Utilisation du BIS en anesthésie pédiatrique : où en sommes-nous ?

Isabelle Constant MD PhD

LA gestion anesthésique repose sur une interaction permanente entre l'administration des drogues par l'anesthésiologiste et la réponse pharmacodynamique observée ou estimée chez le patient. À chaque instant l'effet pharmacodynamique de ou des drogue(s) ou la profondeur d'anesthésie résulte d'un compromis entre l'effet souhaité et la tolérance des produits. En 1937, Guedel publie la description des quatre stades de l'anesthésie à l'éther (analgésie, agitation, anesthésie chirurgicale, paralysie respiratoire) en s'appuyant sur des signes précis tels le tonus musculaire, les paramètres respiratoires et les signes oculaires. L'émergence de nouveaux anesthésiques et leurs associations avec les morphiniques et les curares ont rendu difficile l'utilisation de ces critères cliniques simples. Compte tenu de ces difficultés, un certain nombre de techniques ont été expérimentées afin d'affiner l'évaluation de la profondeur d'anesthésie. Le principe de ces techniques repose sur le monitoring d'une activité physiologique dont l'intensité est modulée par l'effet des anesthésiques. Parmi les signaux physiologiques, reflets de la pharmacodynamie des agents anesthésiques, l'activité corticale électroencéphalographique est particulièrement intéressante, car elle offre une fenêtre directe sur les effets corticaux cérébraux des produits anesthésiques. La narcose induite par la plupart des agents hypnotiques est associée à des modifications électroencéphalographiques (EEG) caractéristiques relativement proches de celles observées lors du sommeil physiologique. Schématiquement le tracé EEG cortical d'un sujet éveillé se caractérise par une activité rapide irrégulière et de faible amplitude, la sédation anesthésique s'associe à une augmentation d'amplitude des oscillations rapides et l'approfondissement de la narcose entraîne un ralentissement global des oscillations qui devien-

nent régulières jusqu'à leur disparition traduisant une narcose très profonde (*burst suppression*). Malgré ce comportement global, il existe néanmoins quelques différences électroencéphalographiques en fonction des agents anesthésiques. Les variations dose-dépendantes d'activité EEG sont le substrat de base des différentes méthodes de calcul automatique proposées pour surveiller la profondeur d'anesthésie. Le calcul automatisé de l'index bispectral (BIS) propose une échelle linéaire de 0 à 100 d'utilisation simple en pratique clinique. Le BIS résulte d'une validation statistique d'un algorithme par rapport à une évaluation clinique de la sédation ou de la réponse à l'incision chirurgicale chez des adultes recevant des agents hypnotiques variés.¹ Dans cet algorithme interviennent trois informations principales issues d'un tracé EEG frontal : la proportion d'oscillations rapides (*beta-ratio*), la proportion de *burst suppression* et la synchronisation des oscillations (analyse bispectrale) c'est-à-dire, grossièrement, la régularité de survenue de celles-ci. L'interprétation des valeurs du BIS implique donc la connaissance d'une part de son mode de calcul et d'autre part des effets EEG de chaque produit utilisé. Ainsi à titre d'exemple, le BIS ne contrôle pas la composante analgésique de l'anesthésie car les morphiniques aux doses usuelles ont peu d'effets EEG; le BIS est peu sensible à la kétamine ou au N₂O, car ces produits ne ralentissent pas l'EEG; le BIS est plus élevé sous halothane qu'avec les autres halogénés à doses équipotentes, car le tracé EEG est plus riche en oscillations rapides sous halothane; le BIS baisse avec la diminution du métabolisme cérébral (hypothermie, hypoperfusion...) car l'EEG se ralentit, etc...

Si l'intérêt intellectuel du monitoring de la profondeur d'anesthésie est évident, son utilité objective en termes de morbidité est plus difficile à démontrer.

Service d'Anesthésie, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France.

Adresser la correspondance à : Dr Isabelle Constant, Service d'Anesthésie, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue Dr Arnold Netter, 75571 Paris cedex 12, Paris, France. Courriel : isabelle.constant@trs.ap-hop-paris.fr

Chez l'adulte, l'utilité du BIS a été démontrée en termes de consommation de produits anesthésiques ou de délai de réveil, et surtout très récemment en termes de prévention de la mémorisation peropératoire.²

Chez l'enfant, le monitoring de la profondeur d'anesthésie présente le même attrait intellectuel que chez l'adulte. L'incidence de la mémorisation peropératoire n'est à l'heure actuelle pas évaluée, cependant les changements de comportement postopératoires sont fréquemment observés chez les jeunes enfants.³ L'implication dans la genèse de ces troubles d'un processus de mémorisation explicite ou implicite ne peut être écartée. À l'opposé de ces préoccupations, la prévention du surdosage souvent négligée en anesthésie pédiatrique, compte tenu de la bonne tolérance hémodynamique, pourrait s'avérer utile notamment chez le jeune enfant.⁴ Dans cet esprit l'évaluation des procédés de monitoring de profondeur de l'anesthésie développés chez l'adulte est indispensable en milieu pédiatrique.

Concernant l'utilisation du BIS chez l'enfant, un certain nombre de réserves ont été évoquées compte tenu de l'absence d'EEG pédiatriques dans la base de données dont est issu l'algorithme de calcul du BIS. L'évolution du tracé EEG avec l'âge reflète les processus de maturation cérébrale et notamment celui de la myélinisation neuronale. Un certain nombre de paramètres EEG évoluent ainsi de façon sensible de la naissance à l'adolescence. De façon synthétique le nouveau-né présente un tracé riche en oscillations lentes, la fréquence dominante du tracé augmente progressivement avec l'âge alors que l'amplitude des oscillations diminue.⁵ Cette maturation particulièrement marquée dans la première année de vie, conduit à un tracé de type adulte à l'adolescence. Par ailleurs, les effets EEG des anesthésiques généraux chez l'enfant de plus d'un an semblent comparables à ceux observés chez l'adulte (ralentissement et augmentation de l'amplitude).⁶ Les données issues de la littérature pédiatrique suggèrent que le BIS est comme chez l'adulte corrélé à la composante hypnotique de l'anesthésie. Dans ce sens les valeurs de BIS relevées chez les enfants anesthésiés au sévoflurane sont inversement proportionnelles aux fractions expirées de sévoflurane,⁷⁻⁹ de niveaux moyens comparables à ceux observés chez l'adulte⁸ et mieux corrélés que les variations tensionnelles ou de fréquence cardiaque.¹⁰ Chez le nourrisson, la concentration expirée de sévoflurane correspondant à un BIS de 50 est plus élevée que chez l'enfant de plus de deux ans (1,55 % *vs* 1,25 %)⁷ et l'évolution du BIS au réveil plutôt de type "on-off" que de type progressif comme chez l'adulte et l'enfant plus âgé.⁹ Comme chez l'adulte l'asservissement de l'anesthésie au BIS (entre

40 et 60), conduit à une consommation moindre de produit et à un réveil plus rapide, mais ces résultats ne sont significatifs que chez l'enfant de plus de trois ans.¹¹ Par ailleurs l'utilisation du BIS est proposée pour anticiper les réveil peropératoires dans la chirurgie rachidienne¹² ainsi que pour affiner l'évaluation de la profondeur d'anesthésie en chirurgie cardiaque lors du réchauffement post CEC¹³. Enfin le BIS pourrait permettre de contrôler la sédation chez des enfants curarisés en ventilation mécanique dans le contexte de la réanimation.¹⁴

L'originalité de l'étude présentée dans ce volume¹⁵ et réalisée chez des enfants âgés de quatre mois à 14 ans, réside dans la comparaison des valeurs de BIS avec des critères cliniques simples dérivés des stades de Guedel. À partir de ces critères, un score clinique de profondeur d'anesthésie est calculé toutes les minutes pendant les phases d'induction et de réveil de l'anesthésie au sévoflurane. Les relations entre les valeurs de ce score et celles du BIS relevées en parallèle sont étudiées, ainsi que la valeur prédictive du BIS en termes de mouvements lors de l'incision chirurgicale. Une corrélation significative entre le score clinique et le BIS est ainsi mise en évidence lors des phases d'induction et de réveil. Ces résultats confirment les corrélations précédemment démontrées entre plusieurs scores cliniques de sédation calculés soit dans un contexte de réanimation soit dans un contexte péri-anesthésique. Récemment McDermott a montré une bonne corrélation entre le BIS et un score clinique simple (UMSS), chez des enfants sous pentobarbital ou midazolam, et qui n'ont pas été anesthésiés. Cette corrélation disparaît lors de la sédation par kétamine ou par l'association hydrate de chloral, hydroxyzine et mépéridine.¹⁶ Dans ce numéro, Rodriguez souligne l'importante variabilité interindividuelle des valeurs de score de sédation retrouvée pour une valeur de BIS donnée.¹⁵ Même si cette variabilité existe également chez l'adulte, un certain nombre de facteurs peuvent expliquer son importance particulière dans cette étude : le score clinique utilisé est complexe avec quatre items à trois niveaux favorisant la dispersion des évaluations ; la population pédiatrique est large incluant du nourrisson jusqu'à l'adolescent et regroupant potentiellement des populations aux profils pharmacodynamiques différents ; enfin cette variabilité est surtout observée lors de l'induction anesthésique, période où les variations rapides de concentrations cérébrales de sévoflurane induisent des modifications EEG transitoires. Ainsi, lors de la phase d'induction au sévoflurane, il existe une relation paradoxale entre les critères cliniques d'évaluation de la profondeur d'anesthésie et les paramètres EEG ou le BIS.¹⁷ En fin

d'induction, au stade des pupilles centrées, les oscillations EEG sont plus rapides et le BIS est plus élevé qu'en milieu d'induction où le ralentissement de l'EEG est maximum et la valeur BIS est minimale. Ce profil EEG, également documenté par les auteurs, explique la difficulté de l'interprétation des valeurs de BIS dans le contexte de l'induction au sévoflurane.

En anesthésie, la mise en évidence d'un indice permettant de prédire la réponse à une stimulation douloureuse reste un objectif majeur de la recherche clinique. Le BIS, malgré sa relation étroite avec la composante hypnotique de l'anesthésie, ne permet pas de distinguer les sujets sensibles des sujets non sensibles aux stimuli nociceptifs lors d'une anesthésie au sévoflurane chez l'adulte.¹⁸ Les résultats de Rodriguez confirment ces résultats chez l'enfant. D'autres auteurs ont montré un caractère prédictif du BIS, notamment lors de l'anesthésie au propofol. Cette discordance en fonction des différents anesthésiques peut s'expliquer par la nature de la relation sigmoïdienne entre le BIS et les concentrations des différents produits : ainsi plus la valeur de la MAC (de l'anglais, "minimum alveolar concentration") ou de l'ED₅₀, se situe loin dans la portion horizontale de la sigmoïde (comme pour le sévoflurane), moins grande est la précision du BIS pour prédire la concentration. Ces spécificités soulignent l'intérêt d'étudier les caractéristiques et les propriétés du BIS en fonction non seulement des différents profils pharmacodynamique liés à l'âge mais également des différents produits anesthésiques utilisés. En anesthésie pédiatrique les études restent peu nombreuses et essentiellement consacrées à l'enfant de plus de trois ans anesthésié au sévoflurane. D'autres investigations apparaissent nécessaires afin de préciser, d'une part, les effets EEG des différents produits anesthésiques notamment chez le nourrisson et d'autre part d'évaluer l'intérêt clinique d'un monitoring de la profondeur d'anesthésie tel que le BIS ou d'autres procédés à venir.

BIS use in pediatric anesthesia: where are we?

Anesthesia management is based on an ongoing interaction between the administration of the drugs by the anesthesiologist and the patient's observed or estimated pharmacodynamic response. The pharmacodynamic effect of the drug or drugs, or anesthetic depth, is at all

times the result of a compromise between the desired effect and tolerance of the products. In 1937, Guedel published a description of the four stages of ether anesthesia (analgesia, agitation, surgical anesthesia, respiratory paralysis), based on specific clinical signs, such as muscle tone, and respiratory and ocular parameters. The emergence of new anesthetics and their combination with opioids and neuromuscular blocking drugs made the use of such simple clinical criteria difficult. Given these difficulties, a number of techniques were tried out to refine our assessment of anesthetic depth. These techniques are based on the principle of monitoring the intensity of physiological function, which varies with the effect of the anesthetic. Physiological signals are reflections of the pharmacodynamics of the anesthetic. Among these signals, electroencephalographic cortical activity is particularly interesting, because it sheds direct light on the cerebral cortical effects of the anesthetic. The narcosis induced by most hypnotics is associated with characteristic electroencephalographic (EEG) changes that are relatively similar to those observed during physiological sleep. Schematically, the cortical EEG tracing of an awake subject is characterized by rapid, irregular, low amplitude activity; anesthetic sedation is associated with an increase in the amplitude of the rapid oscillations and deepening narcosis produces an overall slowdown in the oscillations, which become regular until they disappear, indicating very deep narcosis (burst-suppression). Despite this global behaviour, there are some electroencephalographic differences, depending on the anesthetic. Dose-dependent variations in EEG activity are the basis for different automated calculation methods proposed to monitor anesthetic depth. Computerized calculation of the bispectral index (BIS) proposes a linear scale from 0 to 100, that is easy to use in clinical practice. The BIS is the result of a statistical validation of an algorithm with reference to a clinical assessment of the sedation or the response to a surgical incision by adults receiving various hypnotics.¹ Three main variables from a frontal EEG tracing are used in this algorithm: the ratio of rapid oscillations (beta-ratio), the burst-suppression ratio and synchronization of the oscillations (bispectral analysis), which roughly amounts to the regularity with which these occur. Interpreting BIS values therefore involves, on the one hand, knowing how they are calculated and, on the other, knowing the EEG effects of each product used. Thus, for example, the BIS does not monitor the analgesic component of anesthesia because normal doses of opioids have little EEG effect; the BIS is not very sensitive to ketamine or N₂O, because these products do not slow down the EEG; the BIS is higher with

halothane than with equipotent doses of other halogenated anesthetics because the EEG tracing shows more rapid oscillations with halothane; the BIS decreases as cerebral metabolism decreases (hypothermia, hypoperfusion) because the EEG slows down, etc...

Though intellectual interest in monitoring anesthetic depth is obvious, its objective usefulness in terms of morbidity is more difficult to demonstrate. In adults, the usefulness of the BIS has been shown with regard to the consumption of anesthetics or awakening time and, above all, very recently, in terms of the prevention of intraoperative memory.²

Monitoring anesthetic depth in children is just as intellectually attractive as in the case of adults. The incidence of intraoperative memory is not being assessed currently, but post-operative behavioural changes are frequently observed in young children.³ The involvement of an explicit or implicit memory process in creating such disorders cannot be ruled out. In contrast to these concerns, overdose prevention, which is often neglected in pediatric anesthesia because of the good hemodynamic tolerance of pediatric patients, could prove useful, particularly in young children.⁴ Along these same lines, it is vital that an assessment of procedures to monitor anesthetic depth, as developed for adults be also applied to pediatrics.

With regard to BIS use in children, a number of reservations have been raised in light of the lack of pediatric data in the database from which the algorithm for calculating the BIS is derived. EEG tracing changes with age reflect cerebral maturation processes, particularly the neuronal myelination process. Thus, a number of EEG variables change appreciably from birth to adolescence. In short, a new-born tracing shows abundant slow oscillations; the dominant frequency of the tracing gradually increases with age while the amplitude of the oscillations decreases.⁵ This maturation, which is especially pronounced in the first year of life, leads to an adult-type tracing in adolescence. Moreover, the EEG effects of general anesthetics in children over one year old seem comparable to those observed in adults (slowdown and increase in amplitude).⁶ Data derived from the pediatric literature suggest that, as in the case of adults, the BIS is correlated with the hypnotic component of the anesthetic. In this respect, the BIS values noted in children anesthetized with sevoflurane are inversely proportional to the expired fractions of sevoflurane,⁷⁻⁹ of average levels comparable to those observed in adults⁸ and better correlated than variations in blood pressure or heart rate.¹⁰ In infants, the expired concentration of sevoflurane corresponding to a BIS of 50 is higher than in children over two years old (1.55% *vs* 1.25%)⁷ and the

changes in the waking BIS are more of the "on and off" type than the gradual type seen in adults and older children.⁹ As in adults, using the BIS to control the anesthetic (values of from 40 to 60) reduces product consumption and hastens awakening, but these results are only significant in children over three years old.¹¹ In addition, BIS use is proposed to anticipate intraoperative awareness during spinal surgery,¹² as well as to refine assessment of anesthetic depth in heart surgery during rewarming following extracorporeal circulation.¹³ Finally, use of the BIS could enable us to monitor sedation in paralyzed, mechanically ventilated children in the intensive care unit.¹⁴

The originality of the study presented in this issue of the Journal,¹⁵ which was carried out with children between the ages of four months and 14 yr, lies in the comparison of the BIS values with simple clinical criteria derived from Guedel's stages. Based on these criteria, a clinical score of anesthetic depth is calculated every minute during the induction and awakening stages of anesthesia with sevoflurane. The relationship between the values for this score and the BIS values noted simultaneously are studied, as well as the predictive value of the BIS in terms of movement during surgical incision. A significant correlation between the clinical score and the BIS is thus demonstrated during the induction and awakening stages. These results confirm the previously demonstrated correlations between a number of clinical sedation scores calculated either during resuscitation or in a perianesthetic setting. McDermott recently demonstrated a good correlation between the BIS and a simple clinical score (UMSS), in children sedated with pentobarbital or midazolam, who had not been anesthetized. This correlation disappeared during sedation with ketamine or with a combination of chloral hydrate, hydroxyzine and meperidine.¹⁶ In this issue, Rodriguez emphasizes the considerable interpersonal variability in the sedation scores obtained for a given BIS value.¹⁵ Although this variability also exists in adults, a number of factors can explain why it is particularly pronounced in this study: the clinical score used is complex, with four three-level items, promoting the dispersion of the assessments; the pediatric population is broad, ranging from infants to adolescents and potentially grouping together populations with different pharmacodynamic profiles, and, finally, this variability can mainly be observed during anesthetic induction, a period when rapid variations in cerebral concentrations of sevoflurane induce transient EEG changes. Consequently, during the induction stage with sevoflurane, there is a paradoxical relationship between the clinical criteria for assessing anesthetic depth and the EEG variables or the BIS.¹⁷ At the end of induction, at the constricted pupil stage, EEG oscilla-

tions are more rapid and the BIS is higher than in the middle of induction, where the EEG reaches its slowest level and the BIS value is at a minimum. This EEG profile, also documented by the authors, explains how difficult it is to interpret BIS values in the case of induction with sevoflurane.

In anesthesia, the development of an index enabling us to predict response to painful stimuli remains a major objective of clinical research. During anesthesia with sevoflurane in adults, despite its close relationship with the hypnotic component of anesthesia, the BIS does not allow us to distinguish subjects who are responsive to noxious stimuli from those who are not so responsive.¹⁸ The results of Rodriguez confirm these findings in children. Other authors have demonstrated the predictive capacity of the BIS, particularly during anesthesia with propofol. This discrepancy, depending on the anesthetic, can be explained by the sigmoid nature of the relationship between the BIS and the concentrations of different drugs: this means that the further the MAC value (minimum alveolar concentration) or the ED₅₀ is located on the horizontal portion of the sigmoid (as in the case of sevoflurane), the less accurate the BIS is for predicting concentration. These specificities highlight the interest in studying the characteristics and properties of the BIS with regard not only to the different, age-linked pharmacodynamic profiles, but also to the different anesthetics used. There are still very few studies on pediatric anesthesia and, basically, they focus on children over three years old, anesthetized with sevoflurane. Further investigations appear necessary to identify, on the one hand, the EEG effects of the different anesthetics, in infants in particular, and, on the other, to assess the clinical interest in monitoring anesthetic depth with the BIS or other, future methods.

Références

- 1 Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93: 1336–44.
- 2 Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20–6.
- 3 Aguilera IM, Patel D, Meakin GH, Masterson J. Perioperative anxiety and postoperative behavioural disturbances in children undergoing intravenous or inhalation induction of anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 501–7.
- 4 Jeytovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003; 23: 876–82.
- 5 Niedermeyer E. Maturation of the EEG: development of waking and sleep patterns. In: Niedermeyer E, Da Silva FL (Eds). *Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999: 189–214.
- 6 Constant I, Dubois MC, Piat V, Moutard ML, McCuo M, Murat I. Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. *Anesthesiology* 1999; 91: 1604–15.
- 7 Denman WT, Swanson EL, Rosow D, Ezbicki K, Connors PD, Rosow CE. Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. *Anesth Analg* 2000; 90: 872–7.
- 8 Degoute CS, Macabeo C, Dubreuil C, Duclaux R, Bansillon V. EEG bispectral index and hypnotic component of anaesthesia induced by sevoflurane: comparison between children and adults. *Br J Anaesth* 2001; 86: 209–12.
- 9 Davidson AJ, McCann M, Laussen PC. The differences in the bispectral index between infants and children during emergence from anesthesia after circumcision surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 326–30.
- 10 McCann ME, Bacsik J, Davidson A, Auble S, Sullivan L, Laussen P. The correlation of bispectral index with endtidal sevoflurane concentration and haemodynamic parameters in preschoolers. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 519–25.
- 11 Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92: 877–81.
- 12 McCann ME, Brustowicz RM, Bacsik J, Sullivan L, Auble SG, Laussen PC. The bispectral index and explicit recall during the intraoperative wake-up test for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 1474–8.
- 13 Laussen PC, Murphy JA, Zurakowski D, Sullivan LJ, McGowan FX Jr, Demaso DR. Bispectral index monitoring in children undergoing mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 567–73.
- 14 Aneja R, Heard AM, Fletcher JE, Heard CM. Sedation monitoring of children by the bispectral index in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 60–4.
- 15 Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anesth* 2004; 51: 472–80.
- 16 McDermott NB, VanSickle T, Motas D, Friesen RH. Validation of the bispectral index™ monitor during

- conscious and deep sedation in children. *Anesth Analg* 2003; 97: 39–43.
- 17 *Constant I, Leport Y, Richard P, Montard ML, Murat I.* Agitation and changes of bispectral index and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam. *Br J Anaesth* 2004; 92: 504–11.
- 18 *Katoh T, Suzuki A, Ikeda K.* Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642–50.