Plus la lésion est profonde, plus la sévérité est importante. L'évolution spontanée plutôt que la clinique initiale affirme la gravité (Tableau 1.1).

	Niveau d'atteinte	Aspect clinique	Evolution
1er degré	Atteinte superficielle épidermique	Lésion érythémateuse douloureuse	Guérison sans cicatrice en 4 à 5 jours après desquamation
2ème degré superficiel	Atteinte totale de l'épiderme Ecrêtement de la membrane basale Atteinte du derme papillaire	Phlyctènes à parois épaisses suintantes Fond rose/rouge Douleurs intenses Saignement à la scarification	Guérison sans cicatrice en 10 à 14 jours Dyschromies possibles
2ème degré profond	Destruction de l'épiderme excepté au niveau des follicules pileux Destruction de la membrane basale plus ou moins complète Atteinte du derme réticulaire	Phlyctènes inconstantes à fond rouge brun Quelques zones blanchâtres Anesthésie partielle Phanères adhérents	En l'absence d'infection guérison lente en 21 à 35 jours avec cicatrices majeures S'approfondit en cas d'infection
3ème degré	Destruction de la totalité de l'épiderme Destruction complète de la membrane basale Atteinte profonde du derme et parfois de l'hypoderme Atteinte possible musculaire, tendineuse, osseuse.	Couleurs variables : du blanc au brun, parfois noir carbonné Lésion sèche, carbonnée Aspect de cuir avec vaisseaux apparents sous la nécrose Absence de blanchiment à la vitro-pression Pas de saignement à la scarification Anesthésie à la piqûre Phanères non adhérents	Aucune guérison spontanée possible Traitement chirurgical obligatoire Séquelles majeures prévisibles

Tableau 1.1 : Niveaux d'atteinte, aspects cliniques et évolution spontanée en fonction de la profondeur d'une brûlure, d'après la Société Francophone de Brûlologie (SFB).

- **Principe de prise en charge de la brûlure grave**

Initialement, la brûlure est laissée en cicatrisation dirigée à l'aide de pansements durant une période allant de 10 à 15 jours. Lorsque la cicatrisation n'évolue pas spontanément favorablement, ou lorsque la zone est fonctionnelle et nécessite un tissu cutané de bonne qualité, une chirurgie d'excision associée à une autogreffe cutanée est proposée au patient.

La chirurgie d'excision consiste à réaliser une exérèse des escarres de brûlure et des tissus mal cicatrisés à l'aide d'instruments chirurgicaux tels que le dermatome de Watson (Figure 1.4, A) et le dermatome de Goulian (Figure 1.4, B). Ces instruments chirurgicaux sont des lames permettant d'exciser les tissus nécrosés tout en respectant les tissus viables (Figure 1.4, C).

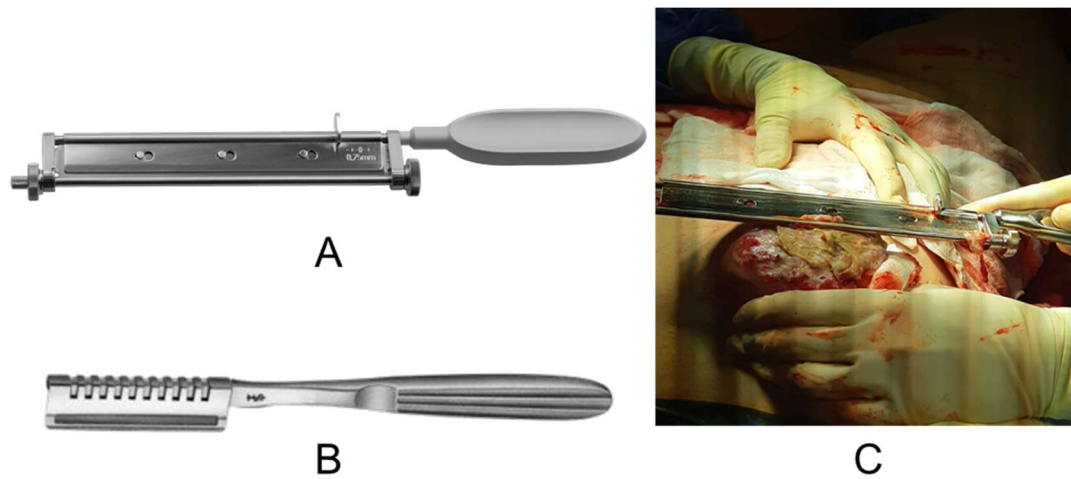


Figure 1.4 : Outils chirurgicaux utilisés pour la chirurgie d'excision cutanée dermatome de Watson (A), dermatome de Goulian (B) et techniques d'excision cutanée (C).

L'autogreffe est la deuxième étape de la chirurgie. Le principe est de prélever au dermatome calibré une fine couche de peau saine, contenant des îlots de kératinocytes, pour la greffer sur une zone pathologique préalablement excisée (Figure 1.5).

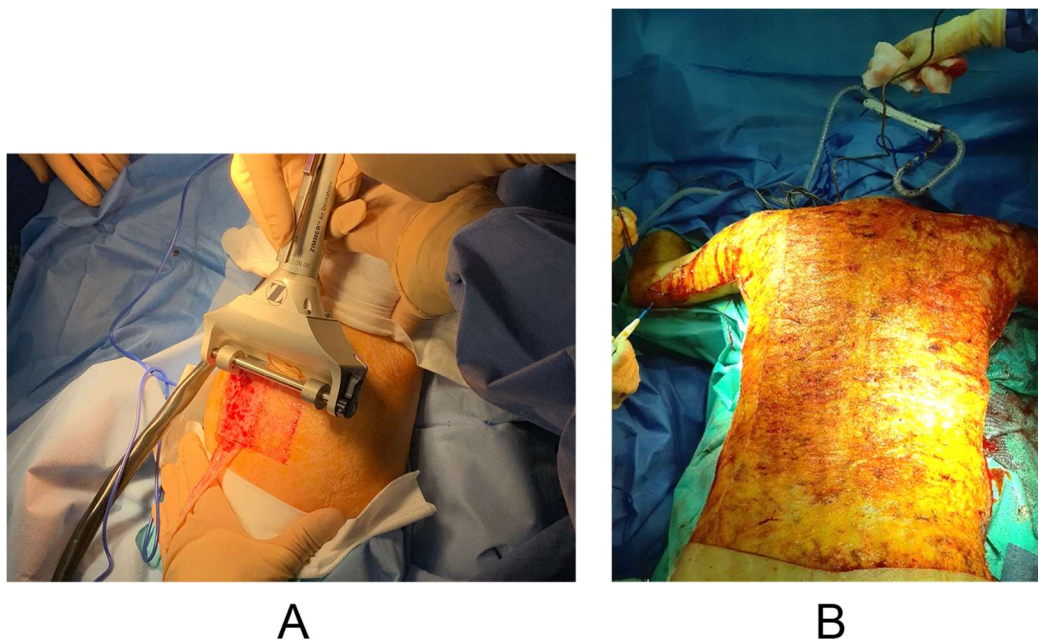


Figure 1.5 : (A) Technique de prélèvement cutané pour autogreffe de peau à l'aide d'un dermatome. (B) Excision cutanée de l'ensemble du dos. L'ensemble du tissu cutané a été éliminé. On aperçoit au niveau de la région lombaire basse une fine bande de peau saine. Ce type de chirurgie est associée à une stimulation nociceptive intense.

Ces temps chirurgicaux sont associés à des périodes de stimulations nociceptives brèves mais intenses (excision cutanée et prélèvement cutané) immédiatement suivies par des périodes de calme nociceptif où il n'y a plus aucune stimulation nociceptive (greffe cutanée, pansement). La Figure 1.5, B, montre un exemple d'excision cutanée large : la totalité de la peau du dos a été excisée entraînant une forte nociception per chirurgicale. La difficulté sur le plan anesthésique est donc d'administrer une analgésie suffisante lors de ces périodes nociceptives, et de pouvoir adapter très rapidement à la baisse la puissance analgésique lors des phases de diminution de stimulation nociceptive. L'investissement de l'anesthésiste dans la gestion de l'analgésie doit donc être constant avec un double objectif : éviter le sous dosage et immédiatement après éviter le sur dosage en médicaments anesthésiants.

3. Monitoring de la composante hypnotique

Au cours d'une AG, les médicaments administrés exposent le patient à de nombreux effets indésirables. Certains sont secondaires à un défaut d'anesthésie (réveil et mémorisation per-anesthésique, réactivité sympathique, réactivité motrice) alors que d'autres au contraire, sont secondaires à un surdosage anesthésique (hypotension, rigidité thoracique, hyperalgésie induite par les opioïdes, douleur chronique post opératoire). Par ailleurs, l'effet d'un agent anesthésique chez un sujet particulier ne peut être prédit. La dose de produit anesthésiant doit donc être individualisée. Dès 2009, des références formalisées d'experts (RFE) de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) (7) ont mis en avant la nécessité de monitorer chaque composante de l'AG afin d'individualiser l'administration de produit anesthésiant, de façon à éviter les effets indésirables liés au surdosage ou au sous dosage.

Pendant longtemps la profondeur de la composante hypnotique a été évaluée uniquement à l'aide de signes cliniques comme la perte du contact visuel ou verbal, l'absence de réactivité

aux stimuli nociceptifs ou par la survenue d'une hypotension artérielle. Aujourd'hui, il est généralement admis qu'une telle stratégie manque de performances diagnostiques dans l'évaluation de la composante hypnotique et conduit à de nombreuses erreurs de jugement (8). Dans les années 90, il a été constaté que les agents hypnotiques modifiaient le signal électro-encéphalographique (EEG) de façon dose-dépendante. Un monitoring de la composante hypnotique s'est donc développé à partir de l'analyse du signal EEG cortical.

- Index Bispectral (**BIS**[®], Aspect Medical System, Natick, USA)

L'index bispectral est un indice évaluant le degré de synchronisation de l'EEG de surface. Celui-ci augmente avec l'approfondissement de la composante hypnotique et varie de 0 (tracé de Burst-Suppression continue, voire tracé isoélectrique correspondant à une narcose profonde) à 100 (éveil). Une valeur située autour de 50 est associée à une probabilité élevée d'être inconscient lors d'une AG et de ne pas présenter de phénomène de mémorisation per-anesthésique. Le BIS semble être indépendant de la nociception et de l'imprégnation morphinique.

Les RFE de la SFAR de 2009 mettent en avant que les moniteurs de la composante hypnotique sont particulièrement intéressants pour les patients pour lesquels la relation dose-effets des médicaments anesthésiques pourrait être inhabituelle (exemple du patient âgé, fragile, en insuffisance cardiaque et dénutri) (7).

- Entropie spectrale (Datex-Ohmeda, GE, État de New York, États-Unis)

L'entropie spectrale est un indice numérique basé sur l'analyse de l'EEG de surface, utilisé pour l'évaluation de la profondeur hypnotique. L'algorithme de calcul évalue le désordre et la prédictibilité dans le temps du signal EEG (9). Lors de l'approfondissement de l'anesthésie, le désordre diminue et la prédictibilité augmente. Il existe deux paramètres :

- l'entropie basale ou **SE**[®] qui analyse la même bande de fréquences du signal EEG que le BIS (0,8 à 32 Hz) et exclut les fréquences élevées relatives au signal électromyographique.

- l'entropie réactionnelle ou **RE**[®] qui étend l'analyse aux fréquences élevées de l'EEG et de l'EMG (de 0.8 à 48 Hz).

Le fait que l'indice RE examine une bande de fréquence plus importante que le SE, rend le RE plus réactif à un changement d'état du patient grâce à l'analyse du signal EMG. Ce serait par exemple le cas lorsqu'une stimulation nociceptive n'est pas traitée par des médicaments hypnotiques. Si aucune action thérapeutique n'est entreprise et que le stimulus nociceptif est constant, il est probable qu'il y ait un éveil cortical dans les minutes suivantes (10). L'indice RE évalue la profondeur hypnotique sur une échelle allant de 0 lorsque le tracé est isoélectrique (plat) chez le patient profondément endormi, à 100 chez le sujet éveillé. Le RE est toujours supérieur à SE. Une valeur de SE autour de 50 est réputée associée à une probabilité élevée d'être inconscient et de ne pas souffrir de mémorisation per-anesthésique au cours d'une AG. Comme le BIS, l'entropie est peu sensible à la nociception et à l'imprégnation morphinique.

4. Monitoring de l'arythmie sinusale du rythme cardiaque

Jusqu'au début des années 2000, les MAR évaluaient la quantité de nociception d'un patient sous anesthésie générale uniquement à l'aide de signes cliniques. Ces signes pouvaient être la présence de mouvements, de toux, ou la détection de signes cliniques d'activation du Système Nerveux Autonome (SNA) tels que la présence d'une réactivité sympathique (hypertension artérielle, tachycardie), l'objectivation d'une dilatation pupillaire, d'un larmoiement ou d'une sudation. Il est aujourd'hui admis que ces signes manquent de sensibilité et de spécificité dans le dépistage et la quantification de la nociception au cours

d'une AG. En aucun cas, le MAR ne peut utiliser ces signes cliniques pour anticiper ou traiter précocement une réaction du SNA secondaire à une stimulation nociceptive (11).

Les zones responsables de l'intégration du signal nociceptif sont principalement des zones sous corticales situées en profondeur du cerveau et au niveau du tronc cérébral. Cette localisation rend donc impossible leur accessibilité à des mesures non invasives comme par exemple les techniques d'EEG de surface. Bien qu'il existe des méthodes expérimentales destinées à la recherche évaluant *in situ* l'activité neuronale de ces zones par implantation d'électrodes, celles-ci sont évidemment trop invasives et non acceptables pour une pratique quotidienne. Jusqu'à récemment, les MAR étaient donc face à un dilemme : objectiver une réponse du système autonome lors d'une stimulation nociceptive témoin d'un sous dosage morphinique, ou administrer massivement des agonistes morphiniques pour s'assurer de l'absence de réponse aux stimuli nociceptifs, au prix d'une exposition du patient aux effets indésirables du surdosage morphinique.

Ces dernières décennies ont vu arriver des moniteurs évaluant l'activité du SNA dans le but de mesurer ses réactions face aux stimulations nociceptives peropératoires. Il est aujourd'hui démontré que ces indices sont supérieurs aux signes cliniques dans le dépistage d'une réponse secondaire à une stimulation nociceptive (12–15). S'il existe déjà plusieurs moniteurs de la nociception, nous décrivons plus particulièrement l'**Analgesia Nociception Index (ANI®)**, MDMS, Loos, France).

- Variabilité du rythme cardiaque (HRV)

Le rythme cardiaque sinusal est dépendant du pacing du Nœud Sinusal. Physiologiquement, il existe au cours du temps de minimes variations de l'intervalle R-R entre chaque battement cardiaque. Ce phénomène est largement retrouvé chez un grand nombre d'espèces animales.

Cette variabilité de la fréquence cardiaque est étudiée et utilisée depuis des décennies dans le but d'évaluer le fonctionnement physiologique du SNA. Dès les années 1970, des études physiologiques ont montré que la variabilité de la fréquence cardiaque ou HRV (Heart Rate Variability) pouvait évaluer l'influence du système sympathique (Σ) et du système parasympathique ($\text{para}\Sigma$) sur le rythme cardiaque sinusal (16). Ces signaux peuvent être centraux (centres respiratoire et de vasoréactivité), périphériques (barorécepteurs, volorécepteurs), provenir du système nerveux autonome (balance entre tonus Σ et $\text{para}\Sigma$), ou être secondaires à des facteurs humoraux ayant des actions propres sur le nœud sinusal (17,18). Lors d'une AG sous ventilation mécanique, les afférences centrales diminuent et l'HRV est souvent majoritairement associée à l'influence des cycles ventilatoires. A chaque cycle inspiratoire, on observe une augmentation minimale de la fréquence cardiaque. Ce phénomène est expliqué par un réflexe nommé : « Arythmie sinusale respiratoire (RSA) ». Cette boucle réflexe fait intervenir plusieurs mécanismes : lors des phases inspiratoires (augmentation de la pression intra pulmonaire), des récepteurs bronchiolaires sensibles à l'étirement (stretch bronchiolaire) envoient des signaux au Noyau Solitaire (*Nucleus Solitarius*) situé dans le tronc cérébral. Plus ce noyau est stimulé plus il inhibe le système cardio-inhibiteur. Le tonus $\text{para}\Sigma$ freinateur est alors brièvement diminué. On observe alors une augmentation brève de la fréquence cardiaque. Lorsque le stretch bronchiolaire diminue, le tonus $\text{para}\Sigma$ est restauré à l'identique, ce qui conduit au retour de la fréquence cardiaque à sa fréquence de base (Figure 1.6). Au total, dans une situation clinique où le tonus $\text{para}\Sigma$ est présent, on observe pendant les phases inspiratoires une augmentation brève de la fréquence cardiaque (18,19).

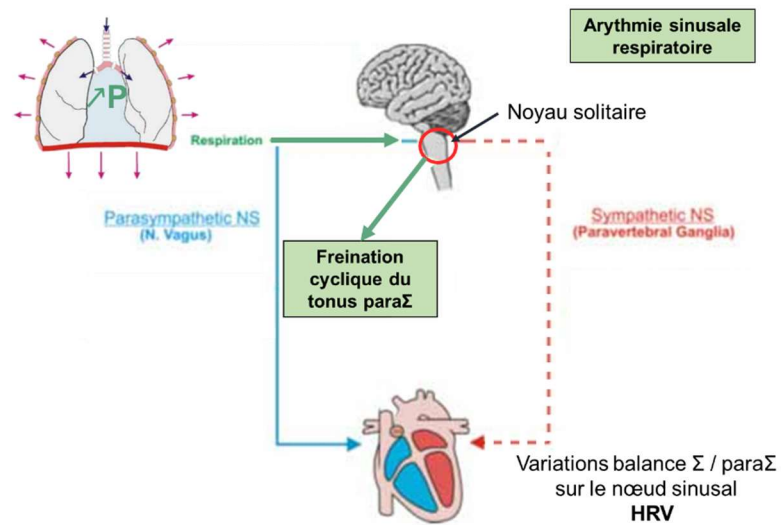


Figure 1.6 : Schéma de la boucle réflexe « Arythmie sinusale respiratoire » entraînant lors des phases inspiratoires, une augmentation du stretch bronchiolaires, une stimulation du Noyau Solitaire et une levée brève du frein para Σ . On observe alors une augmentation brève de la fréquence cardiaque.

Principalement deux stratégies sont utilisées pour étudier les variations de HRV (Figure 1.7). La première consiste à étudier la série temporelle en considérant chaque période R-R battement-à-battement : c'est l'analyse temporelle. La deuxième stratégie consiste à étudier les modifications de la fonction décrivant l'évolution de la série RR en fonction du temps. Si à un moment donné, on observe une modification de la série RR, alors on peut par des techniques de traitement de signal, décomposer le signal global entre un signal basal et un signal externe influençant le signal basal : c'est l'analyse fréquentielle.

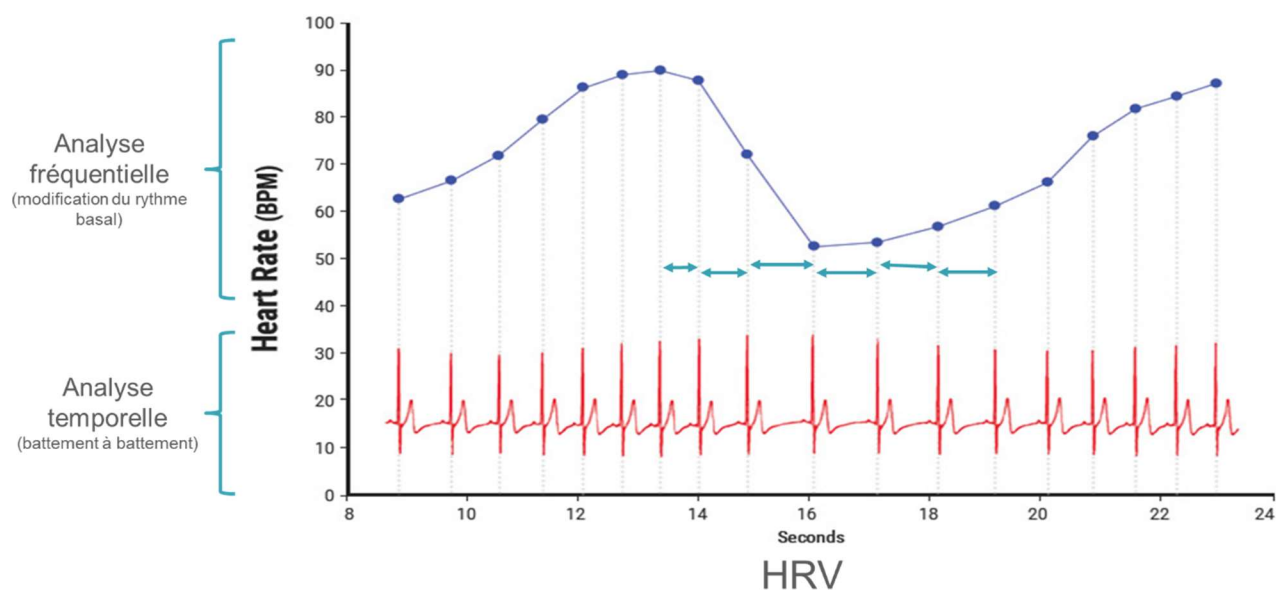


Figure 1.7 : Représentation graphique de deux techniques étudiant la variabilité du rythme cardiaque sinusal. Sur le tracé ECG rouge, l'analyse temporelle s'intéresse aux durées des périodes RR battement à battement. La courbe bleue représente l'évolution des périodes RR en fonction du temps. Dans le cas d'une absence de modulation du rythme cardiaque, cette courbe serait plate. L'ensemble des variations du rythme basal aboutit à un signal global (courbe sinusoïdale bleue). La décomposition catégorisant chaque composante du signal constitue l'analyse fréquentielle.

Les bandes de fréquences habituelles pour l'analyse de l'HRV sont : (18)

- les hautes fréquences (HF) [0.15 – 0.4 Hz] (dépendant uniquement du tonus $\text{para}\Sigma$)
- les basses fréquences (LF) [0.04 – 0.15 Hz] (sous la dépendance du tonus Σ et $\text{para}\Sigma$)
- les très basses fréquences [0.0033 – 0.4 Hz] (influencées par le tonus vasculaire et la thermorégulation).

Il semble que l'état du SNA oscille continuellement autour d'un état d'équilibre entre deux systèmes antagonistes : les systèmes Σ et $\text{para}\Sigma$. De nombreuses situations rencontrées au cours d'une AG conduisent à rompre cet équilibre, conduisant alors soit à une hypertonie sympathique (situation d'excès de nociception ou de stress), soit au contraire à une hypertonie parasympathique (état de repos, rotation du sujet, stimulation froide sur la figure) (17,20).

Un exemple d'exploration physiologique à l'aide de l'analyse fréquentielle est représenté sur la figure 1.8 où l'analyse spectrale est représentée dans deux situations différentes : une

période de repos (REST) avec une prédominance de tonus para Σ (augmentation de la puissance des hautes fréquences (HF)), et une période de stress (TILT) où on observe un effondrement du tonus para Σ (baisse des hautes fréquences). Si l'on restreint notre analyse à la partie supérieure de la figure (puissance en fonction de la fréquence), on serait tenté de conclure que le tonus Σ est plus important dans la condition TILT que dans la condition REST. Cependant, si l'on observe le graphique en camembert en dessous, on remarque que la puissance spectrale totale de l'HRV est plus importante dans la condition REST que dans la condition TILT (taille camembert plus petite). Dans la condition TILT, le tonus Σ n'est donc pas plus important, mais il existe plutôt une diminution des fréquences dépendantes du tonus para Σ , rendant proportionnellement le tonus Σ plus important. Ce phénomène est expliqué par le mode de régulation du SNA. Les mécanismes freinateurs d'un système sont plus efficaces et plus rapides à mettre en place que les mécanismes de régulation positive du signal. Dans la situation TILT, la situation de stress a entraîné une levée du frein para Σ (diminution de la puissance globale, diminution du tonus para Σ et augmentation du tonus Σ).

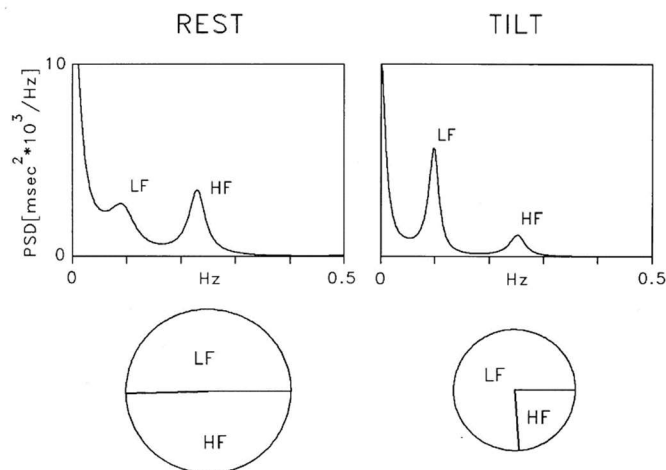


Figure 1.8 : Analyse spectrale de l'HRV durant une période de repos (REST) et une période de tilt-test (TILT). Durant la période de repos, les deux composantes fréquentielles LF et HF sont présentes en quantité similaires (période de tonus para Σ élevé), alors que lors de l'épreuve de Tilt-test, les composantes fréquentielles LF deviennent majoritaires alors que la composante fréquentielle para Σ diminue nettement (période de tonus Σ élevé), selon (18).

A partir des années 2000, différentes équipes ont proposé que lors d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, certains indices HRV permettraient d'explorer l'équilibre nociception / antinociception, ce qui permettrait de proposer un monitoring de la balance Analgésie-Nociception (21–24).

Depuis le début des années 2000, un indice HRV original a été développé par le CIC-IT 1403 "Biocapteurs et eSanté : innovation et usages" (25). Dès 2006, Logier et col. (26) ont montré qu'il était possible lors d'une AG avec ventilation mécanique, d'évaluer la balance antinociception / nociception à l'aide d'une analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque. En 2009, Jeanne et col. (21) ont mis en évidence sur des enregistrements ECG de patients sous AG qu'une analyse graphique de cette variabilité était étroitement corrélée à la puissance spectrale des hautes fréquences (HF [0.15 – 0.5] Hz). En 2010, la même équipe montrait sur une série de cas de chirurgie orthopédique sous AG, qu'un indice original, l'ANI[®], calculé à partir de la même analyse graphique, permettait de bénéficier d'une évaluation continue du SNA et de l'état de la balance antinociception / nociception (27).

Aujourd'hui, l'ANI est disponible commercialement par le biais d'un moniteur dont les algorithmes sont brevetés (propriété du CHRU de Lille) : le **Physiodoloris[®]** (Mdoloris Medical System[®], Loos, France).

- Calcul détaillé de l'ANI (d'après (21, 28))

L'indice ANI est le résultat d'une analyse graphique de la variabilité de la série RR.

- Création de la série RR

Le signal ECG est initialement numérisé à partir de la station d'anesthésie par un port analogique et chaque complexe QRS est repéré par le sommet de l'onde R. Un algorithme

de filtrage fréquentiel détecte et corrige les erreurs de détection (29). La suite des intervalles RR (en millisecondes (ms)) est créée (Figure 1.9) et enregistrée formant alors une série RR .

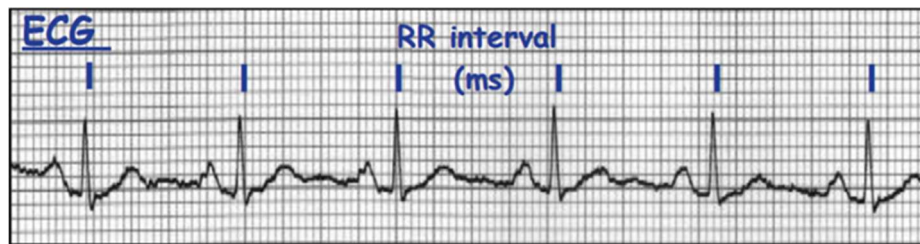


Figure 1.9 : Tracé ECG sur lequel chaque battement cardiaque est repéré par le pic de l'onde R. Chaque période RR est définie comme étant le temps entre deux ondes R et noté en millisecondes (d'après (21)).

- Centrage de la série sur ligne de base

Après rééchantillonnage, chaque série RR forme une série de 512 valeurs ($8 \text{ Hz} * 64 \text{ secondes}$).

La valeur moyenne (M) correspondant à l'intervalle RR moyen est calculée sur l'ensemble de la série (512 valeurs) tel que :

$$M = \frac{1}{512} \sum_{i=1}^{512} (RR_i)$$

La série est alors centrée sur sa moyenne (ce qui revient à "caler" la série sur le RR moyen, correspondant à la fréquence cardiaque de base).

- Normalisation des variations de la série RR

La valeur (RR'_i) est définie par l'écart de chaque période RR_i par rapport à la valeur moyenne (M) de la série RR , tel que :

$$RR'_i = (RR_i - M)$$

La norme (**S**) correspond à la moyenne de la valeur absolue des écarts à la moyenne tel

$$\text{que : } S = \sqrt{\frac{1}{512} \sum_{i=1}^{512} (RR'_i)^2}$$

La norme **S** représente la globalité des modulations du rythme cardiaque autour de la fréquence basale. Une façon plus mécanistique d'expliquer ce que représente cette valeur serait de considérer **S** comme étant l'importance de la modulation de la fréquence cardiaque, autour d'une fréquence basale et sur une unité de temps définie, sous l'influence de l'ensemble des signaux afférents au nœud sinusal. Dans le cadre d'une analyse fréquentielle, la valeur **S** correspond à l'ensemble des fréquences contenues dans le signal global. La valeur **S** est affichée en continu sur le moniteur PhysioDoloris sous forme d'"Energie" du signal.

La normalisation de la série RR est obtenue en divisant chaque valeur de la série RR'_i par la norme **S** afin d'obtenir une suite normalisée RR''_i telle que :

$$RR''_i = (RR'_i / S)$$

- Représentation graphique de la série RR''_i non filtrée

La série RR''_i centrée sur zéro et normalisée est ensuite représentée graphiquement avec en abscisse le temps et en ordonnée une unité dite normalisée (*n.u.*) (Figure 1.10).

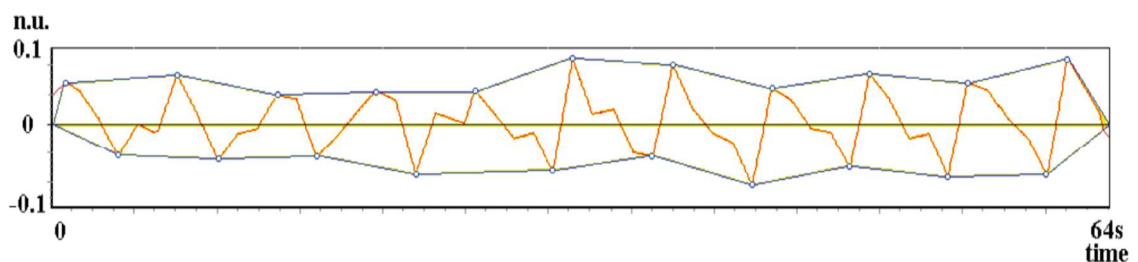


Figure 1.10 : Exemple de série RR''_i des 64 dernières secondes représentée par la courbe orange. La série est centrée sur zéro (le RR_{moyen}) et normalisée (*n.u.*), d'après (21).

A chaque seconde, une nouvelle série RR est calculée de façon à toujours prendre en compte les mesures les plus récentes. A chaque pas, une nouvelle normalisation est réalisée sur l'ensemble de la nouvelle série.

- Filtrage des hautes fréquences par techniques de transformée en ondelettes

La série RR''_i subit un traitement numérique de filtrage fréquentiel par transformée en ondelettes, en deux étapes successives : décomposition du signal centré normalisé puis reconstruction du signal centré, filtré et normalisé. Ce nouveau signal ne contient donc plus que les modulations hautes fréquences (HF) [0.15 - 0.5 Hz] médiée par le système para Σ (Figure 1.11). Les autres bandes de fréquences exclues de l'analyse graphique sont les basses fréquences (LF) [0.04 – 0.15 Hz], et les très basses fréquences (27).

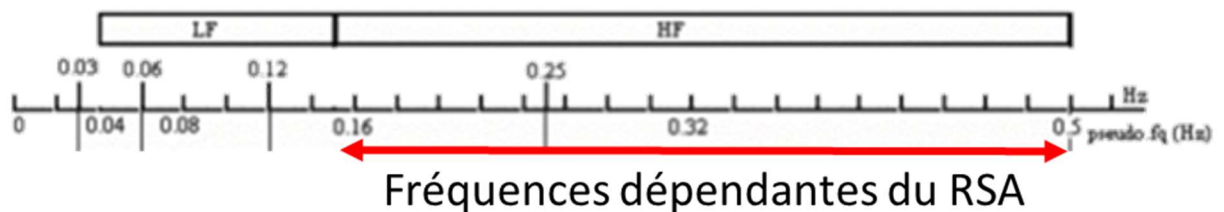


Figure 1.11 : Ensemble fréquentiel dépendant du tonus para Σ et mis en évidence par le RSA.

- Analyse graphique de la séries RR'' centrée normalisée filtrée.

L'analyse graphique de la séries RR'' consiste au calcul de l'aire reliant les valeurs maximales d'une part, et les valeurs minimales d'autre part (zone en bleue de la Figure 1.12). L'aire sous la courbe minimale (AUC_{min}) est définie par la plus petite aire sous la courbe des quatre périodes.

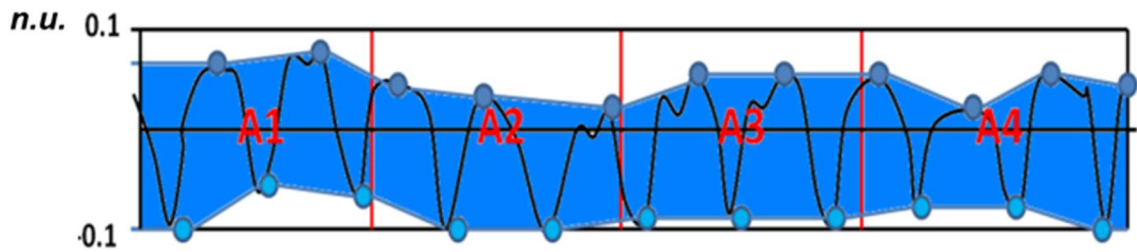


Figure 1.12 : Représentation graphique de la série RR'', centrée normalisée filtrée, sur les 64 dernières secondes. Une aire (en bleu) est calculée pour chaque période de 16 secondes (A1, A2, A3 et A4) correspondant à l'aire constituée par les droites reliant les valeurs maximales d'une part et les valeurs minimales d'autre part, (d'après(21)).

- Calcul de l'indice ANI (d'après (27))

L'indice **ANI** est alors calculé selon la formule suivante :

$$ANI = \frac{(a * AUC_{min} + b)}{12.8} * 100$$

Calcul de l'ANI avec a=5.1 et b=1.2.

Sur le moniteur Physiodoris[®], deux valeurs d'ANI sont affichées sur l'écran :

- L'indice ANI moyen ou ANI_a : défini comme étant la moyenne des ANI calculés sur les 240 dernières secondes.
- L'indice ANI instantané ou ANI_i : est défini comme étant la moyenne des ANI calculés sur les 120 dernières secondes. Valeurs cibles de l'indice ANI

L'**ANI_a** est utile en clinique dans la détection d'un déséquilibre de la balance antinociception / nociception et dans la prédiction de la réactivité sympathique. Dans une étude de Jeanne et col. (30) portant sur de la chirurgie prothétique de genou sous AG, l'analyse de la réactivité hémodynamique a permis d'établir un seuil d'**ANI_a** de 63 ayant la meilleur sensibilité (Se = 80%, Sp = 95%, VPP = 94%, VPN = 79%) et un seuil d'**ANI_a** de 49 ayant la meilleur spécificité (Se = 60%, Sp = 100%, VPP = 100%, VPN = 71%). Une seconde étude réalisée sur des

patients bénéficiant de chirurgie laparoscopique abdominale retrouvait des résultats similaires (31).

Aujourd'hui, il est accepté que pour l'**ANI_a** le seuil inférieur à utiliser pour mettre en évidence un excès de nociception se situe autour de 50, et que le seuil supérieur témoin d'un probable surdosage en opioïde se situe autour de 70. Au cours d'une AG, il semble donc correct de tendre vers un **ANI_a compris dans l'intervalle cible [50 – 70]**.

L'**ANI_i** pourrait mettre en évidence plus rapidement un défaut d'analgésie. L'équipe de Boselli et col. (32) a mis en évidence lors d'interventions ORL et orthopédiques sous AG, que la variation d'**ANI_a** (**ΔANI**) avait de meilleures performances comparé à l'**ANI_a** ou l'**ANI_{1min}** dans la prédiction de réactivité hémodynamique. **ΔANI** est définie par :

$$\Delta ANI = \frac{ANI_{1min} - ANI_a}{\frac{ANI_a + ANI_{1min}}{2}}$$

Formule utilisée pour le calcul de l'**ΔANI**, avec **ANI_{1min}** = défini par l'**ANI_a** 1 minute après le début de la stimulation nociceptive, d'après (32).

5. Utilisation de boucles fermées pour l'anesthésie générale

- Principe d'une boucle fermée

Le principe d'une boucle fermée est assez simple. Une variable est recueillie par un système de mesure puis analysée par un algorithme. En cas d'écart avec une valeur de consigne, l'algorithme propose une action correctrice influençant la variable initiale. Secondairement, l'effet correcteur est mesuré afin de contrôler l'intensité de l'action correctrice : c'est un mécanisme de rétrocontrôle, ou boucle fermée (Figure 1.13) (33).

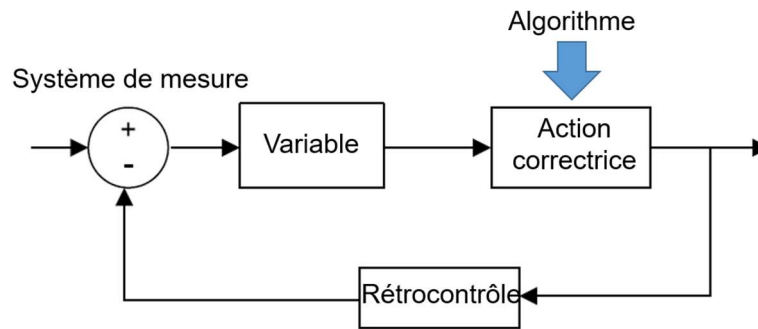


Figure 1.13 : Concept de boucle fermée : un système de mesure évalue une variable, un algorithme intègre cette mesure et propose si nécessaire une action correctrice. L'objectif du système est d'amener la valeur de la variable dans un intervalle cible. Le résultat de l'action correctrice est ensuite mesuré par un mécanisme de rétrocontrôle.

- Boucles fermées en anesthésie

L'automatisation de la délivrance de produits anesthésiants est une thématique en vogue depuis le début des années 2000 et dont la production scientifique progresse chaque année (Figure 1.14).

Pubmed query: "closed loop" AND "anesthesia"

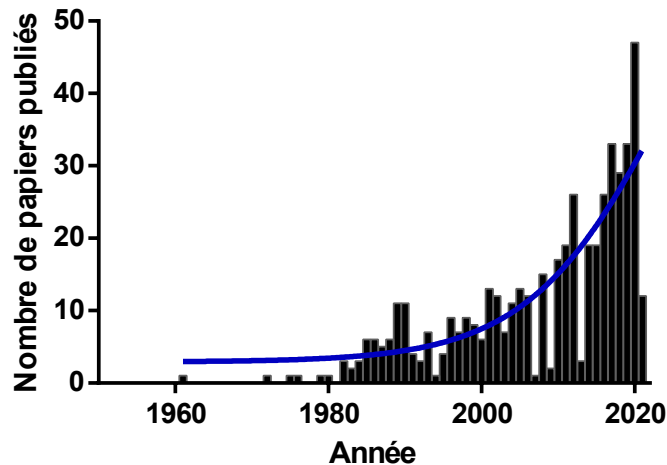


Figure 1.14 : Evolution du nombre de publications annuelles portant sur les boucles fermées (closed loop) et l'anesthésie (anesthesia). La courbe de régression bleue met en évidence une tendance à la hausse. Base de donnée PUBMED.

L'intérêt d'une administration automatisée de produit anesthésiant est l'optimisation et la sécurité proposée aux patients, mais aussi le fait de diminuer la charge de travail de l'anesthésiste afin de lui libérer du temps qui pourrait être investi dans des tâches de supervision plus complexes

(34). Il est montré que la performance des anesthésistes dans l'optimisation de l'administration des produits d'anesthésie diminue avec la durée de la procédure et l'état de fatigue. Au contraire, avec un système automatisé, les performances restent stables quel que soit la durée ou l'heure où a lieu la procédure (33).

Concernant le contrôle de la profondeur de la composante hypnotique, de nombreuses études ont mis en évidence la faisabilité et la sécurité d'une telle stratégie (35–40). Une méta-analyse récente a montré qu'une telle stratégie était supérieure à une administration manuelle en termes de doses d'hypnotiques administrées (les doses étaient plus faibles dans les bras avec délivrance automatisée), de maintien du BIS dans l'intervalle cible (BIS plus souvent en zone thérapeutique) et en terme de morbidité post-opératoire (41). Des stratégies automatisées existent déjà, comme le maintien automatisé de la curarisation peropératoire, l'administration automatisée de soluté de remplissage vasculaire ou de vasopresseur dans le but d'améliorer la stabilité hémodynamique, l'adaptation automatisée des paramètres ventilatoires en réanimation, ou la régulation d'apport exogène d'hormones en cas de fonctions endocrines défaillantes (contrôle glycémique per opératoire ou en soins intensifs). Récemment, Joosten et col. (42) ont démontré la faisabilité d'administrer de manière complètement automatisée l'ensemble des composantes d'une AG. Sur cette série de 13 cas de chirurgie vasculaire, les composantes hypnotique et morphinique, mais aussi le remplissage vasculaire étaient administrés de manière complètement autonome. Toutefois, à notre connaissance, il n'existe que peu de données sur l'administration automatisée de rémifentanyl à partir d'un moniteur spécifique du SNA. En 2018, l'équipe Lilloise de De Jonckheere et col. a montré dans une étude de faisabilité, que la délivrance automatisée de rémifentanyl guidée par le logiciel **ANI-loop-v1** était possible, reproductible et sans danger (Annexe 1). Cependant, bien que validé *in silico*, le DM **ANI-REMI-LOOP**® n'a jamais été testé *in vivo* chez l'homme.

Objectifs de l'étude

- **Objectif principal**

L'objectif de ce travail était donc double.

1. Le premier objectif était d'étudier **la sécurité et l'innocuité** d'une administration automatisée de rémifentanil par le dispositif médical ANI-REMI-LOOP au stade de « maquette »
2. Le deuxième objectif était d'étudier l'**efficacité** d'une administration automatisée de rémifentanil par le dispositif médical ANI-REMI-LOOP comparée à la pratique standard en termes de diminution de la quantité totale de rémifentanil, au cours d'une anesthésie générale pour chirurgie plastique dans un contexte de brûlures graves.

- **Objectifs secondaires et les hypothèses générées**

Les objectifs secondaires étaient de déterminer si l'administration automatisée de rémifentanil par le dispositif ANI-REMI-LOOP permettait de :

- améliorer la stabilité hémodynamique au cours de l'AG au propofol
- augmenter le temps d'AG avec un indice ANI compris entre 50 et 70
- diminuer la douleur post-opératoire immédiate ainsi que la quantité de médicaments antalgiques administrés.

II. ETUDE CLINIQUE PROSPECTIVE

1. Matériel et méthodes

- **Schéma expérimental de l'étude**

L'étude ANI-REMI-LOOP (numéro ClinicalTrials.gov : NCT03556696) (47) est une étude prospective randomisée, mono centrique réalisée au Centre de Traitement des Brûlés (CTB) du CHU de Lille contrôlée versus pratique standard.

La randomisation a été réalisée à priori par le promoteur (CHU de Lille). L'investigateur était informé du tirage au sort lors de chaque nouvelle inclusion indiquée dans le eCRF dédié à l'étude.

La méthodologie de l'étude reposait sur une pratique très codifiée de l'anesthésie générale totale intraveineuse (cf infra), à base de rémifentanil et de propofol. Le propofol était administré selon le modèle de Schnider avec une cible cérébrale adaptée de façon à maintenir l'indice bispectral (BIS®, Aspect Medical Systems) dans un intervalle prédéfini. Tous les patients étaient curarisés et intubés, puis ventilés en ventilation assistée contrôlée. Leur hémodynamique était maintenue avec des bolus d'éphedrine, suivis éventuellement par une administration de noradrénaline au pousse seringue électrique. L'analgésie préemptive reposait sur un bolus de sufentanil, et l'analgésie postopératoire sur une titration de morphine. La seule variation entre les deux bras consistait en l'algorithmique de l'administration de rémifentanil :

Deux bras ont été comparés :

- administration par le dispositif ANI-REMI-LOOP en boucle fermée dans le bras piloté (du 2^{ème} badigeon chirurgical jusqu'à la fin du pansement)

- en boucle ouverte dans le bras pratique standard, où la cible de concentration cérébrale de RÉMIFENTANIL (modèle de Minto) était adaptée par le MAR aux variations de l'Analgesia Nociception Index (ANI, PhysioDoloris, MDMS, Loos, France).

- **Définition de la population étudiée**

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Patient pris en charge au CTB du CHU de Lille
- Chirurgie du brûlé comportant une excision-autogreffe cutanée sur une surface supérieure ou égale à 1%
- Age \geq 18 ans
- Recueil du consentement éclairé
- Statut ASA I, II ou III
- Anesthésie générale prévue indice de masse corporelle (IMC) compris en 17 et 40 kg.m⁻²

Les critères de non inclusions étaient les suivants :

- Femme enceinte ou allaitante (sur la base de l'interrogatoire)
- Appareillage par un pacemaker (quel que soit le mode)
- Rythme cardiaque non sinusal
- Dysautonomie déjà diagnostiquée
- Diabète sucré avec complication déjà diagnostiquée
- Allergie ou intolérance prévisible à un médicament utilisé pour l'étude

- Valeurs hémodynamiques « *baseline* » considérées comme étant en hypotension (PAS < 75 mmHg) ou en bradycardie (FC < 40 BPM)
- Fréquence cardiaque « *baseline* » considérée comme étant en tachycardie (définie par FC > 120 BPM)
- Pression artérielle systolique (PAS) « *baseline* » considérée basale élevée (définie par pas > 160 mmHg)
- Non assuré social
- Personne privée de liberté individuelle, bénéficiant d'un régime de protection juridique (curatelle / tutelle), en situation d'urgence, ou incapable de consentir de manière éclairée
- Patient inconscient ou sédaté avant induction

Les critères d'exclusions étaient :

- L'incidence importante d'extrasystoles en peropératoire (définie par plus de deux extrasystoles par minute sans interruption pendant la chirurgie)

En cas d'exclusion d'un patient, l'inclusion préalable du patient était considérée comme nulle et le suivi du patient s'arrêtait au moment de l'exclusion. Le centre investigateur devait alors la remplacer en procédant à une inclusion supplémentaire.

- **Protocole expérimental de l'étude**

- Accueil du patient au bloc opératoire

Dès son arrivée en salle d'intervention, on procédait à la mise en place des moyens de surveillance habituels (ECG, pléthysmographie, pression artérielle non invasive (PNI)) ainsi que la mise en place de moniteur de BIS et d'ANI. Le recueil des constantes

hémodynamiques « *baseline* » et le calcul des seuils de réactivité sympathique étaient réalisés à priori. Dans les deux bras, l'écran du moniteur Physiodoloris® (MDMS, Loos, France) était visible, avec l'affichage en continu des valeurs ANI_a et ANI_i.

- Induction de l'anesthésie

Le protocole d'induction anesthésique comportait un bolus intraveineux de midazolam (0,08 mg.kg⁻¹, maximum fixé à 5 mg) suivi d'une titration de propofol administré par une base Primea Orchestra® (Fresenius Kabi) selon le modèle de Schnider, avec une cible cérébrale (C_e) initiale fixée à 5 µg.ml⁻¹ (puis incrémentée par paliers de 1 µg.ml⁻¹ jusqu'à la perte de conscience). La cible cérébrale de rémifentanil était fixée à 8.0 ng.ml⁻¹ lors de l'induction. L'indication d'une curarisation et la technique d'intubation orotrachéale (IOT) étaient laissées à l'appréciation de l'anesthésiste. Au décours de l'IOT, les cibles de propofol et de rémifentanil étaient abaissées respectivement à 3 µg.ml⁻¹ et 3 ng.ml⁻¹. Les paramètres de la ventilation contrôlée étaient un volume courant (V_t) fixé à 8 ml.kg⁻¹ de poids idéal théorique, fréquence ventilatoire fixée à 12 cycles.min⁻¹ et pression positive télé-expiratoire (PEEP) fixée à 0 mbar. Le volume courant n'était pas modifié pendant toute la durée de l'étude ; la fréquence ventilatoire était secondairement adaptée afin de maintenir la F_{et}CO₂ dans l'intervalle comprise [30 – 35 mmHg].

- Entretien de l'anesthésie pendant l'intervention

- Propofol

Au décours de l'induction anesthésique, l'entretien de la composante hypnotique était réalisé dans les deux bras en modifiant manuellement la cible cérébrale de propofol de façon à maintenir l'indice Bispectral (Aspect Medical Systems) dans l'intervalle [40-60] selon les règles du Tableau 1.2.

BIS	Cible de propofol en ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
> 80	+ 2.0
> 60	+ 1.0
< 40	- 0.5
< 25	- 1.0

Tableau 1.2 : Protocole d'adaptation de la cible cérébrale (C_e) de propofol en fonction de la valeur de BIS. L'objectif était de maintenir le BIS dans l'intervalle [40-60].

- Rémifentanil

- Dans le bras « pratique standard »

La cible cérébrale (C_e) de rémifentanil était augmentée à 4 ng.ml^{-1} au début de l'intervention, puis adaptée manuellement afin de maintenir l' ANI_a dans l'intervalle [50-70].

Les modifications de cible de rémifentanil étaient réalisées selon l'algorithme présenté par le

Tableau 1.3.

Indice ANI_a	Cible de rémifentanil en (ng.mL^{-1})
< 35	+ 2.0
< 50	+ 1.0
>70	- 0.5
> 90	- 1.0

Tableau 1.3 : Protocole d'adaptation de la cible de rémifentanil dans le bras « pratique standard ». L'objectif était de maintenir l' ANI_a dans l'intervalle [50-70].

- Dans le bras "ANI-REMI-LOOP"

Le mode automatique du DM *ANI-REMI-LOOP* était enclenché au début de l'intervention chirurgicale (cf infra). Le débit massique de rémifentanil administré par le pousse seringue électrique était piloté selon l'algorithme implémenté dans le dispositif *ANI-REMI-LOOP*. L'anesthésiste pouvait à tout moment stopper le mode automatique, et prendre le contrôle manuellement du débit de rémifentanil administré (événement défini comme étant un « débrayage » du dispositif). L'administration de rémifentanil était stoppée à la fin du pansement.

- Analgésie préemptive et prévention des NVPO

Dans les deux bras une analgésie multimodale était réalisée comprenant : une infiltration du site de prélèvement cutané par anesthésique local (naropéine à 2 mg.ml⁻¹), administration de paracétamol 1g en intraveineux lente (IVL) associée à du sufentanil 0,12 µg.kg⁻¹ (max 10 µg) à la fin de l'intervention. Une prévention systématique des nausées/vomissements post opératoires (NVPO) était réalisée par administration d'ondansétron 4 mg en IVL.

- Analgésie post opératoire

Au décours de l'AG, une titration par morphine selon l'Echelle Visuelle Analogique (EVA), (bolus de 3 mg toutes les trois minutes avec un maximum de 12 mg). En cas de douleur persistante, l'administration de kétamine (20 mg IVL) était prévue.

- **Critères d'évaluations**

- Critère de jugement principal :

- Pour l'objectif de sécurité et d'innocuité

Les critères de jugements principaux étaient le nombre total de désengagement du mode automatique, ainsi que le nombre et la durée des périodes de réactivité hémodynamique.

- Pour l'objectif d'efficacité

Le critère de jugement principal était la dose totale de rémifentanil administrée pendant la période allant du 2^{ème} badigeon au pansement (période d'intérêt), rapportée au poids du patient et au temps (exprimée en $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

o Critères de jugement secondaire :

Les critères de jugements secondaires étaient :

- les doses totales d'éphédrine et de noradrénaline administrée pendant l'intervention
- la proportion de temps passée, pendant la période d'intérêt, de l'ANI_i et de l'ANI_a dans l'intervalle [50-70]
- la proportion de temps passée, pendant la période d'intérêt, du BIS dans l'intervalle [40-60]
- l'auto-évaluation de la Douleur Aigue Post Opératoire (DPO) par échelle visuelle analogique (EVA) toutes les 15 minutes entre H0 et H2
- la dose totale de morphine administrée entre la fin de chirurgie et H2
- la dose totale de kétamine administrée entre fin de chirurgie et H2
- l'incidence des nausées/vomissements post opératoires évaluée à H2
- le nombre de modifications du débit massique de rémifentanil pendant la période d'intérêt
- le nombre de changements de cible de propofol pendant la période d'intérêt
- la dose totale de propofol administrée rapportée au poids du patient et à la durée de la période d'intérêt (exprimée en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)

o Définitions des valeurs et évènements utilisés

Pour les critères de jugements, nous avons définis les évènements suivants :

- les valeurs « *baseline* » pour la FC et la PAS correspondent à la moyenne de trois mesures successives réalisées pendant un état stable en dehors de toute anesthésie
- un épisode de réactivité hémodynamique est défini par une élévation de FC et/ou de PAS au-delà de 120 % de FC_{« baseline »} et PAS_{« baseline »} respectivement
- un épisode d'hypotension artérielle est défini par une PAS < 75 mmHg
- une bradycardie est définie par une FC < 40 bpm
- la période d'intérêt (régulation automatique dans le bras ANI-REMI-LOOP) débute avec la préparation cutanée (2^{ème} badigeon), inclut la chirurgie et se termine avec la fin du pansement

- **Calcul du nombre de sujets nécessaires et analyses statistiques**

Notre hypothèse d'efficacité était de mettre en évidence une diminution de consommation de 20% de la dose de rémifentanyl administrée dans le bras ANI-REMI-LOOP. Nous avons calculé à l'aide de données préliminaires (non publiées), en considérant un risque de première espèce (α) de 5% et une puissance (β) de 80%, qu'il était nécessaire d'inclure 26 patients par bras, soit 52 patients au total.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (IBM, *Armonk*, État de New York, États-Unis, version 9.4). Tous les tests statistiques réalisés étaient bilatéraux avec un risque α de 5%. Les variables qualitatives sont décrites par leurs effectifs et proportions et testées par le test non paramétrique de Fisher exact. Les variables quantitatives sont décrites par leurs médianes et quartiles et comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney.

2. Résultats

L'ensemble des inclusions de l'étude ANI-REMI-LOOP n'étant pas encore finalisée, les résultats présentés dans ce manuscrit sont issus d'une analyse intermédiaire non prévue a priori. Bien que cette démarche soit méthodologiquement imparfaite, ces résultats sont présentés dans le cadre d'un exercice réalisé pour l'obtention d'une thèse d'exercice. Les interprétations et conclusions tirées de ces résultats ne devraient donc pas sortir de ce cadre.

- **Description de la population étudiée**

De Juin 2018 à Juin 2021, 33 patients ont été inclus dans l'étude ANI-REMI-LOOP avec 16 (48.5%) patients dans le groupe automatisé et 17 (51.5%) patients dans le groupe standard. Aucun patient n'a été exclu après son inclusion. Les caractéristiques démographiques des deux groupes étaient similaires (Tableau 3.1). Les paramètres hémodynamiques « baseline », durée des « périodes d'intérêt » et les paramètres ventilatoires étaient également comparables (Tableau 3.2).

- **Résultats préliminaires**

- Critère de sécurité du dispositif ANI-REMI-LOOP

Le dispositif ANI-REMI-LOOP est associé à une diminution significative de la durée passée en état de réactivité hémodynamique, avec une durée médiane de 2,5 minutes [1,5 ; 5,5] pour le bras automatisé contre 26 minutes [3 ; 27] pour le bras pratique standard ($p = 0.021$, Figure 3.1 A). Les épisodes de réactivité sont détaillés dans le Tableau 3.3. Dans le bras ANI-REMI-LOOP, 6 procédures (37,5% des patients) ont nécessité au moins une action de désengagement du dispositif.

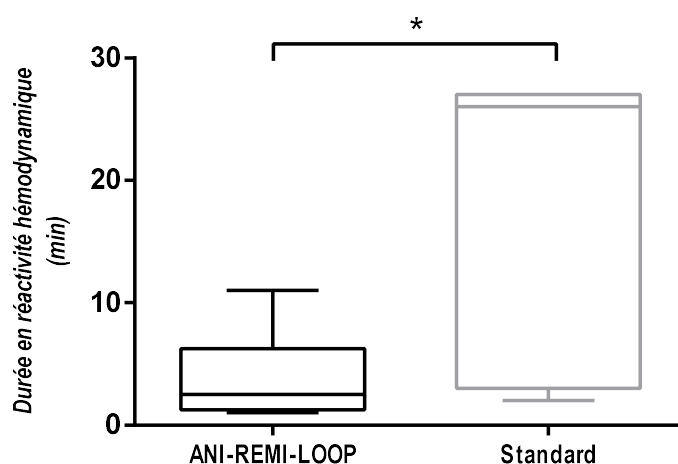


Figure 3.1 : Boîtes à moustaches représentant pour chaque groupe la durée de réactivité, * : $p < 0.05$.

- Critère d'efficacité du dispositif ANI-REMI-LOOP

En considérant la totalité de la période d'intérêt, nous avons observé dans le bras automatisé une tendance non significative à la diminution de la dose de rémifentanil administré : $0,11 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ [0,08 ; 0,13] vs $0,13 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ [0,11 ; 0,23], ($p = 0.074$; Figure 3.2 A). Le nombre de changement de débit de rémifentanil était significativement plus important dans le bras automatisé (Figure 3.2 B).

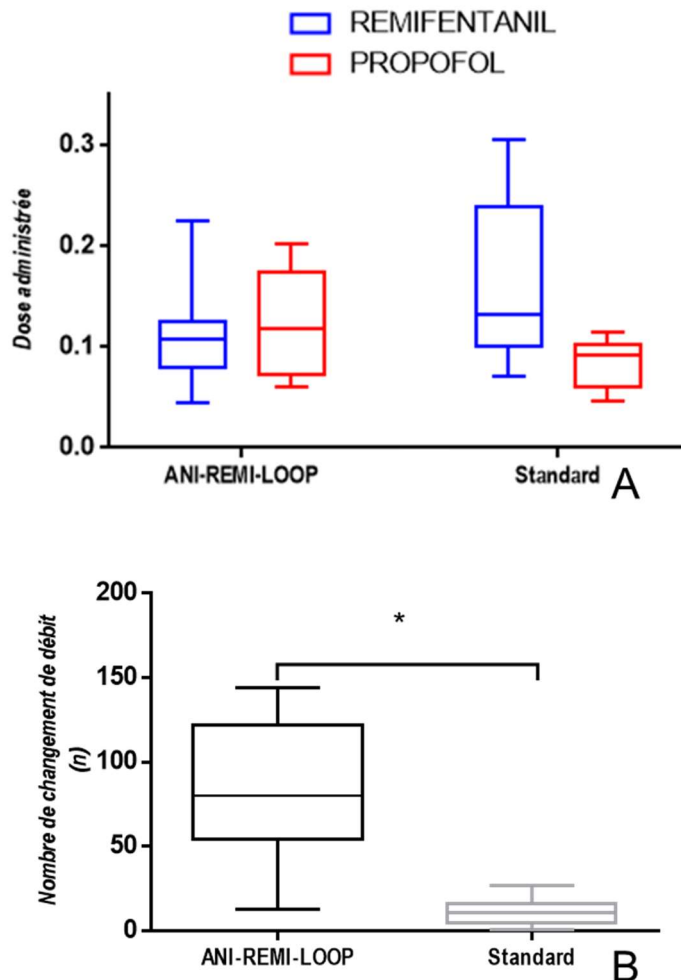


Figure 3.2 : En A : boîtes à moustaches représentant pour chaque groupe les doses administrées de rémifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) en bleu et de propofol ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) en rouge. Groupe ANI-REMI-LOOP en noir ; groupe standard en gris. En B : boîte à moustaches décrivant le nombre de changements de débit de rémifentanil selon les groupes, $p < 0.05$.

- Critères de jugement secondaires

Le recours à l'éphédrine ou à la noradrénaline étaient similaires dans les deux bras (Tableau 3.4). Dans le groupe pratique standard, la dose de propofol administrée pendant la période d'intérêt semblait légèrement plus faible avec $0,09 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ [0.07 ; 0.10] vs $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ [0.08 ; 0.17] dans le bras ANI-REMI-LOOP, mais de façon non significative ($p=0.053$). Aucune différence de proportions de temps où les indices ANI_a , ANI_i ou BIS étaient dans les zones thérapeutiques n'a été retrouvée (Tableau 3.5).

L'évolution des scores d'auto-évaluation de la douleur aiguë post opératoire (EVA) sont présentées Figure 3.3. Une heure après la chirurgie, le score EVA était significativement plus faible dans le groupe automatisé que dans le groupe standard ($p = 0.009$).

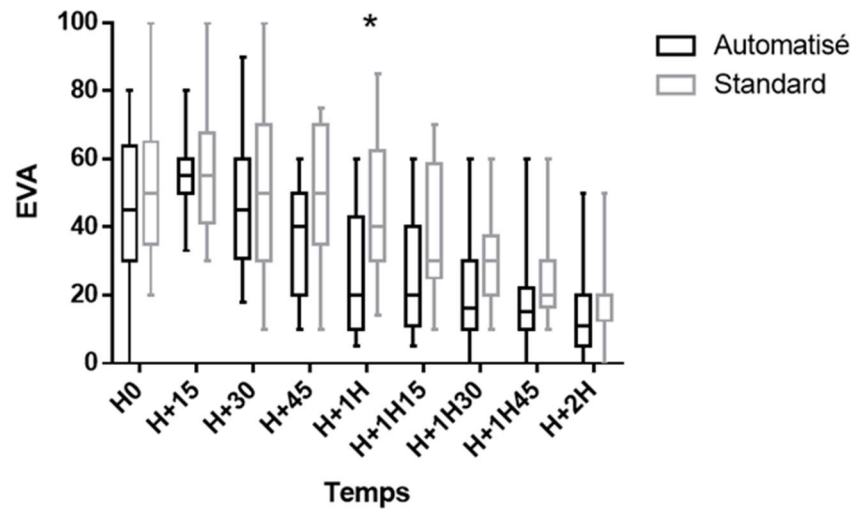


Figure 3.3 : Scores EVA douleur post-opératoires, séparés par groupe. Les résultats sont présentés à l'aide de boîtes à moustaches (médiane, 1^{er} quartile, 3^{ème} quartile et 10^{ème} et 90^{ème} percentiles). Le groupe ANIREMILOOP est en noir et le groupe standard en gris, * : $p < 0.05$.

Durant la surveillance en SSPI, la dose totale de morphine administrée était similaire dans les deux groupes. Cinq patients (31%) du groupe automatisé ont nécessité une administration de kétamine et 7 (41%) dans le groupe standard. L'incidence de NVPO était faible et comparable dans les deux groupes. Aucun cas d'hyperalgésie post-opératoire n'a été rapporté (Tableau 3.6).

Tableau 3.1
Caractéristiques démographiques des patients par groupe.

	Groupe ANI-REMI-LOOP (n = 16)	Groupe Standard (n = 17)	<i>p</i>
Description de la population :			
Sexe :			0,4
Homme (n, %)	11 (69%)	14 (82%)	
Femme (n, %)	5 (31%)	3 (18%)	
Age (année)	45 [39 ; 57]	47 [41 ; 51]	0,7
Poid (kg)	71 [63 ; 83]	74 [70 ; 85]	0,3
Taille (cm)	171 [165 ; 175]	177 [172 ; 180]	0,11
IMC	23,76 [20,9 ; 26,9]	24,62 [22,1 ; 25,7]	0,7
Score ASA			0,9
I (n, %)	6 (38%)	6 (35%)	
II (n, %)	9 (56%)	11 (65%)	
III (n, %)	1 (6%)	0 (0%)	
Brulures :			
Surface d'excision totale (%)	3 [3 ; 8]	3 [3 ; 8]	0,7
Types :			0,5
Thermique (n, %)	12 (75%)	14 (82%)	
Chimique (n, %)	4 (25%)	2 (11%)	
Autres (n, %)	0 (0%)	1 (1%)	
Delai Brulures-chirurgie (j)	18 [16 ; 27]	17 [14 ; 20]	0,2
Profondeur de la brulure :			0,7
2 ^{ème} degrés (n, %)	11 (68%)	13 (76%)	
3 ^{ème} degrés (n, %)	5 (31%)	4 (24%)	
Comorbidité			
Hypertension (n, %)	3 (19%)	0 (0%)	0,1
BPCO / Asthme (n, %)	2 (13%)	0 (0%)	0,2
Diabète non insulinodépendant (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	.
Depression sous psychotrope (n, %)	0 (0%)	1 (6%)	1
Tabagisme actif :			1
Cigarette (n, %)	6 (38%)	5 (29%)	
E-cigarette (n, %)	1 (6%)	2 (12%)	

Les données quantitatives sont présentées sous la forme de médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile], et comparées par un test de Mann-Whitney. Les données qualitatives sont présentées en nombre (%), et comparées par un test de Fisher exact.

Tableau 3.2**Traitement antalgique pré-anesthésique, valeurs "baseline" et prise en charge anesthésique**

	Groupe ANI-REMI-LOOP (n = 16)		Groupe Standard (n = 17)		p
Prise en charge antalgique pré-opératoire :					
Morphinique (Oui, %)	1	(8%)	0	(0%)	0,5
Tramadol (Oui, %)	7	(48%)	8	(57%)	0,7
Gabapentine (Oui, %)	3	(21%)	0	(0%)	0,2
Valeurs "baseline" :					
FC (bpm)	75	[68 ; 82]	71	[62 ; 78]	0,6
PAS (mmHg)	120	[116 ; 134]	133	[120 ; 143]	0,3
Prise en charge anesthésique					
Durée de la période de régulation (h:min)	01:02	[00:47 ; 01:23]	00:51	[00:35 ; 01:12]	0,2
Volume courant expiré (ml.kg ⁻¹)	8,08	[7,87 ; 8,24]	8,12	[8,04 ; 8,38]	0,3
Pression plateau mesurée (cmH ₂ O)	13	[12 ; 15]	13	[13 ; 14]	0,8

Les données quantitatives sont présentées sous la forme de médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile], et comparées par un test de Mann-Whitney. Les données qualitatives sont présentées en nombre (%), et comparées par un test de Fisher exact.

Tableau 3.3**Détails des périodes de réactivités**

	Groupe ANI-REMI-LOOP (n = 16)		Groupe Standard (n = 17)		p
Réactivité totale					
Episode de réactivité (n)		12		23	0,1
Durée de réactivité (min)	2,5	[1,5 ; 5,5]	26	[3 ; 27]	0,021
Réactivité composite					
Réactivité hémodynamique (Hypertension et Tachycardie) (n)		13		17	0,3
Durée de réactivité hémodynamique (min)	2	[2 ; 4]	8	[2 ; 9]	0,035
Instabilité hémodynamique (Hypotension et bradycardie) (n)		4		8	1
Durée d'instabilité hémodynamique (min)	7	(6 ; 8)	4,5	[4,5 ; 1,8]	0,8
Réactivité par type					
Toux (n)		8		10	1
Mouvements (n)		2		2	1

Description des épisodes de réactivité totale, réactivité composite et par type. Les réactivités composites regroupent plusieurs types de réactivité. Les données quantitatives sont présentées sous la forme de médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile], et comparées par un test de Mann-Whitney.

Tableau 3.4
Recours aux vasopresseurs

	Groupe ANI-REMI-LOOP (n = 16)	Groupe Standard (n = 17)	p
Ephedrine			
Patient ayant nécessité de l'Ephedrine (n, %)	7 (44%)	4 (24%)	0,3
Dose médiane administrée (mg)	9 [6 ; 12]	9 [9 ; 18]	0,8
Noradrénaline (n)			
	4 (25%)	2 (12%)	0,4

Données quantitatives présentées sous forme : médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile], et comparées par un test de Mann-Whitney. Données qualitatives présentées en nombre (%), et comparées par un test de Fisher exact.

Tableau 3.5
Proportion de temps passée dans les intervalles cibles

	Groupe ANI-REMI-LOOP (n = 16)	Groupe Standard (n = 17)	p
Dans l'intervalle cible			
ANla [50-70] (%)	45% [38 ; 50]	45% [23 ; 59]	0,9
ANla [40-80] (%)	82% [67 ; 88]	84% [60 ; 90]	1
BIS [40-60] (%)	34% [24 ; 64]	36% [27 ; 65]	0,8
BIS [30-70] (%)	85% [55 ; 93]	87% [69 ; 97]	0,2
En dehors de l'intervalle cible			
ANla < 50 (%)	15% [10 ; 32]	17% [8 ; 24]	0,6
ANla < 40 (%)	4% [0 ; 7]	3% [0 ; 8]	0,9
ANla > 70 (%)	31% [19 ; 50]	28% [18 ; 60]	1
ANla > 80 (%)	10% [3 ; 32]	8% [0 ; 33]	0,8
BIS < 40 (%)	51% [36 ; 69]	62% [33 ; 80]	0,9
BIS < 30 (%)	14% [1 ; 43]	10% [0 ; 30]	0,5
BIS > 60 (%)	4% [0 ; 11]	1% [0 ; 3]	0,2
BIS > 70 (%)	2% [0 ; 7]	0% [0 ; 2]	0,09

Données quantitatives présentées sous forme de médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile], et comparées par un test de Mann-Whitney.

Tableau 3.6
Recours aux antalgiques et d'évènements indésirables en SSPI

	Groupe ANI-REMI-LOOP (n = 16)	Groupe Standard (n = 17)	p
Antalgiques administrés			
Dose médiane de MORPHINE administrée en SSPI (mg)	10 [6 ; 10]	9 [6 ; 10]	0,8
Nécessité de KETAMINE en SSPI (n, %)	5 (31%)	7 (41%)	0,8
Evènements indésirables			
Incidence de NVPO	1	1	
Incidence de d'hyperalgésie aux opioïdes	0	0	

Données quantitatives présentées sous forme de médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile], et comparées par un test de Mann-Whitney. Données qualitatives présentées en nombre (pourcentage), et comparées par un test de Fisher exact.

3. Discussion

- **Résultats principaux**

Nous avons réalisé une étude monocentrique, prospective, randomisée, contrôlée vs pratique standard, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif ANI-REMI-LOOP au cours de la chirurgie du brûlé sous anesthésie générale. La méthode consistait d'une part à évaluer la sécurité d'utilisation d'une « maquette pré-industrielle » du dispositif ANI-REMI-LOOP dans le bras « boucle », où l'administration de rémifentanil était réalisée de façon automatique par le dispositif testé, et d'autre part à comparer les données cliniques et paracliniques des bras « boucle » et « pratique standard » de façon à comparer les performances du dispositif avec celles d'un MAR lorsqu'il a pour consigne d'adapter la cible de rémifentanil (par technique AIVOC avec modèle de Minto) de façon à maintenir les valeurs d'ANI (MDMS, Loos, France) dans un range cible prédéterminé.

Concernant l'étude de la sécurité d'utilisation, le dispositif ANI-REMI-LOOP n'a présenté aucune dysfonction, et n'a conduit à aucune instabilité hémodynamique. Les patients du bras ANI-REMI-LOOP ont présenté des durées de réactivité hémodynamique significativement plus faibles que les patients du groupe « standard ». Ils ont également présenté un nombre plus faible, bien que non significatif, d'épisodes de bradycardie et/ou hypotension.

Concernant l'étude d'efficacité, malgré une chirurgie nociceptive et réflexogène, le dispositif ANI-REMI-LOOP a conduit à une administration globalement faible de rémifentanil, peu dispersée autour de la médiane : 0,11 [0,08 ; 0,17] $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, alors que le bras « standard » recevait une dose légèrement supérieure et surtout plus dispersée 0,13 [0,11 ; 0,23] $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

On notait également une douleur significativement plus faible à H1 en SSPI dans le bras ANI-REMI-LOOP, alors que les doses administrées de morphine (titration post-opératoire) et le recours à la kétamine en SSPI étaient similaires dans les deux bras.

Enfin, on notait que le temps passé par le BIS et l'ANI_a dans les différentes cibles était strictement similaire dans les deux bras.

- **Moniteurs du SNA et boucles « ouvertes »**

Plusieurs études ont déjà montré qu'une stratégie d'administration de rémifentanil basée sur l'ANI (boucle dite « ouverte ») étaient techniquement faisable mais nécessitait une intervention humaine parfois fastidieuse (43,44). Le dispositif ANI-REMI-LOOP est à notre connaissance le premier dispositif d'administration de rémifentanil en boucle fermée utilisant comme « signaux d'entrée » l'ANI (PhysioDoloris, MDMS, Loos, France), la fréquence cardiaque et la pression artérielle non invasive. Les bonnes performances de l'ANI dans l'évaluation de la balance antinociception / nociception (30-32, 45-47), la maîtrise technique et industrielle du moniteur ANI, le partenariat solide entre le CHRU de Lille et l'industriel commercialisant le moniteur ANI (MDMS, Loos, France) et l'expertise du CIC IT 1403 INSERM pour l'analyse des signaux physiologiques, expliquent en bonne partie les choix réalisés pour développer une boucle fermée d'administration d'un morphinique dédiée à l'anesthésie générale.

Cependant, d'autres moniteurs du SNA et de sa réponse à la nociception existent sur le marché, et sont utilisables en routine clinique.

- Les autres moniteurs du SNA

Chaque moniteur, avec ses caractéristiques propres, pourrait en théorie permettre de « fermer la boucle » de l'analgésie morphinique au cours de l'anesthésie générale.

Le SNA est une structure anatomiquement et physiologiquement extrêmement complexe, dont les mécanismes et interactions ne sont encore que partiellement compris. Constant et col. (4) proposent un schéma illustrant les différents niveaux d'intégration et de monitoring du SNA, adapté au monitoring de la réponse à la nociception (Figure 4.1).

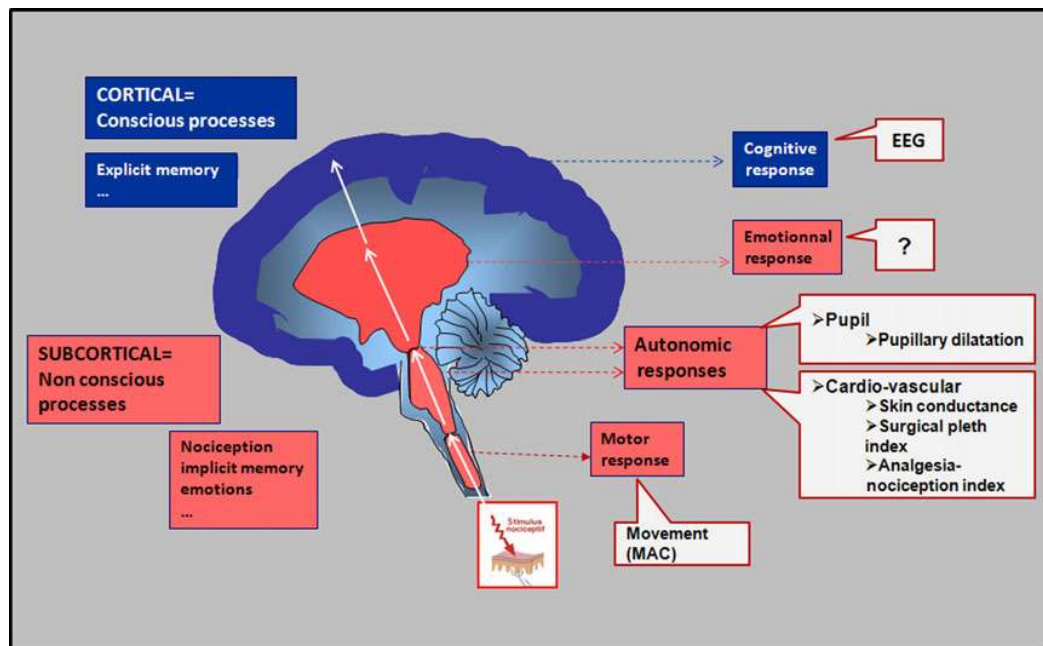


Figure 4.1 : Schéma de l'intégration par le SNA d'un signal nociceptif d'après Constant et col. (4).

Nous ne présenterons ci-dessous que les moniteurs du SNA, en laissant délibérément de côté les moniteurs utilisant l'EEG simplifié comme source de signal, et dont l'algorithmique permet d'estimer l'éveil cortical secondaire aux phénomènes nociceptifs peropératoires. Le paradigme sur lequel reposent ces moniteurs nous paraît trop éloigné de notre hypothèse de travail pour les présenter ici.

- **La Pupillométrie (Algiscan[®], ID MED, Marseille, France)**

Chez le patient sous anesthésie générale, l'amplitude du réflexe de dilatation pupillaire peut être mesurée grâce à un dispositif dédié, constitué essentiellement d'une caméra infra-rouge. L'amplitude de ce réflexe diminue en cas d'administration morphinique (48), ce qui permet de guider l'analgésie morphinique au cours de la chirurgie (49). Plusieurs indices

dérivés de l'analyse de la réactivité pupillaire permettent une véritable titration morphinique peropératoire, comme par exemple le *Pupillary Dilatation Reflex* et le *Pupillary Pain Index* (50). Sabourdin et col. (51) ont montré au cours de chirurgies gynécologiques que l'administration de rémifentanil guidée par la pupillométrie permettait de diminuer la quantité de rémifentanil administrée en peropératoire, ainsi que les besoins en antalgiques postopératoires.

- **Le Surgical Pleth Index (SPI® , GE Healthcare, Illinois, USA)**

Le SPI repose sur l'amplitude pléthysmographique de l'onde de pouls et l'intervalle de temps entre deux battements cardiaques ; il répond à l'activation sympathique du SNA, et s'exprime entre 0 et 100. Huiku (52) et col. ont montré que lors d'une anesthésie générale le SPI était corrélé positivement à la stimulation nociceptive. Quelques essais cliniques ont tenté de guider l'administration d'opioïdes avec le SPI, mais sans conduire à un bénéfice clinique évident (53, 54). Il faut noter que le SPI est influencé par la situation hémodynamique autant que par la nociception. En effet, une hypertension chronique, un test de remplissage vasculaire ou l'utilisation de noradrénaline peuvent faire varier la valeur du SPI (55).

- **La conductance cutanée**

Les glandes sudoripares de la face palmaire des mains ont la particularité d'être innervées exclusivement par des afférences sympathiques, ce qui conduit à une augmentation de la conductance cutanée en cas d'activation sympathique (56,57). Toutefois, il existe des données contradictoires vis-à-vis des performances des moniteurs utilisant ce signal et la conductance cutanée pourrait être mise en défaut en cas de chirurgie prolongée ou d'hypothermie.

- **Le Nociception Level (NOL[®], Medasense Biometrics, Ramat Gan, Israel)**

Le NOL est un index multiparamétrique basé sur la fréquence cardiaque, la puissance spectrale des hautes fréquences de l'HRV, l'amplitude de l'onde pléthysmographique et la conductance cutanée. Cet indice décrit par Ben-Israel et col. en 2006 (58), combine l'analyse de signaux physiologiques et des techniques statistiques avancées, et pourrait avoir des performances supérieures aux moniteurs mono-paramétriques pour estimer la réponse du SNA aux stimuli nociceptifs. Pour le moment, une seule étude clinique a comparé le NOL aux autres moniteurs disponibles, sans que sa supériorité ne soit clairement établie (59).

- **Comparaison des différents moniteurs**

Récemment, l'étude de Funcke et col. (12) a comparé les performances de différentes moniteurs de la balance antinociception / nociception à l'aide de stimulations tétaniques standardisées chez 38 patients sous anesthésie générale (propofol et rémifentanyl). Les résultats confirment que les moniteurs de la nociception (ANI, SPI et pupillométrie) ont de meilleures performances diagnostiques que les seules variations de fréquence cardiaque ou de pression artérielle. Cependant, la littérature disponible à ce jour ne permet pas de conclure à la supériorité de l'un ou l'autre des moniteurs existants.

- **Monitoring de l'arythmie sinusale respiratoire, tonus parasympathique et chemin nociceptif neuronal**

L'expérience acquise par l'équipe du CIC-IT 1403 "Biocapteurs et eSanté : innovation et usages" (25) dans le domaine du monitoring de l'arythmie sinusale respiratoire (projet metrodoloris, débuté en 2004), qui a conduit à la commercialisation du moniteur PhysioDoloris (MDMS, Loos, France) en 2010, fournit une base solide au développement du système expert – pseudo boucle fermée, car reposant sur une régulation à "plusieurs niveaux" de priorités – ANI-REMI-LOOP. L'expérience acquise dans le domaine du

monitorage de la balance antinociception / nociception a également permis de développer une hypothèse de recherche basée sur la notion d'équilibres physiologiques entre structures complémentaires du SNA, et sur la notion de "chemin nociceptif neuronal".

Une vision mécanistique de ces équilibres pourrait reposer sur des rouages, des poids et des leviers, qui symboliseraient les actions freinatrice (activité parasympathique) et accélératrice (activité sympathique) qui font l'objet du monitoring HRV dit à "court-terme", où les mesures réalisées ne dépassent pas quelques minutes, tels que mis en œuvre dans tous les moniteurs du SNA actuels. La perturbation de ces équilibres (augmentation de la nociception par exemple) conduirait à un nouvel état d'équilibre, différent du premier. Les mouvements de ces "rouages" ainsi mis en évidence par le monitoring du SNA, conduiraient aux phénomènes de réactivité hémodynamique lorsque leur mouvement n'est pas contrebalancé par une "contremesure", telle que l'administration d'un bolus morphinique par exemple. A cette hypothèse mécanistique, s'ajoute une hypothèse physiopathologique : l'excès de nociception, tel que transcrit par les nocicepteurs locaux et transmis par les fibres nerveuses de la moelle épinière aux structures nerveuses centrales (tronc cérébral et thalamus), serait à l'origine de connexions neuronales pouvant faire le lit de la douleur postopératoire, voire de certaines douleurs neuropathiques à distance de la chirurgie. Une action rapide sur les phénomènes nociceptifs aigus, telle que mise en œuvre par l'algorithme du DM ANI-REMI-LOOP, pourrait alors conduire à éviter, ou du moins atténuer, la création de ce chemin nociceptif neuronal. Les résultats de l'étude de Upton et col. (60) ayant guidé l'administration de fentanyl avec l'ANI au cours d'une AG, les résultats préliminaires présentés ici, mais aussi les résultats du guidage de l'administration de rémifentanil par la pupillométrie (51) tendent à attester de la validité de cette hypothèse.

La plus faible dispersion des doses individuelles de rémifentanil dans le bras ANI-REMI-LOOP associée à une durée de réactivité moins longue alors que la consommation moyenne

de rémifentanil est similaire dans les deux bras plaide pour la validité de notre hypothèse de travail. Evidemment cela se fait au prix d'un plus grand nombre de modifications de débit (Figure 3.1).

Une autre conséquence de l'utilisation du dispositif ANI-REMI-LOOP a été « l'inversion » du rapport d'administration du rémifentanil et du propofol. En effet, on observe Figure 3.1 que la pratique automatisée administre plus de propofol et moins de rémifentanil que la pratique standard. Une des hypothèses pour expliquer ce phénomène serait que lors de la pratique standard, l'activation du cortex est extrêmement résistante aux stimuli nociceptifs au prix de possibles surdosages en morphinique. Au contraire, l'utilisation du dispositif ANI-REMI-LOOP permettrait de titrer et d'administrer la dose minimale efficace de morphinique optimisant l'usage des morphiniques au prix d'une possible excitabilité corticale pouvant nécessiter des doses de propofol plus importantes.

Les proportions de temps passé dans les intervalles cibles concernant le BIS sont faibles comparé à la littérature et largement expliquées par des périodes de BIS bas (< 40). Cependant, lorsqu'on étend les intervalles cibles en "tache d'huile", on observe que les patients ont passé la grande majorité du temps anesthésique à un niveau de composante hypnotique acceptable, fréquemment rencontré en routine clinique, et ce de façon parfaitement similaire dans les deux bras. De plus, le temps passé à des valeurs de BIS inférieures à 40 peut s'expliquer par la limite basse de la cible de propofol, fixée à $2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, correspondant à une valeur cible en dessous de laquelle le MAR ne devait pas descendre. De plus, le protocole d'induction anesthésique comportait l'administration de midazolam ($0,08 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, limité à 5 mg), ce qui pourrait avoir contribué à abaisser les valeurs de BIS mesurées.

Un dispositif d'administration automatisée de médicament est souvent associé à un système de régulation en boucle fermée, c'est-à-dire un système simple ayant une variable

et un régulateur asservi par algorithme proportionnel, intégral et dérivé (PDI). Bien que ce système de régulation soit robuste et largement utilisé dans d'autres domaines, il manque de performance pour la pratique clinique du fait de la complexité des systèmes à réguler. L'originalité du dispositif ANI-REMI-LOOP est qu'il est basé sur un ensemble de règles "métier", reproduisant le raisonnement d'un MAR. C'est pourquoi le système doit plutôt être qualifié de « système expert » que de "boucle fermée".

Nous avons relevé, dans notre étude, six procédures de désengagement, toutes réalisées dans le but d'administrer manuellement un bolus de rémifentanil. Cette fonction n'est pas disponible dans la version actuelle lors de la phase de régulation automatique. Pour réaliser un bolus, le MAR devait donc passer du mode automatique au mode manuel, activer l'administration du bolus et réenclencher le mode automatique au décours. Le dispositif ANI-REMI-LOOP n'est à ce jour qu'au stade de « maquette ». Bien que cette première version soit efficace dans la fonction principale (régulation de l'administration de rémifentanil), elle ne dispose pas encore de l'ensemble des options nécessaires pour un usage courant. L'exemple des bolus de rémifentanil est parlant : les désengagements n'étaient pas décidés à la suite d'un effet indésirable, mais de façon à permettre l'administration de bolus supplémentaires. Un travail d'ergonomie sera nécessaire afin d'éliminer ces difficultés. (Annexe 2)

- **Comparaison avec d'autres dispositifs d'administration automatisée**

De nombreux dispositifs portant uniquement sur la régulation automatisée de propofol, basés sur l'analyse de l'EEG de surface, ont été décrits avec des performances souvent supérieures à la pratique humaine relativement au maintien de ces indices dans un intervalle donné (36–38,61–63). D'autres dispositifs régulant simultanément le propofol et le rémifentanil à partir de l'intégration d'un seul signal EEG ont été décrits (39). Il existe toutefois des difficultés associées à ces stratégies car un algorithme intégrant plusieurs régulations ne

peut être reproductible que si chaque couple [variable - régulateur] est indépendant des autres. Dans le même sens, l'équipe de Savoca et col. (64) a montré que la régulation d'une variable d'un système (dans cet exemple le BIS) pouvait être impactée par l'ensemble des autres variables du système. Par exemple, il est possible que le débit cardiaque puisse influencer sur les concentrations en hypnotique au site effet, influant secondairement la profondeur d'anesthésie. Ces limites doivent renforcer la prudence face à ce type de régulation. Selon cet auteur une des meilleures solutions proposées pourrait être celle des « systèmes experts ».

Des dispositifs administrant simultanément plusieurs composantes de l'anesthésie existent déjà :

1. La « double boucle » développée par l'Hôpital Foch (39), proposait une régulation où l'administration de propofol était basée sur le BIS et l'administration du rémifentanyl sur la quantité de propofol administrée. Les variations de l'EEG de surface influençaient donc sur deux régulateurs différents. Dans cette étude, la stratégie entraînait une variabilité inter et intra individuelle des doses de rémifentanyl administrées importantes, bien que les résultats mettaient en évidence une régulation du BIS satisfaisante.
2. Le dispositif McSleepy® est un dispositif associant un moniteur de chaque composante de l'AG, associé à un système d'administration de médicaments de chaque composante (65). L'adaptation de chaque composante de l'anesthésie est basée sur un algorithme de régulation PDI. La régulation de la composante hypnotique est basée sur les variations d'un moniteur de l'EEG de surface alors que la régulation de la composante analgésique suit l'AnalgoScore (score de nociception de développement local).

3. L'autoTIVA System (Neurowave Systems Inc., Cleveland, USA) est un autre dispositif associant deux boucles fermées toutes deux régulées par un algorithme PDI basé sur l'index NeuroSENSE WAV_{CNS} de développement local et dérivé de l'EEG de surface (66). Le développement est en cours et les données cliniques sont peu nombreuses.

Aucun de ces algorithmes n'est partagé de manière transparente. L'ensemble de ces dispositifs ont comme fonction de réguler l'administration à la fois du rémifentanil et du propofol mais sont difficilement comparables entre eux concernant leur mode de régulation. Le Tableau 4.1 propose les résultats des doses administrées par ces dispositifs tirés de plusieurs études. Bien que les chirurgies soient différentes, le dispositif ANI-REMI-LOOP semble avoir administré moins de rémifentanil que les autres dispositifs. Pour le propofol, il ne semble pas y avoir de différence.

Tableau 4,1
Comparaison des doses de remifentanil et de propofol administrées selon le dispositif testé

Etude	ANI-REMI-LOOP	Double Boucle Foch	McSleepy	AutoTIVA
	Résultats préliminaires	Liu et col. Anesth. Analg. 2011	Hemmerling et col. BJA 2013	West et col. Anesth. Analg. 2017
Type de chirurgie	Excision greffe	Chirurgies mixtes programmées	Chirurgies mixtes programmées	Chirurgies mixtes programmées
Nombres patient (n)	16	83	93	75
Remifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	0,11 [0,08 ; 0,13]	0,20 [0,17 ; 0,27]	0,21 [0,19 ; 0,24]	0,15 [0,134 ; 0,167]
Propofol ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	0,12 [0,08 ; 0,17]	0,075 [0,06 ; 0,095]	0,115 [0,109 ; 0,121]	0,096 [0,78 ; 0,119]

Résultats concernant les doses de rémifentanil et de propofol administrées d'après plusieurs études. Les données sont présentées sous la forme de médiane [1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile] pour les dispositifs ANI-REMI-LOOP et le dispositif de l'Hôpital Foch, et en moyenne [intervalles de confiance] pour les dispositifs McSleepy et AutoTIVA.

Limites

Il existe des limites à notre étude. Notre étude était mono centrique et le nombre d'investigateurs restreint. Les inclusions étaient réduites à un seul type de chirurgie diminuant le nombre de biais dans notre étude mais la rendant difficilement extrapolable à d'autres types de chirurgie. Seuls le patient et le personnel de SSPI étaient en aveugle lors de la procédure. Le MAR avait donc connaissance du bras dans lequel le patient avait été randomisé. La déclaration des événements de réactivité était sous sa responsabilité ce qui pourrait constituer un biais dans le dépistage et le recueil des événements hémodynamiques. Les réactivités hémodynamiques étaient définies avant l'induction comme étant une variation de plus de 20% des valeurs « baseline ». La difficulté est de définir ces valeurs seuil. Nous avons fait le choix de moyenniser des valeurs de repos relevées lors de précédentes consultations dans notre service. D'autres stratégies destinées à déterminer ces valeurs de repos comme une automesure ou une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) à l'image des techniques utilisées pour le bilan initial d'une hypertension artérielle auraient pu conduire à des résultats différents. La stratégie automatisée était comparée à la stratégie standard tel que décrite dans la méthodologie s'agissant en fait d'une pratique « améliorée ». Bien que recommandé, le monitoring de la composante hypnotique n'est pas présent dans tous les blocs opératoires de même que les moniteurs du SNA. Le bras « standard » n'est donc pas parfaitement représentatif de la pratique habituelle et la méthodologie pourrait améliorer artificiellement les performances de la pratique habituelle. Cette difficulté pourrait sous-estimer l'effet de la stratégie testée.

Notre étude était prospective randomisée et contrôlée vs pratique standard. La méthodologie était stricte et la pratique standard était parfaitement comparable d'un patient

à l'autre. L'analyse des résultats était réalisée par un assistant de recherche clinique n'ayant pas participé à l'anesthésie générale.

Il est aujourd'hui accepté que l'administration automatisée des produits anesthésiants puisse être performante. Toutefois, il est nécessaire que l'anesthésiste en charge garde le contrôle de l'administration des médicaments au patient dont il a la charge. Dans l'aviation civile, bien qu'il existe un pilotage automatique performant, le pilote reste le seul responsable et reprend le contrôle des commandes pour les phases de décollage et d'atterrissage (67). Pour l'administration de médicaments d'anesthésie, il nous paraît important d'évoluer vers une stratégie équivalente, en faisant attention à ne pas déléguer leurs administrations de manière inconsciente. Le développement de dispositifs médicaux destinés à délivrer de manière autonome ce type de médicament doit donc être systématiquement associé une démarche de développement ergonomique (Annexe 2).

Conclusion

En conclusion, notre étude a permis de tester la maquette préindustrielle du dispositif ANI-REMI-LOOP. Ce dispositif permet l'administration automatisée de rémifentanil sur la base d'un « système expert » guidé par l'ANI. Pour la première fois, nous avons montré que ce dispositif permet non seulement d'administrer le rémifentanil de manière sécurisée pour le patient, mais améliore aussi la stabilité hémodynamique per-anesthésique, et pourrait avoir un effet bénéfique sur l'analgésie du patient en SSPI.

ANNEXE 1 : Le dispositif ANI-REMI-LOOP®

- **La partie « hardware »**

Le dispositif médical (DM) **ANI-REMI-LOOP®**, actuellement encore au stade de "maquette pré-industrielle", comporte :

- un micro-ordinateur (panel PC)
- un moniteur d'anesthésie multiparamétrique (GE Datex-Ohmeda S/5 Avance, Datex-Ohmeda Inc, Madison, WI, United States) enregistrant les paramètres vitaux du patient (fréquence cardiaque, pression artérielle, et analyseur de gaz),
- un moniteur **Physiodoloris®** (MDMS, Loos, France), lui-même connecté à la sortie ECG du moniteur multiparamétrique, mesurant en continu les paramètres ANI_i et ANI_a
- un pousse seringue électrique autopulsée (Alaris GH, BD CareFusion, Franklin Lakes, New Jersey, United States).

Le détail de cette "maquette" et de ses connections est présenté Figure 1.16.

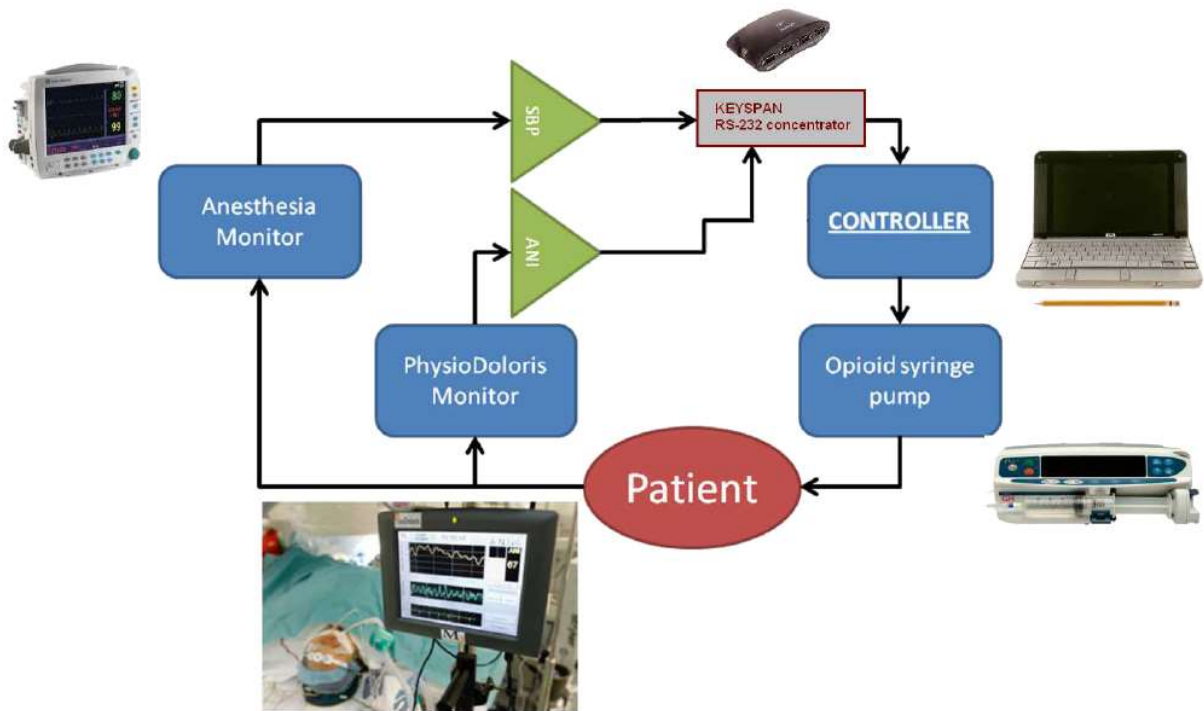


Figure 1.16 : Schéma simplifié du dispositif ANI-REMI-LOOP® composé d'un microordinateur, d'un moniteur d'anesthésie multiparamétrique, d'un moniteur Physiodoloris® et d'un pousse seringue électrique (ANI : Analgésia Nociception Index, SBP : Systolique Blood Pressure)

- **La partie « software »**

- Logiciel ANI-loop-v1

Le logiciel informatique **ANI-loop-v1** intégré dans le DM **ANI-REMI-LOOP® ANI-loop-v1** reçoit la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique (mesures non invasives) recueillies par le moniteur d'anesthésie multiparamétrique et les valeurs de ANIi et ANIa mesurées par le moniteur **Physiodoloris®**. L'algorithme détermine en continu, en utilisant les règles métier de sécurité d'administration (hémodynamique) et les réactions du système nerveux autonome au contexte chirurgical (ANIi et ANIa), les besoins du patient en rémifentanyl. Une fois estimée, la quantité de rémifentanyl est convertie en débit massique ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) puis en débit, transmis au pousse seringue électrique.

Par son interface graphique, le DM ANI-REMI-LOOP® affiche les paramètres recueillis (pression artérielle systolique (SBP), fréquence cardiaque (HR), ANI_i et ANI_a) ainsi que sur le débit massique de rémifentanyl. Un modèle pharmacocinétique intégré (reposant sur le modèle de Minto) permet d'estimer les concentrations cérébrale et plasmatique instantanées. Un affichage des tendances permet de suivre l'évolution des différents paramètres au cours du temps (Figure 5.1).



Figure 5.1 : Interface graphique du DM ANI-REMI-LOOP®. Affichage des paramètres recueillis (A), du débit instantané de rémifentanyl (B) et des concentrations plasmatique et cérébrale théoriques (modèle de Minto) (C). L'affichage des tendances renseigne sur l'évolution des indices ANI_a, ANI_i et du débit massique au cours du temps (D). (SBP : Systolique Blood Pressure, HR : Heart Rate, Cp : Concentration plasmatique, Ce : Concentration cérébrale)

Le DM ANI-REMI-LOOP permet à tout moment de basculer d'un mode automatisé correspondant à une administration de rémifentanyl en "boucle fermée" à un mode manuel,

qui permet de contrôler manuellement le débit de perfusion du pousse seringue électrique à partir de l'interface utilisateur. Ce contrôle manuel est utilisé systématiquement à l'induction anesthésique (bolus d'induction de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$), et il permet à tout moment de réaliser un bolus complémentaire de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

- Variables prises en compte par l'algorithme
 - l'**ANI_a**
 - l'**ANI_i**
 - **FC** : Fréquence cardiaque
 - **SBP** : Pression artérielle systolique
 - **S_a** correspondant à la pente de la courbe de l'**ANI_a** (sur les 30 dernières secondes)
 - **S_i** correspondant à la pente de la courbe de l'**ANI_i** (sur les 30 dernières secondes)
 - **InF** correspondant au débit de perfusion de la seringue autopulsée

Plusieurs paramètres peuvent être configurés par l'opérateur :

- l'**ANI_{a-max}** correspondant à la borne haute de l'**ANI_a**
- l'**ANI_{a-min}** correspondant à la borne basse de l'**ANI_a**
- **S_{aT}** correspondant à une consigne au-delà de laquelle la pente **S_a** est considérée comme trop importante
- **S_{iT}** correspondant à une consigne au-delà de laquelle la pente **S_i** est considérée comme trop importante

- **InI** correspondant au pas d'incrémentation du débit massique de perfusion du rémifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
- **InF_{min}** correspondant au débit massique minimal de perfusion du rémifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
- **InF_{max}** correspondant au débit massique maximal de perfusion du rémifentanil ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)
- **BolusI** correspondant à l'augmentation débit de perfusion du rémifentanil en ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) lors de la délivrance d'un bolus
- **RefP** correspondant à une période réfractaire (en seconde)

- Règles utilisées pour l'administration automatisée, (d'après (68))

La sécurité du patient étant primordiale, la première règle (niveau de priorité 1) est l'innocuité du système pour le patient. L'ensemble des règles de délivrance de rémifentanil est conditionné à une parfaite stabilité hémodynamique du patient et une absence de situation potentiellement à risque pour ce dernier. Dans le cas où les paramètres ANI mettraient en évidence un défaut d'antinociception nécessitant une augmentation de débit de rémifentanil (niveau de priorité 2) alors que l'hémodynamie du patient est instable (hypotension artérielle systolique ou bradycardie), l'algorithme est conçu pour respecter d'abord les règles de priorité 1, conduisant à stopper ou diminuer fortement l'administration de rémifentanil. Les consignes pour le niveau de priorité 1 sont une PAS supérieure à 80 mmHg et une FC supérieure à 45. Lorsque la perfusion a été stoppée, l'algorithme ne reprend l'administration de rémifentanil que lorsque la PAS dépasse 85 mmHg.

On a donc :

1. **Si** (SBP < 90 mmHg) **Alors** InF = InF_{min}

2. **Si** (SBP < 80 mmHg) **Alors** $\text{InF} = 0$

Si la première règle est respectée, alors l'algorithme **ANI-loop-v1** suit un ensemble de règles hiérarchisées constituant un arbre décisionnel basé sur l'expertise d'anesthésistes. A chaque condition, l'algorithme ne peut réaliser que deux actions pour moduler l'administration de rémifentanil :

1. une modification du débit massique de rémifentanil (augmentation, diminution ou une pause) suivi par une période réfractaire
2. l'administration d'un bolus de rémifentanil suivi d'une période réfractaire

Dans le paragraphe suivant et Figure 5.2, l'ensemble des règles utilisées sont détaillées à l'aide d'opérateurs booléens modélisant le traitement des données par le logiciel **ANI-loop-v1** :

- Règle pour la gestion d'un épisode nociceptif aigu

Si ($\text{ANI}_i < \text{ANI}_{\min}$) **Et** ($S_i < S_iT$) **Alors** faire un Bolus

- Modification du niveau d'analgésie lorsque $\text{ANI}_a < \text{ANI}_{\min}$

Lorsque cette condition est respectée, nous considérons que le niveau d'analgésie est insuffisant et nécessite une augmentation du débit de perfusion de rémifentanil tel que :

Si ($\text{InF} < \text{InF}_{\max}$) **Et** ($S_a < S_aT$) **Alors** $\text{InF} = \text{InF} + \text{InI}$

- Modification du niveau d'analgésie lorsque $\text{ANI}_{\min} < \text{ANI}_a < \text{ANI}_{\max}$

Lorsque cette condition est respectée, nous considérons que le niveau d'analgésie est satisfaisant. Cependant, dans le but d'anticiper les baisses importantes du signal ANI_a , des règles sont fixées sur la pente de l' ANI_a (S_a) tel que :

1. **Si** ($ANl_a < ANl_{moyen}$) **Et** ($Sa < SaT$) **Et** ($lnF + lnI < lnF_{max}$) **Alors** $lnF = lnF + lnI$

2. **Si** ($ANl_a > ANl_{moyen}$) **Et** ($Sa > SaT$) **Et** ($lnF - lnI > lnF_{min}$) **Alors** $lnF = lnF - lnI$

- Modification du niveau d'analgésie lorsque $ANl_a > ANl_{max}$

Nous pouvons considérer que dans certaines conditions, l' ANl_a est trop élevé pouvant témoigner d'un surdosage en morphinique nécessitant une diminution de l'administration en RÉMIFENTANIL tel que :

Si ($Sa > 0$) **Et** ($lnF - lnI > lnF_{min}$) **Alors** $lnF = lnF - lnI$

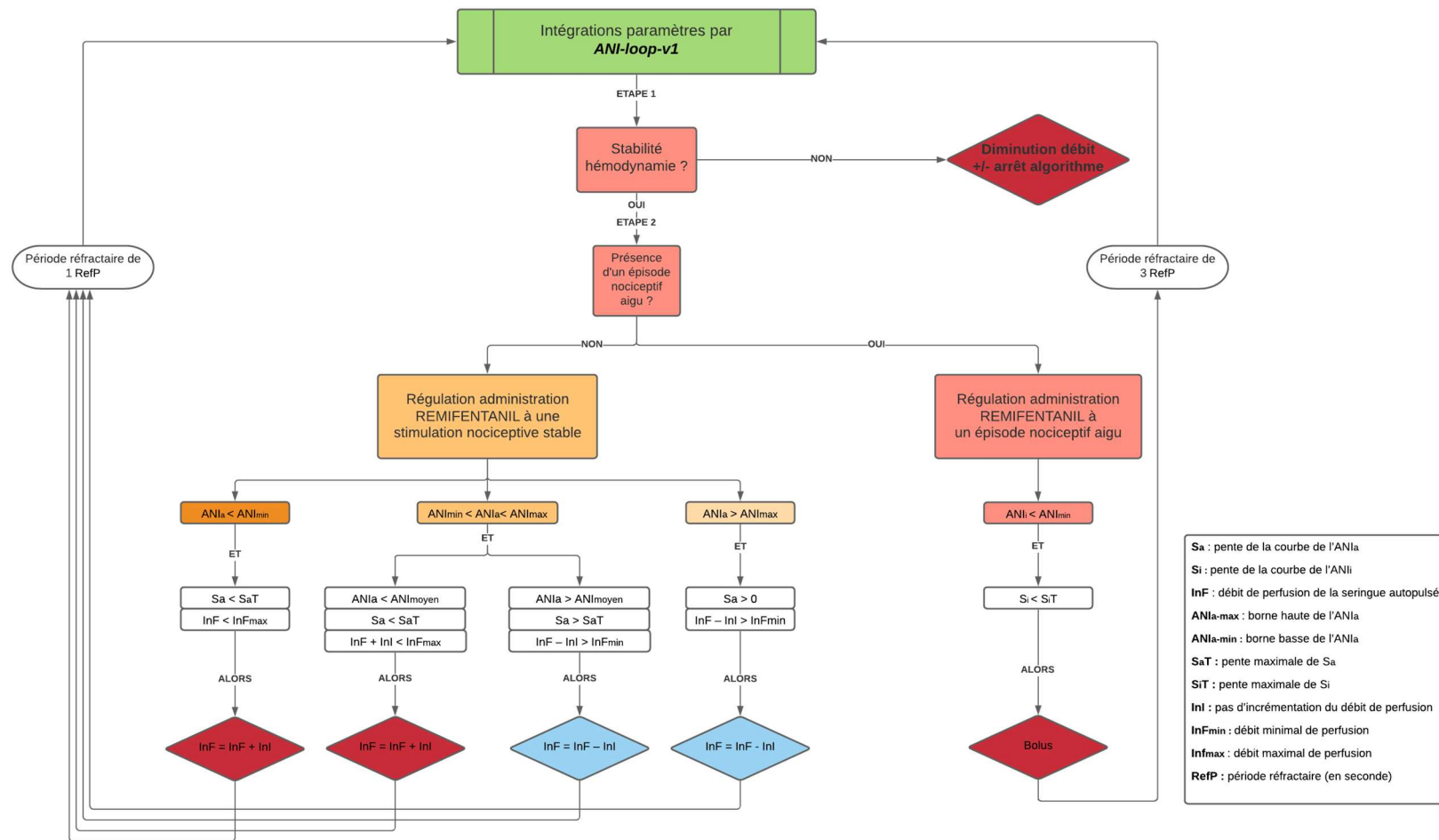


Figure 5.2 : Arbre décisionnel utilisé par le logiciel ANI-loop-v1 du DM ANI-REMI-LOOP®. La première étape est à la règle de priorité 1. Si cette première règle est respectée, l’algorithme évalue la présence ou non d’un épisode nociceptif aigu et module l’administration de rémifentanil. Après chaque action, une période réfractaire est respectée et l’algorithme reprend à partir de l’étape 1.

ANNEXE 2 : DEVELOPPEMENT ERGONOMIQUE D'UN DISPOSITIF MEDICAL

Définition

L'ergonomie est une discipline scientifique dont le but est la compréhension des interactions entre les humains et les autres composantes d'un système. L'objectif est d'améliorer le bien-être des usagers et la performance globale des systèmes (définition tirée de l'IEA Ergonomics Human Centered Design).

Le développement d'un dispositif médical est soumis à la réglementation relative aux dispositifs médicaux (Règlement UE 2017/745) du parlement Européen. Une des exigences générales consiste à réduire les risques liés à une erreur d'utilisation (exigence générale n°5 (Annexe I – Chapitre I)). Pour répondre à cette exigence, il est nécessaire pour les fabricants des dispositifs médicaux d'appliquer la norme ISO 62366-1 : 2015 relative à l'ingénierie d'aptitude à l'utilisation.

Cette norme décrit le Processus d'Ingénierie d'Aptitude à l'Utilisation (PIAU), que tout fabricant doit mettre en œuvre pendant le développement de son DM. Les méthodes recommandées pour appliquer le PIAU sont des méthodes d'ergonomie issue de la conception centrée utilisateur (ISO 92441) qui vise à mettre l'utilisateur final au centre de la conception. Les données générées par le PIAU viendront alimenter le processus de gestion des risques du fabricant (norme iso 14971).

Bien que chaque étape successive permette d'améliorer l'utilisabilité du dispositif, il ne faut pas concevoir le PIAU comme un processus linéaire, mais plutôt comme un processus circulaire où chaque mise en évidence d'un défaut d'utilisabilité conduit à un retour à une

étape précédente permettant l'amélioration, avant de poursuivre à nouveau le développement.

Ce travail de thèse a permis d'alimenter les étapes de spécifications d'utilisation (§5.1) et d'identification des risques liées à l'utilisation (§ 5.2 et 5.3) du PIAU :

Mise en œuvre dans le développement du dispositif ANI-REMI-LOOP®

1. Analyse du contexte d'utilisation

La première difficulté d'une démarche de PIAU dans le développement d'un nouveau dispositif est de bien comprendre les conditions d'usage : contexte d'utilisation, indication médicale prévue, population de patients cible, profil des utilisateurs et environnement d'utilisation prévue. Au décours de cette étape, on cherche s'il existe des dispositifs similaires pour lesquels il existe une expérience et un retour sur les difficultés potentielles. Toutefois, ces données relatives au développement ergonomique sont souvent soumises au secret industriel. Ces données seront complétées par des études ultérieures d'analyse de l'activité dans d'autres contextes d'utilisation que le bloc du Centre de Traitement des Brûlés.

- **Exemple du dispositif ANI-REMI-LOOP®**

- Indication médicale prévue :

Nouveau dispositif médical dont l'objectif est d'administrer automatiquement le rémifentanil, basé sur l'interprétation de l'ANI par un algorithme expert lors d'une chirurgie sous anesthésie générale

- La population de patients prévue

Patient bénéficiant d'une chirurgie réalisée sous AG, sans antécédent ou traitement contre-indiquant l'utilisation du moniteur Physiodoloris® (MDMS, Loos, France)

- Le profil de l'utilisateur prévu
 - Médecin anesthésiste réanimateur, IADE en charge de l'anesthésie générale, formé pour l'utilisation du nouveau dispositif ANI-REMI-LOOP® et du Physiodoloris® (MDMS, Loos, France)
- L'environnement d'utilisation
 - Bloc opératoire ; dispositif non stérile, réutilisable

2. Spécification des exigences et conception

A la suite de la première étape, une étape de conception participative peut mettre en évidence des besoins particuliers nécessitant la mise en place de solutions spécifiques. Ces solutions vont modifier la maquette initiale. Un nouveau prototype sera alors fabriqué afin de procéder aux premiers tests dans les conditions simulées d'utilisation.

- **Exemple du dispositif ANI-REMI-LOOP®**

Dans notre exemple, les étapes pré-conceptionnelles du dispositif ANI-REMI-LOOP® ont mis en évidence la nécessité d'afficher en permanence les informations concernant l'acquisition des variables hémodynamiques (FC et pression artérielle, ainsi que ANli et ANIa) et la vitesse d'administration du remifentanyl. La première maquette a donc bénéficié d'une interface graphique affichant en permanence ces informations.

3. Identification des phénomènes dangereux et situations dangereuses

L'objectif de cette étape :

- Identifier les caractéristiques de l'interface utilisateur (IU) susceptibles d'être relatives à la sécurité (conformément à l'iso 14971)
- Identifier les erreurs d'utilisation susceptibles de se produire
- Identifier les phénomènes et situations dangereuses connues

Ces données ont été récupérées lors de l'étude clinique en cours par le biais d'observations et d'une revue experte : « la ballade cognitive » (« cognitive walkthrough »). L'évaluateur se place de manière simulée à la place d'un utilisateur type, et tente de détecter les situations à risque d'erreur d'utilisation. Si une telle situation est mise en évidence, des mesures de maîtrise des risques sont proposées.

- **Exemple du dispositif ANI-REMI-LOOP® (Tableau 6.1)**

Le tableau 6.1 présente la liste des phénomènes potentiellement dangereux et le dommage possible qui ont été dépistés et décrits selon le contexte d'apparition. Une mesure du risque est proposée puis discutée afin d'arriver à la solution contrôlant au mieux ce risque. Ce tableau reprend le formalisme de l'annexe B de la norme 62366-1 : 2015.

4. L'évaluation formative

Cette étape est fondamentale dans la gestion des risques d'usages et dans la conception du dispositif médical. L'objectif est de détecter les problèmes d'utilisation potentiels et de vérifier si les mesures de protection proposées permettent d'éviter la survenue d'une erreur d'utilisation. Les résultats de cette étape vont alimenter l'analyse des risques liée à l'utilisation et la conception du DM.

5. Evaluation sommative et validation de l'aptitude à l'utilisation

La dernière étape du PIAU consiste en la validation de l'aptitude à l'utilisation. Cette étape correspond à la mise en place de tests utilisateurs en conditions d'utilisation simulées permettant de valider ou non les résultats précédents. Cette étape est réalisée sur la version finale du dispositif pour l'obtention du marquage CE médical.

- Relatif à la population de patients prévue

Phénomène dangereux	Description du scénario d'utilisation relatif au phénomène dangereux	Dommage	Mesure de maîtrise des risques liés à l'interface utilisateur
Erreur de population prévue	<p><u>Le médecin ou l'IADE utilise le dispositif sur un patient ayant des caractéristiques ne le rendant pas compatible avec une utilisation de l'ANI</u></p> <p>Le signal ANI n'est pas interprétable, mais peut toutefois être intégré par le DM ANI-REMI-LOOP, (ACFA, transplantation cardiaque ou pulmonaire, médicament atropinique)</p> <p><u>Le médecin ou l'IADE utilise le dispositif dans une chirurgie ayant des caractéristiques in compatible avec l'utilisation de l'ANI</u></p> <p>Le MAR utilise le dispositif dans le cadre d'une intervention cardiaque avec cardioplégie, lors de la cardioplégie, l'indice ANI chute et une administration inadéquate de REMIFENTANIL est réalisée</p>	Erreur d'administration de remifentanil risque de sous dosage en remifentanil et de réaction à la stimulation nociceptive, ou de surdosage et d'effet indésirable	Nécessité d'une vérification par étape bloquante (type validation obligatoire sur l'interface graphique) concernant les ATCD, traitements chronique du patient et type de chirurgie
Erreur d'utilisateur prévu	<p><u>Le médecin ou l'IADE utilise un dispositif pour lequel il n'a pas reçu de formation spécifique</u></p> <p>L'utilisateur peut avoir des difficultés d'interprétation des différents indices, modifier à tort les vitesses injections, réaliser des bolus inadéquats</p>	Erreur d'administration et de dosage de remifentanil ou surdosage en remifentanil	Nécessité d'une formation préalable avant utilisation du DM Formation à définir

Erreur dans l'entrée des paramètres anthropologiques du patient	<p><u>Le personnel en charge de la manipulation du DM ANILOOP a fait une erreur dans l'entrée des paramètres morphologiques du patient.</u></p> <p>Le bolus à l'induction est trop important relativement aux données morphologiques réelles du patient</p>	Risque de surdosage en REMIFENTANIL et risque d'effets indésirables liés au surdosage.	Nécessité d'une vérification par étape bloquante (vérifier IMC calculé sur paramètres renseignés)
---	---	--	---

- **Mise en place matérielle et pharmacologique du dispositif**

Phénomène dangereux	Description du scénario d'utilisation relatif au phénomène dangereux	Domage	Mesure de maîtrise des risques liés à l'interface utilisateur
Alimentation électrique	<p><u>Un des composant du dispositif médical (ordinateur, pousse seringue, moniteur ANI) est accidentellement déconnecté de son cordon d'alimentation électrique</u></p> <p>Perte du signal ANI, des paramètres patients, perte de la régulation de remifentanil</p>	Défaut d'administration de remifentanil et risque de sous dosage en remifentanil et de réaction à la stimulation nociceptive	Installer une source d'énergie autonome (batterie interne)
Erreur préparation médicament (concentration)	<p><u>Le personnel en charge de la préparation du REMIFENTANIL fait une erreur de dilution.</u></p> <p>Le DM administre un excès ou un défaut de REMIFENTANIL.</p> <p><u>Le personnel en charge de la préparation du REMIFENTANIL fait une erreur dans la ligne permettant l'administration de</u></p>	<p>Défaut d'administration de REMIFENTANIL et risque de sous dosage en REMIFENTANIL et de réaction à la stimulation nociceptive, ou de surdosage et d'effet indésirable</p> <p>Le risque est mitigé par l'algorithme même,</p>	Proposition de poche pré diluée et de tubulure spécifique du DM ANI-REMI-LOOP

	<p><u>REMIFENTANIL du pousse seringue au patient</u> Le REMIFENTANIL est perfusé en dehors du patient, par défaut de connexion (écoulement à terre ou dans les champs), et n'a donc aucun effet pharmacologique</p>	<p>permettant de titrer le produit sans prendre en compte la concentration, même hors phase de bolus</p>	
Préparation des lignes de perfusion	<p><u>Le REMIFENTANIL est perfusé trop en amont</u></p> <p>Le REMIFENTANIL est perfusé très en amont du cathéter. Les variations de débit sont amorties par la longueur et la compliance de la perfusion.</p> <p><u>Le REMIFENTANIL est perfusé sans valve anti-retour</u></p> <p>Le REMIFENTANIL est perfusé en amont du cathéter alors que celui-ci est positionnel. La délivrance de REMIFENTANIL, au lieu d'être administrée au patient, remonte dans le pochon de perfusion et risque d'être délivré en bolus en cas de remplissage vasculaire ultérieur.</p>	<p>Risque de défaut de performance de régulation du DM avec période de sous dosage et période de surdosage.</p> <p>Risque de sous dosage en cas de remontée du REMIFENTANIL dans la poche de perfusion et risque de iatrogénie en cas de bolus de REMIFENTANIL résiduel dans le pochon de perfusion, éventuellement après la fin de chirurgie ou de surveillance post-interventionnelle.</p>	<p>Constitution des lignes de perfusion détaillée dans la notice d'utilisation</p> <p>Consommable de tubulure spécifique du DM ANI-REMI-LOOP</p>

- **Erreur paramètres morphologique patient**

Phénomène dangereux	Description du scénario d'utilisation relatif au phénomène dangereux	Domage	Mesure de maîtrise des risques liés à l'interface utilisateur
Erreur dans l'entrée des paramètres	<u>Le personnel en charge de la manipulation du DM ANILOOP a fait une erreur de saisie des paramètres morphologiques du patient.</u>	Risque de surdosage en REMIFENTANIL et risque	Nécessité d'une vérification par étape bloquante (vérifier IMC calculé sur paramètres renseignés)

anthropologiques du patient	Le bolus à l'induction est trop important relativement aux données morphologiques réelles du patient	d'effets indésirables liés aux surdosage.	
-----------------------------	--	---	--

• **Acquisition de signal ECG par Physio**

Phénomène dangereux	Description du scénario d'utilisation relatif au phénomène dangereux	Domage	Mesure de maîtrise des risques liés à l'interface utilisateur
Défaut dans l'acquisition du signal ECG	<p><u>Le patient subit une intervention où l'utilisation du bistouri électrique monopolaire entraîne des parasites sur le signal ECG.</u></p> <p>Défaut d'acquisition et donc de traitement du signal ECG, aboutissant à un signal ANI erroné et donc à une régulation erronée.</p> <p><u>Le personnel en charge de la surveillance de l'anesthésie générale a mal positionné ou mal réglé le gain du signal ECG.</u></p> <p>Le signal de la dérivation étudiée est mauvais et la transmission analogique du signal est mauvaise.</p>	Risque de difficultés de régulation de l'algorithme secondaire à l'acquisition du signal ECG parasité : risque de sous-dosage ou surdosage	<p>S'assurer de l'acquisition du signal ECG avant d'activer le mode de régulation</p> <p>Alarme machine disponible sur la qualité du signal ECG</p>

Tableau 6.1 : Exemple d'une évaluation formative dans le cadre du processus d'ingénierie d'Aptitude à l'utilisation du DM ANI-REMI-LOOP.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1502-16.
2. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170-82.
3. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. Model development. *Anesthesiology*. 1997;86(1):10-23.
4. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(1):73-82.
5. Sherrington C. *The Integrative action of the nervous system*. Yale University Press: 1906
6. Brûlures. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/traumatismes/brulures>
7. Albaladejo P. Monitoring de l'adéquation/ profondeur de l'anesthésie à partir de l'analyse de l'EEG cortical. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2010 Disponible sur : https://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_SFAR_Monitorage-de-ladequation-profondeur-de-lanesthesie-a-partir-de-lanalyse-de-lEEG-cortical
8. Shafer SL, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):409-23.
9. Bein B. Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):101-9.
10. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(2):154-61.
11. Barvais L, Bonhomme V. Monitoring de la douleur : du fondamental à la pratique. SFAR. Conférence d'essentiel. 2014.
12. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*. 2017;127(2):272-83.
13. Meijer FS, Niesters M, van Velzen M, Martini CH, Olofsen E, Edry R, et al. Does nociception monitor-guided anesthesia affect opioid consumption? A systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(4):629-41.

14. Boselli E, Jeanne M. Analgesia: Effects on Response to Nociceptive Stimulation. *Anaesthesia* [Internet]. 1^{re} éd. Cambridge University Press; 2019. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316443217%23CN-bp-8/type/book_part.
15. Martini CH, Boon M, Broens SJL, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2015;123(3):524-34.
16. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975;39(5):801-5.
17. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-92.
18. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81.
19. Giardino ND, Glenny RW, Borson S, Chan L. Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:7.
20. Mv K, El F. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*. 1993;21(3):245-311.
21. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009.
22. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013;110(6):1024-30.
23. Funcke S, Sauerlaender S, Pinnschmidt HO, Saugel B, Bremer K, Reuter DA, et al. Validation of Innovative Techniques for Monitoring Nociception during General Anesthesia: A Clinical Study Using Tetanic and Intracutaneous Electrical Stimulation. *Anesthesiology*. 2017;127(2):272-83.
24. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience*. 2009.
25. CIC-IT 1403 "Biocapteurs et eSanté : innovation et usages". <http://www.cic-it-lille.com>.
26. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006.

27. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010.
28. Jeanne M. Développement d'un système d'analyse de la variabilité du rythme cardiaque et application à l'évaluation de la nociception [Thèse d'université]. Lille; 2008.
29. Logier R, De Jonckheere J, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004.
30. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain.* 2014;30(12):1084-8.
31. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(4):289-94.
32. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):977-84.
33. Le Guen M, Liu N, Chazot T, Fischler M. Closed-loop anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(5):573-81.
34. Dussaussoy C, Peres M, Jaoul V, Liu N, Chazot T, Picquet J, et al. Automated titration of propofol and remifentanyl decreases the anesthesiologist's workload during vascular or thoracic surgery: a randomized prospective study. *J Clin Monit Comput.* 2014;28(1):35-40.
35. Zaouter C, Hemmerling TM, Lanchon R, Valoti E, Remy A, Leuillet S, et al. The Feasibility of a Completely Automated Total IV Anesthesia Drug Delivery System for Cardiac Surgery: *Anesth. Analg.* 2016;123(4):885-93.
36. Agarwal J, Puri GD, Mathew PJ. Comparison of closed loop vs. manual administration of propofol using the Bispectral index in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2009;53(3):390-7.
37. 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(1):67-73.
38. Liu Y, Li M, Yang D, Zhang X, Wu A, Yao S, et al. Closed-Loop Control Better than Open-Loop Control of Propofol TCI Guided by BIS: A Randomized, Controlled, Multicenter Clinical Trial to Evaluate the CONCERT-CL Closed-Loop System. *Groeneveld ABJ, éditeur. PLOS ONE.* 2015;10(4):e0123862.
39. Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, et al. Closed-Loop Coadministration of Propofol and Remifentanyl Guided by Bispectral Index: A Randomized Multicenter Study. *Anesth. Analg.* 2011;112(3):546-57.

40. Puri GD, Mathew PJ, Biswas I, Dutta A, Sood J, Gombar S, et al. A Multicenter Evaluation of a Closed-Loop Anesthesia Delivery System: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2016;122(1):106-14.
41. Pasin L, Nardelli P, Pintaudi M, Greco M, Zambon M, Cabrini L, et al. Closed-Loop Delivery Systems Versus Manually Controlled Administration of Total IV Anesthesia: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg*. 2017;124(2):456-64.
42. Joosten A, Rinehart J, Bardaji A, Linden PV der, Jame V, Obbergh LV, et al. Anesthetic Management Using Multiple Closed-loop Systems and Delayed Neurocognitive Recovery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthes*. 2020;132(2):253-66.
43. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ANI) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(3):481-6.
44. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, et al. A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth. Crit. Care Pain Med*. 2017;36(4):229-32.
45. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation: ANI to predict haemodynamic changes. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(1):74-9.
46. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013;110 (6): 1024–30 (2013)
47. Boseli E, Bouvet L, Bégou G, Torklani S, et al. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*; 2015;81(3):288-97
48. Barvais L, Engelman E, Eba JM, Coussaert E, Cantraine F, Kenny GN. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. *Br. J. Anaesth*. 2003;91(3):347-52.
49. Wildemeersch D, Baeten M, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G. Pupillary dilation reflex and pupillary pain index evaluation during general anaesthesia: a pilot study. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018;25(1):19-23.
50. Wildemeersch D, Peeters N, Saldien V, Vercauteren M, Hans G. Pain assessment by pupil dilation reflex in response to noxious stimulation in anaesthetized adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(8):1050-6.
51. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye M-L, Dadure C, et al. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus Standard Practice Influences Opioid Use: A Randomized Study. *Anesthesiology*. 2017;127(2):284-92.

52. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007;98(4):447-55.
53. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study†. *British Journal of Anaesthesia.* 2014;112(5):898-905.
54. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AF, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):622-8.
55. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011;106(1):101-11.
56. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye M-L, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. *Paediatr Anaesth.* 2013;23(2):149-55.
57. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(1):8-15.
58. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(6):659-68.
59. Stöckle P, Julien M, Issa R, Décary E, et al. - Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(10):1160-8
60. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”–Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth. Analg.* 2017;125(1):81-90.
61. Yang N, Yang M, Peng W, Zhao S, Bao J, Zuo M. Comparison of anesthesia effects between closed-loop and open-loop target controlled infusion of propofol using the bispectral index in abdominal surgery. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 28 déc 2020;45(12):1419-24.
62. Sethi N, Dutta A, Puri GD, Panday BC, Sood J, Gupta M, et al. Evaluation of Automated Delivery of Propofol Using a Closed-Loop Anesthesia Delivery System in Patients Undergoing Thoracic Surgery: A Randomized Controlled Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;35(4):1089-1095.
63. Liu N, Chazot T, Trillat B, Dumont GA, Fischler M. Titration automatisée du propofol guidée par l’index bispectral. *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation.* 2007;26(10):850-4.

64. Savoca A, van Heusden K, Manca D, Ansermino JM, Dumont GA. The effect of cardiac output on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol during closed-loop induction of anesthesia. *Comput Methods Programs Biomed.* 19 févr 2020;192:105406.
65. Hemmerling TM, Arbeid E, Wehbe M, Cyr S, Taddei R, Zaouter C. Evaluation of a novel closed-loop total intravenous anaesthesia drug delivery system: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):1031-9.
66. West N, van Heusden K, Görges M, Brodie S, Rollinson A, Petersen CL, et al. Design and Evaluation of a Closed-Loop Anesthesia System With Robust Control and Safety System: *Anesthesia & Analgesia.* oct 2018;127(4):883-94.
67. Bansal VK, Hester DL. Closed-Loop Anesthesia: Not Ready for Takeoff. *Anesth. Analg.* 2017;125(1):360-1.
68. De jonckheere J, Delecroix M, Jeanne M, Keribedj A, Couturier N, Logier R. Automated analgesic drugs delivery guided by vagal tone evaluation: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013.

AUTEUR : HUREAU Maxence

Date de soutenance : 01/07/2021

Titre de la thèse : Administration automatisée de rémifentanil guidée par l'Analgesia

Nociception Index au cours d'une anesthésie générale intra-veineuse au propofol :

l'étude ANI-REMI-LOOP

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie Réanimation

Mots-clés : rémifentanil, boucle fermée, administration automatisée, système expert

Résumé :

Introduction : L'ANI (Analgesia Nociception Index) est un moniteur de la balance antinociception / nociception permettant de guider l'administration de morphinique. Le dispositif ANI-REMI-LOOP® est un système expert destiné à piloter automatiquement l'administration de rémifentanil au cours d'une anesthésie générale (AG), en utilisant les informations de l'ANI et l'état hémodynamique du patient.

Méthodes : L'objectif de l'étude ANI-REMI-LOOP était de tester la sécurité d'utilisation et l'efficacité de ce dispositif innovant. Trente-trois patients admis pour chirurgie d'excision greffe cutanée sous AG ont été randomisés en deux groupes. Le rémifentanil était administré soit de manière automatisée par le dispositif ANI-REMI-LOOP (n=16), soit en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) (bras pratique standard, n=17). Le propofol était administré en AIVOC dans les deux bras. Les réactivités hémodynamiques (augmentation >20% des valeurs basales), les désengagements et les débits de rémifentanil étaient relevés, ainsi que le suivi post-opératoire. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [1er ; 3ème quartiles].

Résultats : le dispositif ANI-REMI-LOOP était associé à une diminution significative de la durée de réactivité hémodynamique (2,5 min [1,5 ; 5,5]) vs (26 min [3 ; 27]) dans le bras automatisé, (p = 0.021), et à une tendance à la diminution de la consommation de rémifentanil (0,11 µg.kg-1.min-1 [0,08 ; 0,13]) vs (0,13 µg.kg-1.min-1 [0,11 ; 0,23]). Six procédures automatisées (37%) ont nécessité un désengagement du dispositif. La proportion de temps passé dans les intervalles cibles pour l'ANI et l'Index bispectral étaient similaires. Une heure après la fin de chirurgie, l'EVA était plus faible dans le bras automatisé (20 [10 ;43] vs 40 [30 ; 60] p = 0.009).

Conclusion : Le dispositif ANI-REMI-LOOP permet d'administrer le rémifentanil en sécurité, et semble améliorer la stabilité hémodynamique per-anesthésique et l'analgésie post-opératoire.

Composition du Jury :

Président : Pr. Benoit TAVERNIER

Assesseurs : Pr. Pascal ODOU ; Pr. Éric KIPNIS ; Dr. Nada SABOURDIN

Directeur de thèse : Dr. Mathieu JEANNE