



**HAL**  
open science

## **Anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration: cible de la biophase versus cible plasmatique**

Anne-Sophie Foreaux-Brossard

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Foreaux-Brossard. Anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration: cible de la biophase versus cible plasmatique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01734255

**HAL Id: hal-01734255**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734255>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

190615

**DOUBLE**

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2000

N°50

04 MAI 2000



**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**FOREAUX-BROSSARD Anne-Sophie**

Le 3 mai 2000

**ANESTHESIE INTRA VEINEUSE A OBJECTIF DE  
CONCENTRATION:**

**CIBLE DE LA BIOPHASE VERSUS CIBLE PLASMATIQUE**

Examineurs de la thèse:

Monsieur le Professeur MEISTELMAN

Président

Monsieur le Professeur MANGIN }

Monsieur le Professeur LONGROIS }

Monsieur le Docteur JUNKE }



2000

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**



Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**FOREAUX-BROSSARD Anne-Sophie**

Le 3 mai 2000

**ANESTHESIE INTRAVEINEUSE A OBJECTIF DE  
CONCENTRATION:**

**CIBLE DE LA BIOPHASE VERSUS CIBLE PLASMATIQUE**

Examineurs de la thèse:

Monsieur le Professeur MEISTELMAN

Président

Monsieur le Professeur MANGIN

}

Monsieur le Professeur LONGROIS

}

Juges

Monsieur le Docteur JUNKE

}

# UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

## FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

---

**Président de l'Université: Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine: Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

### **Asseseurs :**

du 1<sup>er</sup> Cycle:

du 2<sup>ème</sup> Cycle:

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mme le Professeur Michèle KESSLER**

**Mr le Professeur Jacques POUREL**

**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

---

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

---

#### **42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

##### **1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

##### **2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)**

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

##### **3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

---

#### **43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

##### **1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)**

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

##### **2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section : (Biochimie et Biologie Moléculaire)**

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET  
Professeur Jean-Louis GUEANT

**2ème sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

**3ème sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4ème sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

---

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

**1ère sous-section : (Bactériologie, Virologie-Hygiène)**

Professeur Alain LE FAOU

**2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3ème sous-section : (Maladies infectieuses - maladies tropicales)**

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

---

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

**1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

**2ème sous-section : (Médecine du travail et des risques professionnels)**

Professeur Guy PETIET

**3ème sous-section : (Médecine légale)**

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section (Biostatistiques et informatique médicale)**

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

---

**47ème Section HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

**1ère sous-section : (Hématologie)**

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN

**(Génie biologique et médical)**

Professeur J.François STOLTZ

**2ème sous-section : (Cancérologie)**

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

**(Radiothérapie)**

Professeur Pierre BEY

**3ème sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4ème sous-section : (génétiq ue)**

Professeur Philippe JONVEAUX

---

**48ème Section ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

**2ème sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

**3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique)**

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

**4ème sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION**

**1ère sous-section : (Neurologie)**

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

**2ème sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

**3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4ème sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

---

**50ème Section**

**PATHOLOGIE**

**OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1ère sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean

Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

**3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

---

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE**

**1ère sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

**2ème sous-section : (Cardiologie et maladies vasculaires)**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire)**

Professeur Gérard FIEVE

---

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1ère sous-section : (Hépatologie, gastro-entérologie)**

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2ème sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3ème sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4ème sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

---

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

**1ère sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

**2ème sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN  
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

**1ère sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

**2ème sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

**3ème sous-section : (Gynécologie et obstétrique)**

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

**4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)**

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

**5ème sous-section : (Biologie du développement et de la reproduction)**

-

---

**55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES**

**1ère sous-section : (Oto-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

**2ème sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

**3ème sous-section : (Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale)**

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE



---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

---

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

---

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

---

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Hygiène et santé publique**

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, cytogénétique)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

**3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE



**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

---

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK  
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

---

**45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES**

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

---

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE**

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

-

---

**47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE**

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOON'EMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

-

---

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale . Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

---

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN

---

**32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

---

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

---

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

---

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

---

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

---

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Gilbert ALIN

Docteur Louis FRANCO

---

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN  
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT  
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

---

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh  
Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur MEISTELMAN,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous guider dans sa réalisation.

Tout au long de notre internat, nous avons pu apprécier votre disponibilité pour les nombreux enseignements pratiques et théoriques, que vous nous avez dispensés, ainsi que votre dynamisme.

Vous nous avez encouragée tout au long de la réalisation de cette étude.

Nous vous remercions d'accepter la présidence de cette thèse et espérons qu'elle sera un modeste témoignage de notre profond respect.

A notre Maitre et Juge,

Monsieur le Professeur MANGIN,

Professeur d'Urologie

Vous nous avez accueilli dans votre service d'Urologie, où a été réalisée en grande partie cette étude.

Nous avons pu apprécier vos grandes qualités chirurgicales, scientifiques et humaines.

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges et nous vous exprimons notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur LONGROIS,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale (option clinique)

Nous avons pu, lors de nos études, bénéficier de votre enseignement de qualité.

Vos vastes connaissances scientifiques et vos qualités pédagogiques ont suscité toute notre admiration.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Nous vous assurons de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur JUNKE,

Vous avez été l'initiateur de cette thèse, mais aussi de notre formation de médecin anesthésiste-réanimateur.

Nous avons admiré, et admirons toujours, votre amour du travail, votre curiosité intellectuelle, ainsi que votre intense combativité face aux obstacles qui se dressent sans cesse contre notre activité.

Vous nous faites l'honneur et la joie d'être juge de ce travail.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

A Arnaud,

*Tu es le pilier moral et informatique de ce travail.*

*Depuis quatorze ans, tu es mon amour, mon mari et mon confident.*

*Tu es aussi le formidable papa de nos deux garçons.*

A mes parents,

*Pour votre soutien tout au long de mes études.*

*Trouvez ici un témoignage de mon affection.*

A ma soeur,

A mes amis,



Au Docteur Marc Brémaud,

*Ton arrivée a permis l'aboutissement de cette étude. Par tes qualités scientifiques et humaines tu as contribué à l'élaboration de cette thèse.*

*Reçois nos plus vifs remerciements et toute notre amitié.*

Au Docteur Alain Frisoni,

*Ta participation active à cette étude montre ta confiance dont je te remercie.*

*Lors de mon stage en Réanimation Chirurgicale j'ai pu apprécier ta gentillesse et ta disponibilité.*

*Avec toute ma gratitude.*

A l'ensemble des patients anonymes qui ont bien voulu écouter nos explications et qui ont accepté d'être inclus dans cette étude, au moment si important et si difficile dans leur existence qu'est une intervention chirurgicale.

A Monique Akpemado,

*Tu m'as appris qu'on soigne aussi avec le coeur.*

## *Serment d'Hippocrate,*

*“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune conviction selon leur état et leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai le secret des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les Hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque“.*

# PLAN

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>24</b>
<b>II. HISTORIQUE DE L'ANESTHESIE INTRAVEINEUSE A OBJECTIF DE CONCENTRATION</b>	<b>27</b>
2-1 Les premières bases	28
2-2 Les différents caractères d'une anesthésie générale	29
2-3 Les techniques anesthésiques actuelles	30
2-4 L'anesthésie intraveineuse ( IVA)	32
2-5 L'Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC)	35
2-6 La notion de compartiment-effet ou biophase	39
2-7 Les systèmes d'avenir	40
<b>III. BASES PHARMACOLOGIQUES</b>	<b>42</b>
3-1 Intérêt de la pharmacologie pour le médecin anesthésiste-réanimateur	43
3-2 L'étape pharmacocinétique	44
3-3 L'étape pharmacodynamique	51
3-3-1 Les principes de l'activité pharmacologique d'un médicament	51
3-3-2 Le compartiment-effet	52
3-3-3 La relation concentration/effet	56
3-4 Les interactions médicamenteuses	58
3-5 L'intégration des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	59
3-5-1 Calcul d'une dose d'induction	59
3-5-2 Calcul d'une dose d'entretien	60
3-5-3 Le problème des variations interindividuelles	61
<b>IV. PRATIQUE DE L'AIVOC</b>	<b>64</b>
4-1 Les bases informatiques de l'AIVOC.	65
4-2 Présentation de quelques logiciels de perfusion	67
4-2-1 La calculatrice de poche	67
4-2-2 TIAC : Titration of Intravenous Agents by Computer	68
4-2-3 CACI : Computer-Assisted Continuous Infusion	68
4-2-4 CATIA : Computer-Assisted Titration of Intravenous Anesthesia	68
4-2-5 CINA (Compose Infusion sheets for IV Anesthetic drugs)	68
4-2-6 Le logiciel STANPUMP	69
4-2-7 Le logiciel Diprifusor	69
4-3 Les avantages de l'AIVOC	70
4-4 Utilisation de l'AIVOC en fonction du type de chirurgie	71
4-4-1 Chirurgie abdominale sus et sous-mésocolique, chirurgie gynécologique	71
4-4-2 Chirurgie cardiaque	71
4-4-3 Neurochirurgie:	72
4-4-4 Chirurgie ophtalmologique:	73
4-4-5 Chirurgie ambulatoire :	73
4-4-6 Actes nécessitant le maintien de la ventilation spontanée :	74
4-4-7 Sédatation en anesthésie	74
4-4-8 Sédatation en réanimation	74
4-4-9 Analgésie postopératoire à objectif de concentration	75
4-4-10 Terrains particuliers : obèse, âges extrêmes	75
4-5 Limites d'utilisation de l'AIVOC	77
4-5-1 La fiabilité de l'AIVOC	77
4-5-2 L'ergonomie des systèmes ordinateur/pousse-seringue électrique	78
4-5-3 Les interactions médicamenteuses	79
4-6 Les moyens techniques nécessaires	80
4-6-1 Le logiciel de perfusion assistée par ordinateur	80
4-6-2 L'appareil de perfusion	81
4-6-3 La perfusion du patient	82
4-6-4 Les aspects réglementaires	83

<b>4-7 Quelques Concentrations à connaître</b>	<b>84</b>
4-7-1 Propofol	84
4-7-2 Fentanyl	85
4-7-3 Alfentanil	85
4-7-4 Remifentanil	87
<b>V. ETUDE</b>	<b>88</b>
5-1 Buts de l'étude	89
5-2 Patients, matériel et méthode	90
5-2-1 Patients	90
5-2-2 Matériel	91
5-2-3 Méthode	92
5-3 Analyse statistique	97
5-4 Recueil des résultats	98
5-5 Information et consentement du patient	104
5-6 Déroulement de l'intervention	107
<b>VI. RESULTATS</b>	<b>111</b>
6-1 Données démographiques	112
6-2 Caractéristiques des interventions	113
6-3 Quantités d'anesthésiques consommés	115
6-4 Rapidité de l'induction.	116
6-5 Conditions d'insertion du masque laryngé	121
6-6 Durée de l'apnée.	126
6-7 Tolérance hémodynamique de l'anesthésie.	127
6-8 Mouvements du patient au cours de l'anesthésie	129
6-9 Changements de cible en cours d'anesthésie	130
6-10 Caractéristiques du réveil	131
6-11 Paramètres pharmacocinétiques	132
<b>VII. DISCUSSION</b>	<b>137</b>
7-2 Durée des interventions	139
7-3 Rapidité de l'induction	139
7-4 Modifications respiratoires en cours d'anesthésie	144
7-5 Profondeur de l'anesthésie en fonction des temps opératoires	145
7-6 Modifications hémodynamiques liées à l'administration de propofol	147
7-7 Caractéristiques du réveil	149
<b>VIII. CONCLUSION</b>	<b>152</b>



## Table des schémas et tableaux

Schéma 1 – Evolution de la concentration plasmatique en cas d'injections intraveineuses discontinues.....	33
Schéma 2 – Evolution de la concentration plasmatique en cas de perfusion intraveineuse à débit continu.....	34
Schéma 3 – Les différents degrés de stimulation douloureuse au cours d'une intervention chirurgicale.....	36
Schéma 4 – Evolution de la concentration plasmatique d'un produit après une injection intraveineuse unique. D'après SL SHAFER Principles of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 1996.....	44
Schéma 5 – Modèle pharmacocinétique à deux compartiments.....	46
Schéma 6 – Modèle pharmacocinétique à trois compartiments.....	47
Schéma 7 – Détermination de la demi-vie d'un médicament d'après SL SHAFER Principles of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic, 1996.....	50
Schéma 8 – Modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique, multicompartimental, comprenant le compartiment effet ou biophase.....	54
Schéma 9 – Evolution de la concentration plasmatique et dans le site-effet ou biophase après injection intraveineuse unique de Fentanyl, Alfentanil et Sufentanil. D'après SL SHAFER, Principles of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic, 1996.....	56
Schéma 10 - Concentrations obtenues au niveau du site-effet après deux doses de Fentanyl administrées sous forme de bolus intraveineux. Ces concentrations évoluent dans une fenêtre d'efficacité thérapeutique située entre les zones d'inefficacité et de surdosage.....	58
Schéma 11 – Déroulement du protocole de l'étude.....	108
Schéma 12 – Déroulement du protocole de l'étude (suite).....	109
Schéma 13 – Déroulement du protocole de l'étude (suite et fin).....	110
Table 1 – Biais de différents logiciels de perfusion assistée par ordinateur.....	78
Table 2 – Concentrations plasmatiques souhaitées en propofol à différents moments d'une anesthésie.....	85
Table 3 – Concentrations plasmatiques souhaitées en alfentanil à différents moments d'une anesthésie.....	86
Table 4 - Concentrations d'alfentanil nécessaires, en association avec le propofol ou le protoxyde d'azote, en fonction des temps chirurgicaux, pour des actes de chirurgie abdominale basse chez la femme, d'après Vuyk.....	86
Table 5 – Caractéristiques générales des patients.....	112
Table 6 – Exclusions secondaires.....	113
Table 7 – Types d'interventions.....	113
Table 8 – Durée des interventions.....	114
Table 9 – Quantités de propofol et de sufentanil consommées par chaque patient.....	116
Table 10 – Délai de perte du contact verbal et de l'apnée.....	117

Table 11 – Délai de perte de contact verbal .....	119
Table 12 – Délai de survenue de l'apnée .....	120
Table 13 – Taille des masques laryngés utilisés .....	121
Table 14 – Nombre d'essais pour l'insertion du masque laryngé .....	122
Table 15 - Répartition du nombre d'essais nécessaires à l'insertion du masque laryngé .....	122
Table 16 – Temps d'insertion du masque laryngé (Délai T0-T3) .....	123
Table 17 - Difficultés de ventilation avec le masque laryngé .....	124
Table 18 - difficultés de ventilation rencontrées avec le masque laryngé .....	125
Table 19 - Durée de l'apnée et taux de CO2 expiré au moment de la reprise de la ventilation spontanée .....	126
Table 20 - Patients ayant nécessité l'administration d'éphédrine lors de l'induction de l'anesthésie .....	127
Table 21 - Variations de la pression artérielle moyenne après la pose du masque laryngé et au début du geste chirurgical .....	128
Table 22 - Variations de la fréquence cardiaque après la pose du masque laryngé et au début du geste chirurgical .....	128
Table 23 - Mouvements en cours d'intervention .....	129
Table 24 – Pourcentage de mouvements en cours d'intervention .....	130
Table 25 – Changements de cible en cours d'intervention .....	131
Table 26 – Délais d'ouverture des yeux et d'orientation au réveil .....	132
Table 27 - Concentrations estimées en propofol au moment de la pose du masque laryngé, dans le compartiment plasmatique et dans le compartiment de la biophase .....	133
Table 28 – Concentrations estimées dans le compartiment de la biophase au moment de la pose du masque laryngé .....	133
Table 29 - Concentration estimée en propofol dans les compartiments plasmatique et de la biophase lors de l'ouverture des yeux .....	135
Table 30 - Concentration estimée en propofol dans les compartiments plasmatique et de la biophase lors de l'annonce par le patient de sa date de naissance .....	135
Table 31 - Rapidité de l'induction par perfusion intraveineuse de propofol à objectif de concentration en cible plasmatique .....	140
Table 32 - concentrations plasmatiques et dans la biophase ou site-effet lors de l'induction d'une anesthésie au propofol selon une cible plasmatique .....	141
Table 33 - concentrations plasmatique et dans la biophase ou site-effet lors de l'induction d'une anesthésie au propofol selon une cible de la biophase .....	142
Table 34 – Délais de réveil au cours d'anesthésies au propofol et/ou au desflurane .....	149
Table 35 – Délais de réveil au cours d'anesthésies au propofol et/ou sévoflurane .....	150

# **I. INTRODUCTION**

L'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale est une spécialité d'apparition récente et dont l'évolution est encore très rapide. Elle a su bénéficier des progrès dans les domaines pharmacologiques et informatiques pour nous proposer un outil nouveau promis à des développements futurs qui pourront modifier notre pratique quotidienne. Cet outil met actuellement à notre disposition, d'une part des agents anesthésiques dont nous maîtrisons les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, d'autre part des modèles informatiques permettant de modéliser et d'administrer au mieux ces produits.

Ces progrès sont tout particulièrement sensibles dans le domaine de l'anesthésie intraveineuse : les agents anesthésiques intraveineux se sont diversifiés et ne sont plus seulement utilisés au moment de l'induction. L'apparition de logiciels de perfusion assistée par ordinateur a permis de substituer à l'administration schématique à l'induction et aux doses d'entretien guidées sur des critères cliniques peu fiables, une administration raisonnée, adaptée à l'état physiologique de chaque patient et au type d'intervention chirurgicale. Ce type d'anesthésie est appelé AIVOC ( Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration).

De plus, ce type d'anesthésie permet d'assister au mieux le médecin anesthésiste-réanimateur dans les efforts de plus en plus importants qui lui sont demandés : sécurité du patient et son confort per et post-anesthésique, développement de l'assurance-qualité, de l'anesthésie ambulatoire, extension des activités anesthésiques en dehors du bloc opératoire, et aussi nécessité de contrôler au mieux le coût de chaque intervention, que ce soit en termes de matériel, de produits consommés, ou de temps passé en salle d'intervention ou en salle de surveillance post-interventionnelle.

Les nombreux logiciels de perfusion assistée par ordinateur mis à notre disposition nous permettent de cibler, soit une concentration plasmatique, soit une concentration au niveau du site-effet, ou biophase. L'intérêt à préférer l'une ou l'autre cible n'a pas encore été précisé. Cette étude se propose donc de comparer les effets d'une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration selon que l'on a décidé de choisir comme objectif une cible plasmatique ou une cible dans la biophase.

## **II. HISTORIQUE DE L'ANESTHESIE INTRAVEINEUSE A OBJECTIF DE CONCENTRATION**

## **2-1 Les premières bases**

Le terme d'anesthésie semble avoir été utilisé pour la première fois par le médecin et botaniste grec Dioscoride ( 1<sup>er</sup> siècle après JC) pour caractériser la narcose induite par l'ingestion de la racine de la mandragore.

La toute première injection intraveineuse d'un agent anesthésique aurait été réalisée à l'Université de Oxford en 1656 par Christopher Wren (1632-1723), probablement guidé par la publication de William Harvey sur la circulation sanguine (1628). Une injection d'opium chez des chiens entraîna une « stupeur » régressive, et les animaux survécurent <sup>1</sup>.

La découverte du protoxyde d'azote et de l'éther à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle permirent le développement de l'anesthésie par inhalation ( travaux de Long en 1842, de Wells et Morton à partir de 1844), qui resta la méthode de référence pendant un siècle.

La découverte des barbituriques permis l'administration intraveineuse de Pentobarbital en supplémentation de l'anesthésie par inhalation ( « anesthésie balancée » de John S Lundy à partir de 1928 ), puis d'Hexobarbital. L'utilisation du Thiopental pour l'induction intraveineuse de l'anesthésie avec relais par halogénés et protoxyde d'azote se généralisa après 1950 <sup>2</sup>.

L'apparition de nouveaux agents intraveineux (hypnotiques, morphiniques, myorelaxants), ainsi que le développement des pratiques d'asepsie et du matériel à usage unique nous ont conduits aux techniques actuelles, où l'usage de l'anesthésie intraveineuse est de plus en plus fréquent, soit en association avec une anesthésie inhalatoire, soit pour une anesthésie intraveineuse totale.

Le développement de l'anesthésie a permis, conjointement, l'apparition des techniques chirurgicales et médicales modernes, diagnostiques ou thérapeutiques, telles la coelioscopie, les endoscopies, la radiologie interventionnelle, etc....

## **2-2 Les différents caractères d'une anesthésie générale**

L'anesthésie est en fait la somme de plusieurs effets qui ont un intérêt pour le patient et pour l'opérateur :

- Le sommeil va de l'anxiolyse ou de la simple sédation avec persistance de la ventilation spontanée jusqu'à un sommeil profond.
- L'amnésie, très importante aux yeux du patient, est variable selon le type et la profondeur de l'anesthésie.
- L'analgésie est assurée par les morphinomimétiques.
- La myorelaxation facilite le geste chirurgical.

Cet ensemble permet la suppression des réponses motrices, cardio-vasculaires et hormonales qui pourraient découler de l'agression chirurgicale.

Une anesthésie générale se caractérise donc par l'administration de plusieurs types de produits :

- Hypnotiques
- Morphiniques
- Myorelaxants



Le but de toute anesthésie est d'évoluer dans une zone de sécurité qui se situe entre deux frontières :

Le sous-dosage qui peut entraîner une réaction hémodynamique plus ou moins importante avec hypertension artérielle, tachycardie, voire au contraire bradycardie vagale, ou encore des mouvements du malade, source de gêne pour l'opérateur, voire une mémorisation des phénomènes per-opératoires.

Le surdosage, source d'hypotension artérielle parfois sévère, de retard de réveil, d'apnées et d'hypoxémies postopératoires.

### **2-3 Les techniques anesthésiques actuelles**

L'anesthésie idéale pourrait être définie par les critères suivants :

- Induction douce et rapide,
- Absence d'effets hémodynamiques,
- Administration facile,
- Prédicibilité de la profondeur de l'anesthésie,
- Délai et durée d'action brefs permettant une adaptation rapide en fonction de l'intensité des stimuli nociceptifs,
- Réveil rapide, sans nausées ou vomissements ni agitation.

Le mode d'anesthésie générale le plus fréquemment utilisé chez l'adulte est l'association d'un hypnotique intraveineux administré manuellement sous forme de bolus lors de l'induction de l'anesthésie, puis d'un halogéné administré par voie inhalatoire pour l'entretien de l'anesthésie, avec un morphinique, et parfois un

myorelaxant. L'hypnotique et le morphinique peuvent être potentialisés par le protoxyde d'azote. Ce type d'anesthésie comporte les avantages suivants :

- - Une induction rapide et confortable, évitant le passage par les différents stades de l'anesthésie par inhalation.
- - Une profondeur de l'anesthésie au cours de l'entretien pouvant être rapidement adaptée au temps chirurgical grâce à la mesure en continue et aux variations de la fraction inspirée et expirée en halogénés ( ce qui permet d'estimer la concentration alvéolaire en anesthésique).

Certains inconvénients cependant persistent :

- Un risque de surdosage lors de l'administration du bolus d'anesthésique intraveineux.
- Un risque de sous-dosage lors du relais anesthésie intraveineuse/ anesthésie par inhalation.
- Le contrôle des voies aériennes supérieures est bien entendu nécessaire à l'administration des anesthésiques par inhalation.
- Le passage de la barrière alvéolo-capillaire varie selon l'état physiologique des patients : il est difficile voire impossible de prédire chez tous les patients la concentration sérique en anesthésique en fonction de sa concentration alvéolaire.
- -L'hyperthermie maligne est une contre-indication absolue des anesthésiques halogénés.

- Les nausées et vomissements sont enfin fréquents en cas d'utilisation des halogénés, surtout quand ils sont associés aux morphiniques ou en cas de chirurgie abdominale ou gynécologique.
- Un risque toxique des anesthésiques halogénés et du protoxyde d'azote est fortement suspecté. Ce risque porterait sur les appareils hématologique et hépatique. Il y aurait également une augmentation de la fréquence des fausses couches et des malformations en cas de grossesse. Ce risque impose le développement des appareils d'anesthésie en circuit fermé, plus coûteux, une ventilation correcte des salles d'opération et des sites anesthésiques situés hors du bloc opératoire.

#### **2-4 L'anesthésie intraveineuse (IVA)**

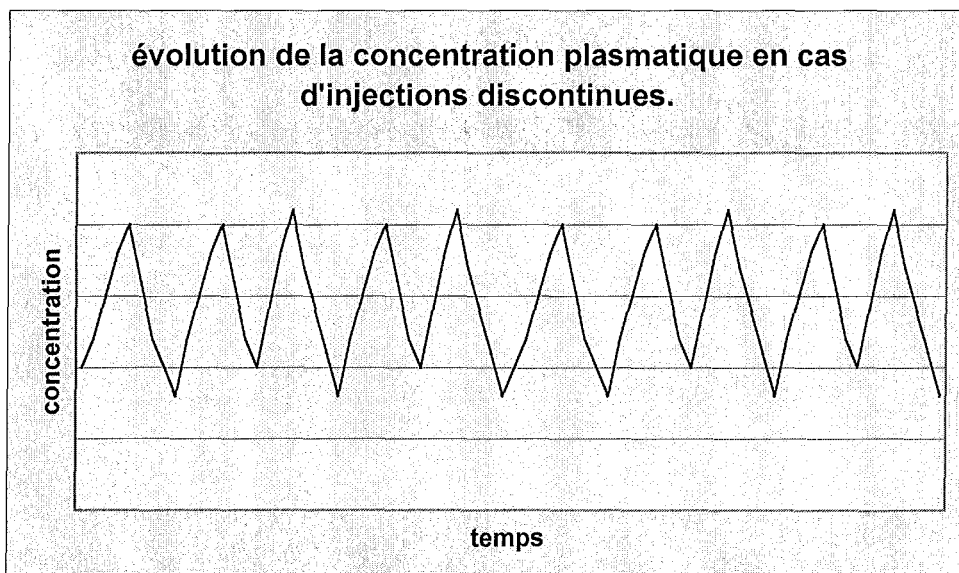
Ce type d'anesthésie générale s'est développée au fur et à mesure que l'on s'apercevait des limites de l'anesthésie balancée classique. L'induction et l'entretien sont assurés par l'administration intraveineuse d'un hypnotique, d'un morphinique et parfois d'un myorelaxant. Cette technique permet d'éviter l'usage du protoxyde d'azote si on le souhaite, réalisant alors la TIVA.

Ces techniques d'anesthésie intraveineuses se sont développées grâce à l'apparition de nouveaux agents anesthésiques intraveineux qui ont pour caractéristiques pharmacocinétiques un délai d'action court et une durée d'action également brefs et dépendant peu de la durée de la perfusion. Ce sont les produits suivants :

- Pour les hypnotiques le Propofol (DIPRIVAN \*)
- Pour les morphiniques le Sufentanil (SUFENTA\*), l'Alfentanil (RAPIFEN\*) et maintenant le Remifentanil (ULTIVA\*).

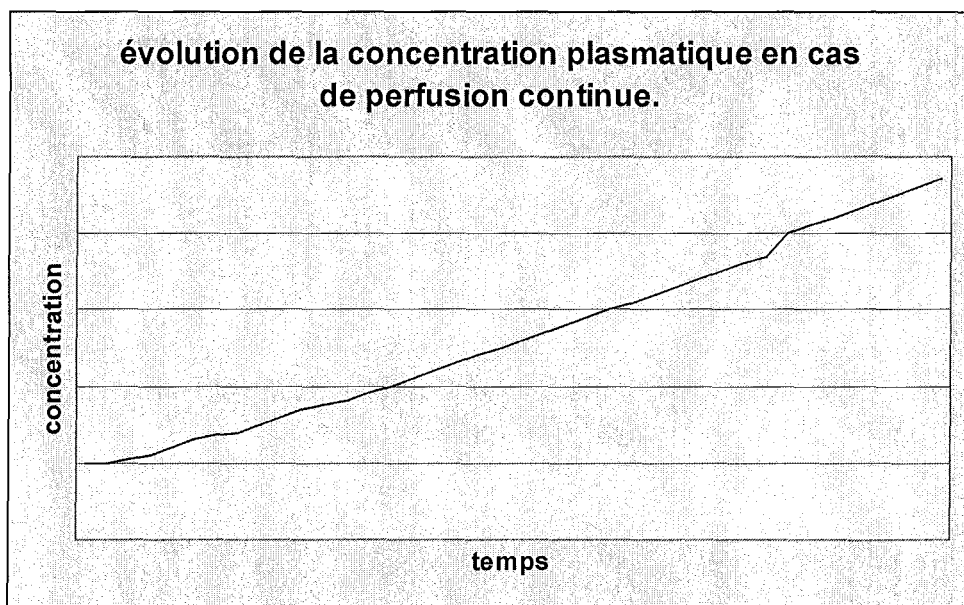
Les différentes possibilités d'administration sont présentées dans les pages suivantes.

- Des bolus répétés, pour l'induction et l'entretien : les posologies et la fréquence d'administration sont guidées par les temps opératoires et par la réactivité du patient ( mouvements, hémodynamique). Les principaux avantages de ce type d'administration sont sa facilité de mise en œuvre et le très faible coût en matériel. Cependant il expose à de très fréquents accidents de sur et de sous-dosage: la courbe de concentration résultante est très irrégulière (« anesthésie en dents de scie »), l'attente des signes d'allègement de l'anesthésie expose au risque de réveil peropératoire alors que l'arrêt du geste chirurgical juste après un bolus entraîne un retard de réveil.



**Schéma 1 – Evolution de la concentration plasmatique en cas d'injections intraveineuses discontinues**

- Une perfusion continue, au mieux à l'aide d'un pousse-seringue électrique et le plus souvent précédée d'un bolus au moment de l'induction: Une concentration stable ne sera obtenue, pour les perfusions à débit continu, qu'au bout de 5 demi-vies, délai beaucoup trop long pour une anesthésie! De plus la régularité de l'administration peut masquer un surdosage progressif et l'impossibilité d'adapter rapidement la profondeur de l'anesthésie au niveau des stimulations chirurgicales.



➤

**Schéma 2 – Evolution de la concentration plasmatique en cas de perfusion intraveineuse à débit continu**

Dans les deux cas, ces modes d'administrations sont limités par notre méconnaissance pendant toute la durée de l'anesthésie des concentrations en agents anesthésiques dans les compartiments de l'organisme, en particulier dans le compartiment-effet. Les accidents de sur et de sous-dosage ne peuvent être prévenus que par quelques paramètres cliniques limités : état hémodynamique, apparition de mouvements anormaux. Les possibilités d'erreurs sont nombreuses : par exemple, collapsus lié à une hémorragie chirurgicale, absence de mouvements malgré le réveil par curarisation ...

## **2-5 L'Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC)**

L'AIVOC est apparue du désir de certains médecins anesthésistes-réanimateurs de faire bénéficier à leurs patients des avantages des anesthésiques intraveineux tout en permettant une administration aussi simple qu'avec un vaporisateur d'anesthésique halogéné, et limitée à la dose minimale efficace à la fois pour le patient et pour le niveau d'anesthésie souhaité.

En effet, pendant une intervention chirurgicale, le degré de stimulation douloureuse et donc les concentrations anesthésiques nécessaires varient au cours du temps, le but de système de perfusion assistée par ordinateur étant toujours de contrôler la profondeur de l'anesthésie en fonction du temps opératoire<sup>3</sup>.

## Réponse adrénérgique ou Concentration plasmatique

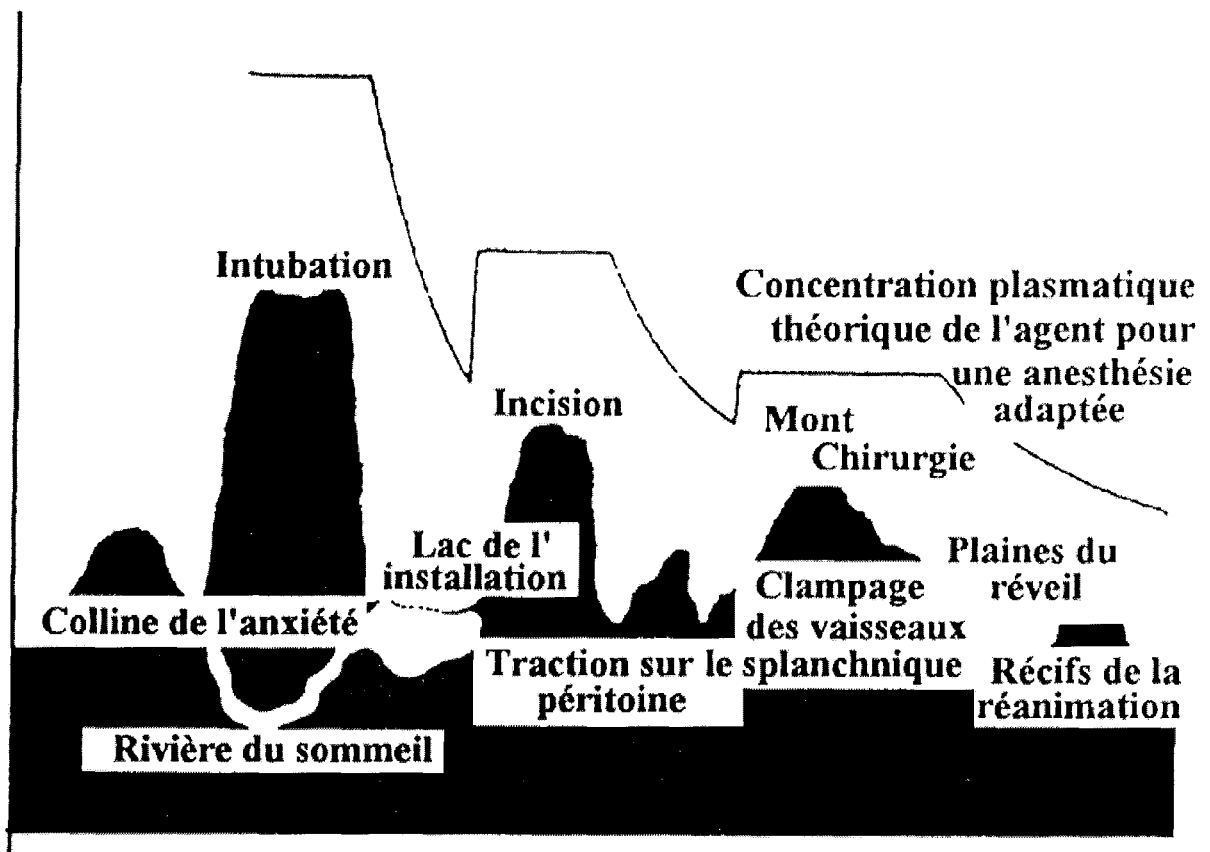


Schéma 3 – Les différents degrés de stimulation douloureuse au cours d'une intervention chirurgicale

Le développement en informatique médicale de logiciels de pharmacocinétique basée sur une distribution multicompartimentale des agents anesthésiques intraveineux a permis :

- La possibilité, pour une dose administrée sous forme de bolus ou de perfusion continue, de prévoir les concentrations en anesthésique dans les différents compartiments de l'organisme.

- Et en contrepartie, par anticipation informatique, celle de programmer, en temps réel, une dose à administrer dans le but d'obtenir une concentration donnée dans un des compartiments de l'organisme et de s'y maintenir.

L'AIVOC permet donc de ne plus administrer au patient un volume ou une masse d'agent anesthésique, mais un volume correspondant à une concentration donnée, et à un effet anesthésique précis. En fait, il reste nécessaire, du fait des importantes variabilités interindividuelles, d'adapter la concentration ciblée à chaque malade mais cette adaptation est à la fois plus rapide et plus précise, permettant l'administration d'une dose minimale efficace.

Les progrès des connaissances en pharmacocinétique et pharmacodynamique et les modèles de distribution multicompartimentale des médicaments avaient abouti depuis plusieurs décennies à la mise au point de schémas de perfusion intraveineuse (modèles de Kruger-Thiemer en 1968<sup>4</sup>, puis de Wagner en 1974<sup>5</sup>). Mais il a fallu attendre le développement et la généralisation des systèmes informatiques modernes pour que leur application soit possible au bloc opératoire.

L'AIVOC est apparue au début des années 1980 grâce à la maîtrise des techniques d'informatique et d'électronique d'une part, et grâce à la connaissance de plus en plus précise des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents anesthésiques intraveineux. Les relations entre dose administrée et concentration plasmatique, puis entre concentration plasmatique et effet anesthésique ont pu être précisées.

Les premiers modèles pharmacocinétiques de perfusion à objectif de concentration ont été publiés en 1980 par Hengstmann<sup>6</sup>, puis en 1981 par Schwilden,



qui a administré chez 6 patientes adressées pour chirurgie gynécologique une perfusion intraveineuse continue assistée par ordinateur d'Etomidate et d'Alfentanil<sup>7</sup>. Ils se basaient sur la méthode BET : Bolus-Elimination-Transfert. Un bolus intraveineux initial est administré dans le but de « remplir » le compartiment central. Puis le produit est infusé par une perfusion continue, mais à débit variable en fonction du temps, pour compenser les pertes liées aux transferts dans les autres compartiments et à son élimination par excrétion ou dégradation enzymatique. La fiabilité de cette méthode reste faible avec des erreurs de concentration de l'ordre de 50%.

Les progrès réalisés à la fois dans les connaissances des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des anesthésiques intraveineux et dans les systèmes informatiques ont permis, au cours des années 1980, la mise au point de programmes de perfusion de plus en plus précis :

- D'abord avec les morphiniques, avec les travaux de Ausems sur l'Alfentanil à partir de 1983<sup>8 9 10</sup>, et d'Alvis sur le Fentanyl en 1985<sup>11</sup>, suivis par Ebling<sup>12</sup> et Raemer<sup>13</sup> en 1990.
- Crankshaw<sup>14</sup> a proposé en 1987 plusieurs modèles de perfusion assistée par ordinateur pour le Thiopental et le Metohexital. L'utilisation en perfusion continue de ces deux barbituriques est grandement freinée par une nette augmentation de leur demi-vie contextuelle au cours du temps<sup>15</sup>, synonyme d'accumulation dans l'organisme.
- L'apparition au début des années 1980 du Propofol<sup>16</sup>, dont la demi-vie contextuelle reste stable au cours du temps<sup>17 18 19</sup>, a permis son utilisation en perfusion continue, dès 1991 avec Vivian<sup>20</sup>. Le développement de l'AIVOC avec un hypnotique est alors envisageable.

De nombreux modèles de perfusion assistée par ordinateur ont alors été proposés pour l'adulte et pour l'enfant.

Depuis 17 ans ce type d'anesthésie intraveineuse a pris différentes appellations : CACI ( Computer Assisted Continuous Infusion ), Computer-Controlled Anaesthesia (CCA), Computer-Controlled Infusion Pump (CCIP), Anesthésie pilotée par ordinateur, Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC)....

Mais l'objectif principal de cette technique reste avant tout de rendre plus simple et plus prédictible l'administration d'un ou plusieurs anesthésiques intraveineux.

## **2-6 La notion de compartiment-effet ou biophase**

La notion implicite de compartiment-effet est connue de longue date : on sait que le sang n'est pas le site d'action des produits utilisés en anesthésie...

Les modèles pharmacocinétiques ont rapidement montré qu'il existait un décalage entre le moment du pic plasmatique de l'agent anesthésique, et l'effet clinique. Scott et son équipe ont mesuré ce délai<sup>21 22</sup>, également appelé hystérèse, à partir de 1984 pour le Fentanyl et l'Alfentanil dont ils ont calculé les constantes  $K_{eo}$  de transfert entre le compartiment plasmatique et le compartiment-effet, grâce à l'utilisation du spectre de fréquence de l'électroencéphalogramme. Ces mesures ont été secondairement vérifiées par Ebling en 1990 .

## 2-7 Les systèmes d'avenir

Plusieurs méthodes ont été proposées pour estimer la profondeur d'une anesthésie : l'électroencéphalogramme et ses dérivés, notamment l'index bispectral, les potentiels évoqués auditifs, etc... Elles ont permis la mise au point de systèmes d'administration d'agents anesthésiques en boucle fermée ou semi-fermée.

### - Estimation de la profondeur de l'anesthésie:

A ce jour, il n'existe pas de méthode idéale de mesure de l'état de conscience<sup>23</sup>. Selon Flaishon, cette méthode idéale pourrait estimer la profondeur de l'anesthésie pour tous les patients, avec tous les agents anesthésiques et dans toutes les circonstances<sup>24</sup>. L'index bispectral apparaît néanmoins le plus prometteur dans ce domaine<sup>25 26</sup>.

### - Contrôle en boucle fermée de la curarisation:

Plusieurs systèmes de perfusion assistée par ordinateur avec rétrocontrôle sur la curarisation de l'adducteur du pouce ou de l'orbiculaire de l'oeil ont été mis au point et semblent améliorer les conditions d'administration des myorelaxants. La connaissance ou l'estimation des taux plasmatiques de curares ne semble pas nécessaire à ce type d'anesthésie, étant donné, d'une part, l'importante variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques nécessaires à l'obtention d'un degré de curarisation satisfaisant, d'autre part à la facilité de mesure du degré de curarisation par le rapport T4/T1 ou par la Double Burst Stimulation<sup>27 28</sup>.

- Anesthésie par inhalation à objectif de concentration:

Le Physioflex\* ( Dräger) est un ventilateur couplé à un ordinateur permettant l'administration à objectif de concentration alvéolaire des anesthésiques halogénés mais aussi des autres gaz comme l'oxygène et le protoxyde d'azote, avec un débit de gaz frais très faible et une absence de pollution<sup>29 30</sup>. Il peut également adapter volume courant et fréquence respiratoire en fonction du patient et de la fraction téléexpiratoire en CO<sub>2</sub>. Il ne permet pas d'estimer le passage de la barrière alvéolo-capillaire et donc la concentration plasmatique en anesthésique

### **III. BASES PHARMACOLOGIQUES**

### **3-1 Intérêt de la pharmacologie pour le médecin anesthésiste-réanimateur**

La pharmacologie permet d'étudier le devenir d'un médicament après son administration dans l'organisme. Tout médicament subit de nombreuses transformations avant de provoquer son effet clinique : passage du lieu d'administration vers le secteur plasmatique, ionisation, fixation protéique, dégradation ou activation enzymatique hépatique ou pulmonaire, activation ou antagonisation d'un récepteur cellulaire.

La pharmacologie est donc nécessaire à toute administration de médicament et plus particulièrement à la pratique de l'anesthésie intraveineuse.

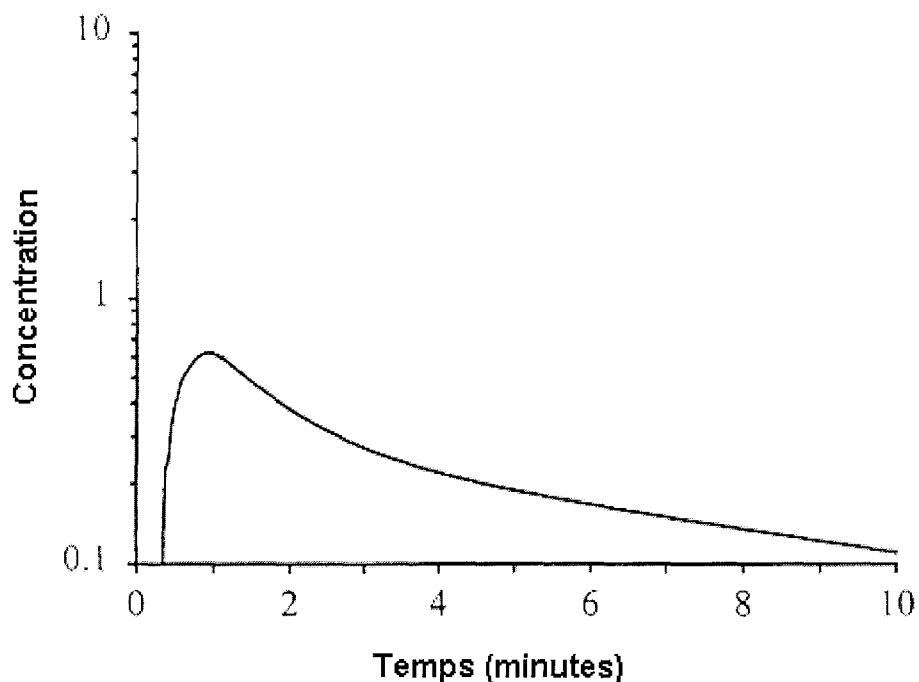
La relation, très complexe, entre une dose administrée et l'effet clinique obtenu ainsi que son évolution dans le temps, peut être décomposée en deux étapes<sup>31 32</sup>:

- La relation entre la dose administrée et la concentration plasmatique est l'étape pharmacocinétique (Ce que l'organisme fait du médicament).
- La relation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique est l'étape pharmacodynamique (Ce que le médicament fait à l'organisme).

### 3-2 L'étape pharmacocinétique

Le médicament administré par voie intraveineuse se dilue d'abord dans le sang, puis se redistribue dans les tissus. Il peut être fixé ou métabolisé au niveau des poumons, du foie ou des reins. Après sa distribution dans tous les tissus de l'organisme, il est finalement éliminé par dégradation enzymatique et excrété sous forme métabolisée ou inchangée.

Si, après une injection intraveineuse unique, on mesure à différents intervalles l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament (par exemple un anesthésique intraveineux), une courbe de ce type peut être obtenue :



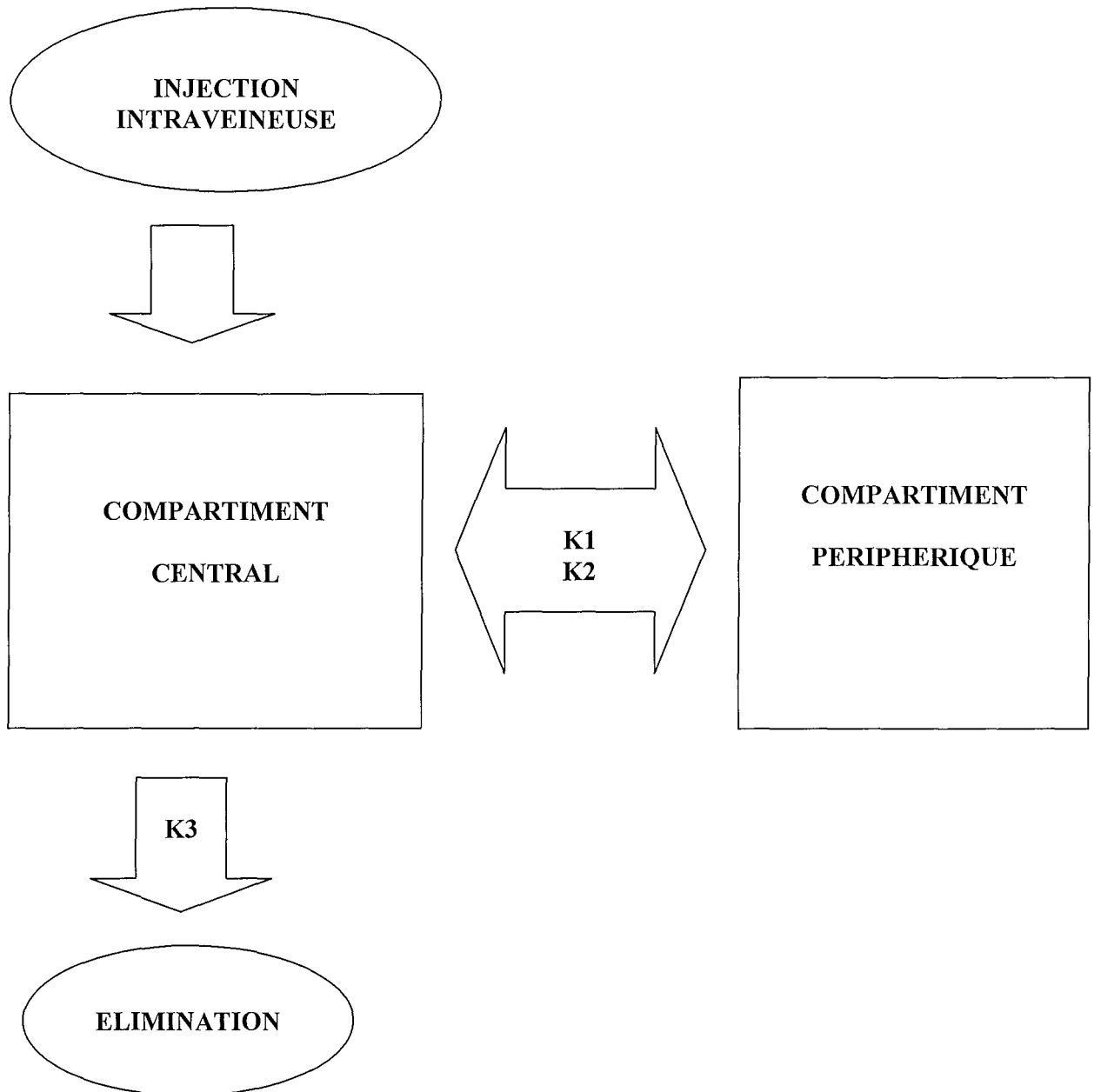
**Schéma 4 – Evolution de la concentration plasmatique d'un produit après une injection intraveineuse unique. D'après SL SHAFER Principles of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, 1996**

Une augmentation importante est suivie d'une décroissance d'abord rapide puis plus lente des concentrations plasmatiques. Cette partie décroissante correspond à deux phénomènes principaux qui coexistent dans le temps mais dans des proportions d'importance variable<sup>33 34</sup> :

- La distribution du médicament vers certains tissus correspond essentiellement à la période de décroissance rapide.
- La distribution vers d'autres tissus et l'élimination du médicament par dégradation enzymatique, excrétion pulmonaire, rénale ou biliaire, correspond à la période de décroissance lente.

Pour les produits utilisés en Anesthésie-Réanimation, la part la plus importante revient, en pratique clinique quotidienne, à l'étape de distribution des médicaments.





**Schéma 5 – Modèle pharmacocinétique à deux compartiments**

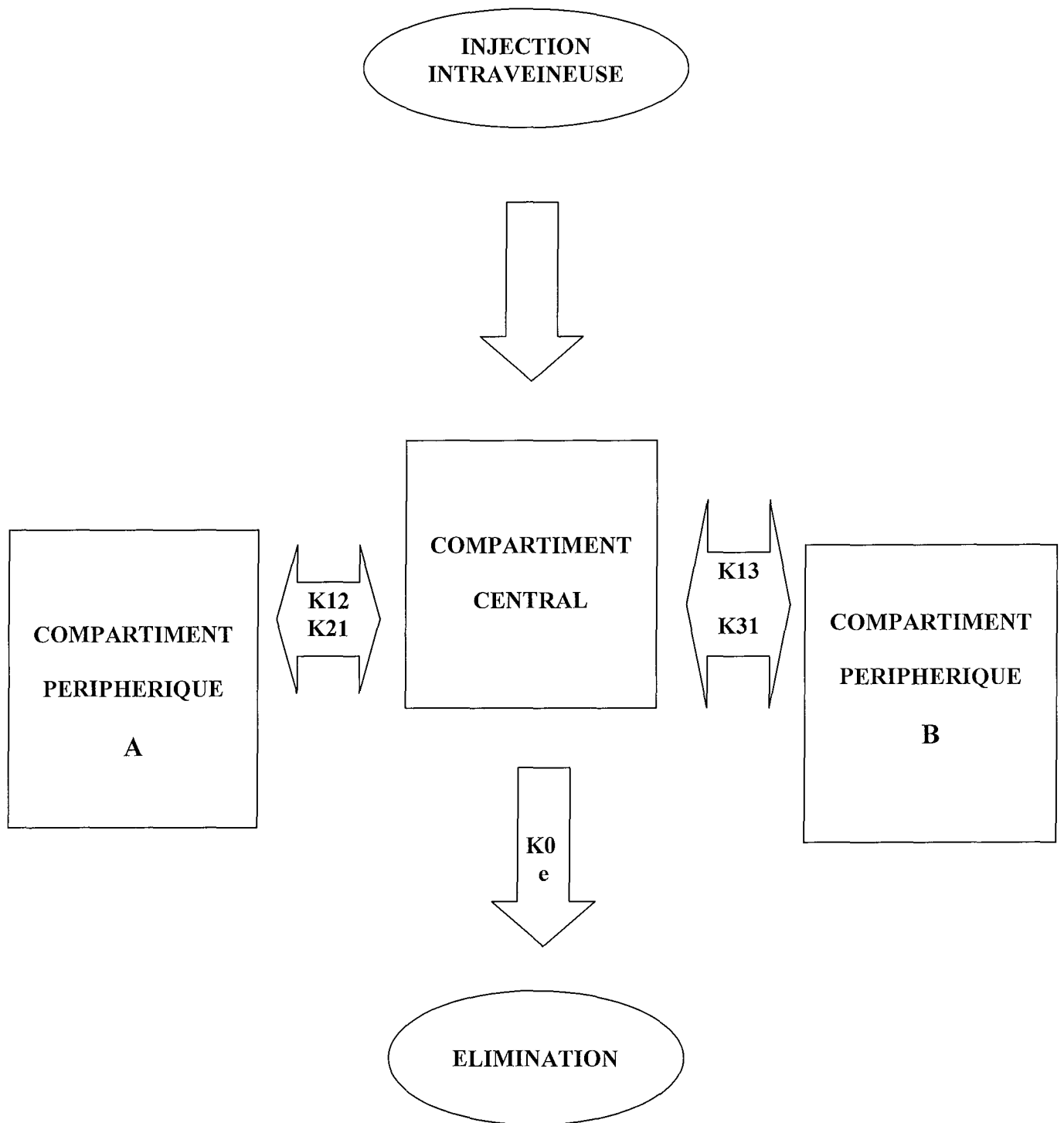


Schéma 6 – Modèle pharmacocinétique à trois compartiments

Des modèles mathématiques ont permis d'analyser, de façon simplifiée, cette évolution des concentrations plasmatiques. La plupart des médicaments se comportent comme si l'organisme était un ensemble de deux, trois voire plusieurs compartiments (le compartiment périphérique peut être divisé en deux compartiments, le premier concernant les organes bien vascularisés tels les muscles squelettiques et les viscères, le deuxième représentant les tissus peu vascularisés comme le tissu graisseux).

Chaque compartiment est considéré comme un volume où la distribution du médicament serait homogène:

- Le compartiment central est le compartiment, où le médicament se distribue après une injection intraveineuse
- Le ou les compartiments périphériques sont celui ou ceux dans lesquels le médicament se distribue à partir du compartiment central.

Les vitesses de distribution et d'élimination d'un médicament varient en fonction des compartiments, du type de médicament et bien sûr du patient.

On définit donc, pour chaque médicament et pour chaque patient, les constantes suivantes:

- $K_1$ ,  $K_2$ , ou  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$  et  $K_{31}$ : les coefficients de transferts du compartiment central vers le ou les compartiments périphériques et du ou des compartiments périphériques vers le compartiment central. Elles correspondent aux clairances de distribution.
- $K_{0e}$ : le coefficient d'élimination du produit à partir du compartiment central. Il correspond aux clairances d'élimination, essentiellement hépatiques et rénales.

Cette modélisation a abouti aux notions mathématiques de volume de distribution, de clairance et de demi-vie, caractéristiques du médicament et de l'individu concernés.

- Le volume de distribution ( VD) est le volume théorique de dilution du produit administré à l'organisme.

Il se calcule, dans un système monocompartimental, par le rapport de la dose administrée sur la concentration plasmatique mesurée.

$$VD = \frac{DOSE}{CONCENTRATION}$$

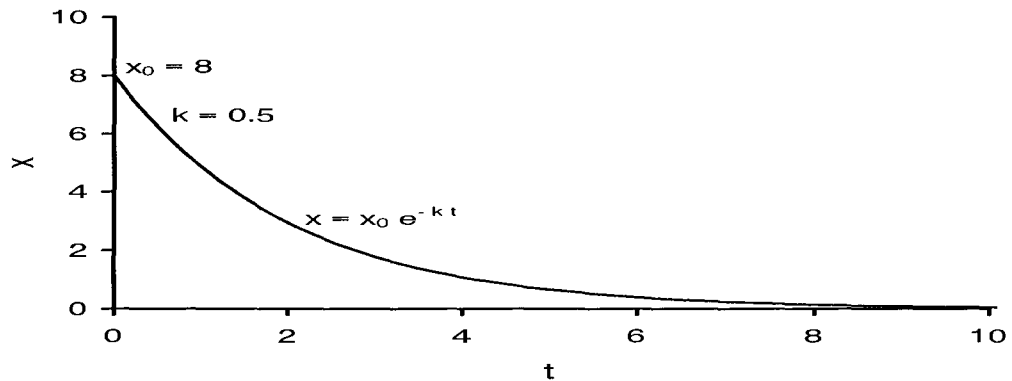
Dans les modèles multicompartimentaux, le volume de distribution correspond à la somme des volumes du compartiment central et du ou des compartiments périphériques.

- Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VDss) concerne, pendant une perfusion à débit constant, le volume total de distribution d'un médicament donné, au moment où les concentrations des compartiments central et périphériques sont équilibrées par rapport aux capacités d'élimination de l'organisme.
- Les clairances correspondent, d'une part à l'élimination du médicament par un compartiment ou par l'ensemble de l'organisme, d'autre part à la distribution du médicament entre les différents compartiments.

Les clairances sont des unités de débit : elles correspondent à un volume (de sang, de plasma, ou autre) totalement épuré de la substance considérée par unité de temps.

La clairance d'élimination peut souvent être assimilée à la somme des clairances hépatiques et rénales, qui dépendent elles-mêmes des capacités enzymatiques de ces organes mais aussi du débit cardiaque.

- La demi-vie d'un médicament est le temps au bout duquel la concentration plasmatique de ce produit est divisée par deux.



**Schéma 7 – Détermination de la demi-vie d'un médicament d'après SL SHAFER Principles of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic, 1996**

En fait ce délai est très variable en fonction de la durée d'administration du produit, car le médicament va s'accumuler dans certains compartiments, d'où la notion de demi-vie contextuelle. Il s'agit du temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du produit diminue de moitié à l'arrêt de la perfusion. Elle peut augmenter énormément au cours du temps pour certains anesthésiques ( fentanyl ou thiopental par exemple), ou rester stable (propofol), voire quasi constante (rémifentanyl). Cette demi-vie contextuelle influence considérablement le choix de tel ou tel anesthésique intraveineux à administrer en perfusion continue : on préférera les produits dont la demi-vie contextuelle ne varie pas ou peu en fonction du temps (Propofol ou Etomidate pour les hypnotiques, Sufentanyl, Alfentanyl ou Remifentanyl pour les morphiniques).

### **3-3 L'étape pharmacodynamique**

La pharmacodynamique permet de modéliser la relation entre une concentration mesurée, le plus souvent au niveau du plasma, et l'effet clinique obtenu.

#### **3-3-1 Les principes de l'activité pharmacologique d'un médicament**

La plupart des médicaments utilisés en anesthésie agissent en se fixant sur un récepteur situé sur la membrane, ou à l'intérieur de la cellule cible. Ces récepteurs ne sont pas encore tous clairement identifiés, mais les plus connus sont les suivants :

- Le récepteur GABA pour les benzodiazépines, et probablement les autres hypnotiques comme les barbituriques, l'étomidate, le propofol, les halogénés,
- Les morphiniques possèdent de multiples récepteurs dans le système nerveux central et périphérique,

- Les récepteurs à l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire pour les curares.

Cette fixation médicament-récepteur est une liaison faible et réversible, elle dépend de :

- L'affinité du récepteur pour le médicament
- La concentration du médicament dans le milieu intercellulaire : Plus cette concentration est élevée, plus il y aura de molécules de ce médicament fixées à leurs récepteurs, jusqu'à un plafond correspondant au nombre maximum de récepteurs présents sur la membrane cellulaire.
- L'existence de molécules pouvant entrer en compétition pour se fixer sur le même récepteur que le médicament.

La fixation du médicament sur son récepteur entraîne une cascade de réactions biochimiques à l'intérieur de la cellule, ce qui aboutit à l'effet pharmacologique. Cet effet peut être considéré ( dans les limites des doses habituellement utilisées en thérapeutique) comme proportionnel au nombre de récepteurs ayant fixé le médicament.

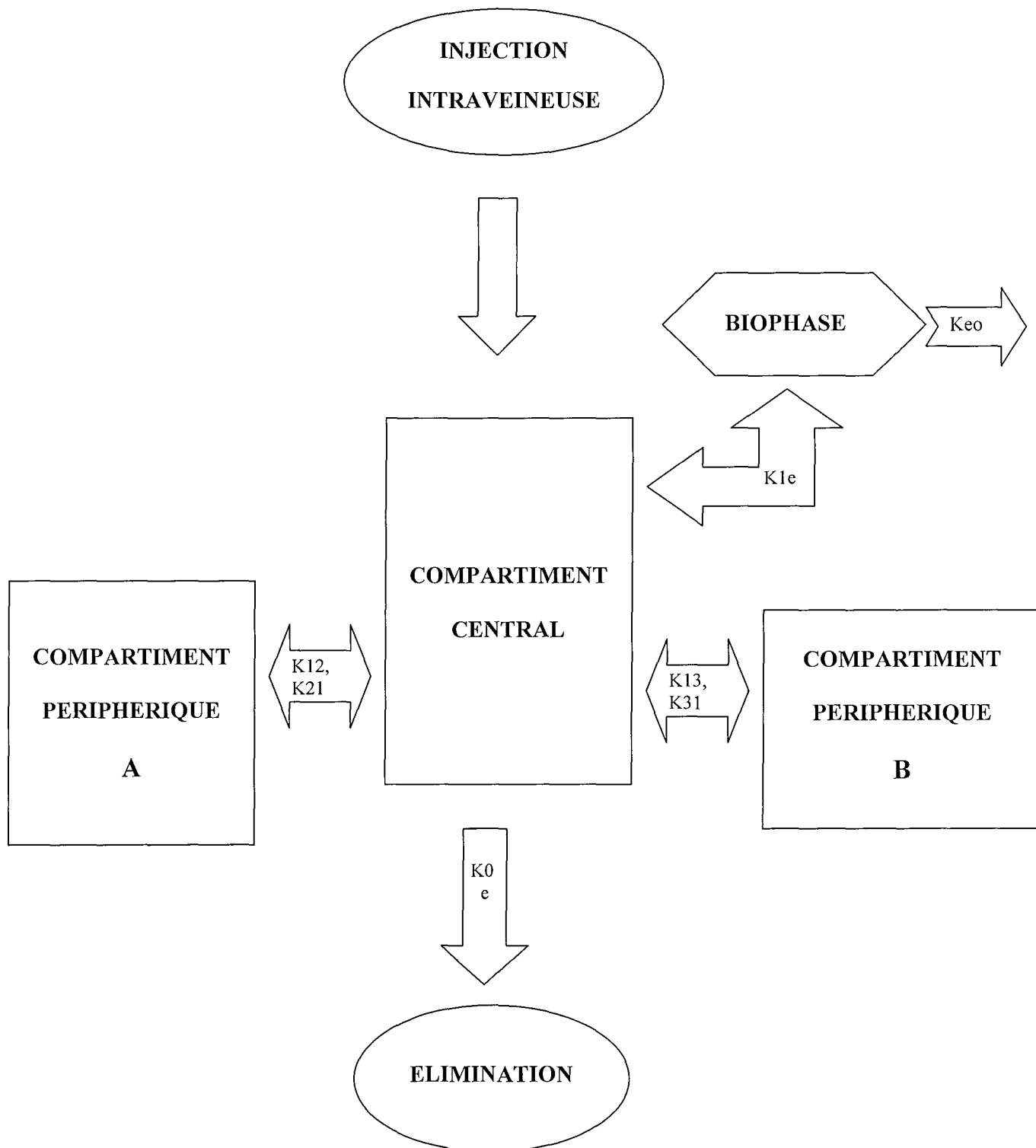
### **3-3-2 Le compartiment-effet**

Le compartiment-effet, également appelé biophase, peut être défini de façon virtuelle comme un nouveau compartiment de l'organisme, qui correspondrait au site d'action du médicament administré.

En fait, le site d'action d'un anesthésique n'est pas toujours parfaitement connu ou localisé. Il peut parfois être disséminé dans l'organisme, comme les récepteurs à l'acétylcholine ou comme les récepteurs des morphiniques. Mais nous pouvons le

symboliser par un compartiment-effet, de volume négligeable mais représentant la somme des lieux d'action du produit.





**Schéma 8 – Modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique, multicompartimental, comprenant le compartiment effet ou biophase**

Le passage de la molécule du compartiment central au compartiment-effet nécessite toujours un laps de temps. Ce délai, exprimé par les constantes de diffusion  $K_{1e}$  et  $K_{e0}$  sur le schéma 8, correspond à la diffusion à travers la paroi vasculaire, puis le milieu intercellulaire, puis la fixation sur un récepteur membranaire activant une cascade de réactions intracellulaires.

Ce laps de temps est mesurable : il s'agit du décalage entre le moment où la concentration plasmatique est maximale et le moment où l'effet clinique obtenu est également maximal. Ce délai est appelé hystérèse.

La concentration du médicament dans le compartiment central n'est pas mesurable : il est impossible de mesurer la concentration en curares dans le compartiment correspondant à la somme des jonctions neuromusculaires de l'organisme, et il est impensable de réaliser une biopsie cérébrale pour pouvoir y mesurer la concentration en propofol. Très souvent, le compartiment-effet n'est pas bien défini ou est diffus dans l'ensemble de l'organisme.

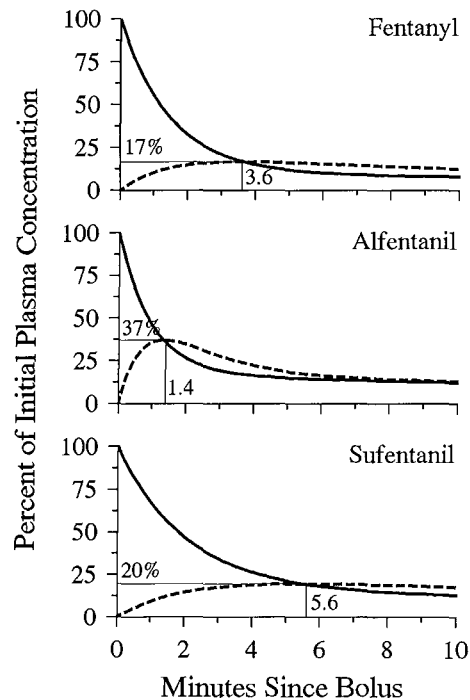
En revanche, il est possible d'utiliser dans ce cadre les données du modèle multi-compartimental : Lors d'une perfusion continue à débit constant, au bout d'un certain temps, les clairances d'élimination deviennent équivalentes à l'apport en médicament, les clairances de diffusion entre les compartiments s'équilibrent et les concentrations mesurées dans ces différents compartiments deviennent égales. La concentration d'un médicament au niveau de son compartiment-effet peut donc être assimilée, à l'état d'équilibre, à la concentration plasmatique mesurée<sup>35</sup>.

Ce modèle mathématique est totalement abstrait puisque la définition du compartiment-effet n'est que virtuelle. Mais son utilisation permet, au cours de

l'administration de la plupart des médicaments utilisés en anesthésie, de prévoir l'évolution d'un effet clinique en fonction du temps<sup>36</sup>.

### 3-3-3 La relation concentration/effet

La relation entre concentration mesurée, le plus souvent dans le plasma, et l'effet clinique obtenu, est plus ou moins facilement mesurable. Il s'agit d'abord de quantifier l'effet clinique, selon qu'il s'agisse d'une variable qualitative (mouvements à l'incision chirurgicale, toux à l'intubation), ou d'une variable quantitative (pourcentage de blocage neuro-musculaire, pression artérielle, spectre de l'électroencéphalogramme).



**Schéma 9 – Evolution de la concentration plasmatique et dans le site-effet ou biophase après injection intraveineuse unique de Fentanyl, Alfentanil et Sufentanil. D'après SL SHAFER, Principles of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic, 1996**

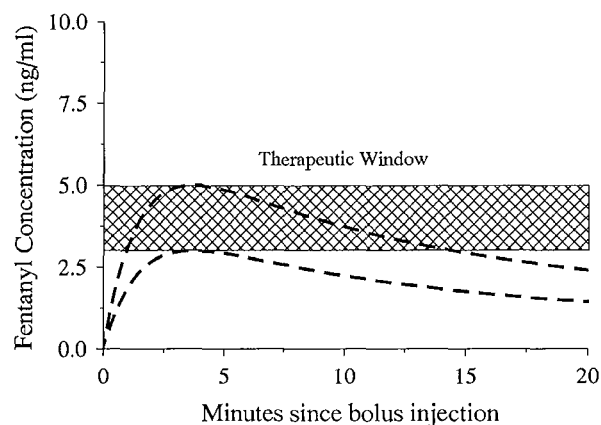
Le schéma précédant montre l'évolution des concentrations dans le plasma ( ligne continue) et dans le compartiment-effet (pointillés) de trois morphiniques utilisés en Anesthésie-Réanimation, après la réalisation d'un bolus intraveineux. Le délai entre pic plasmatique et effet clinique maximal (correspondant à un pic de la concentration dans le compartiment-effet) est appelé hystérèse et est variable en fonction du produit utilisé ( de 1,4 minutes pour l'Alfentanil à 5,6 minutes pour le Sufentanil).

Il se pose ensuite le problème de la variabilité interindividuelle : l'effet clinique désiré peut correspondre à une gamme plus ou moins étendue de concentrations plasmatiques. L'effet clinique doit alors être exprimé en termes de probabilité statistique de réponse ou de non-réponse.

L'EC50 correspond, par analogie avec la MAC des halogénés (concentration alvéolaire moyenne entraînant une absence de mouvements à l'incision chez 50% des patients), à la concentration en propofol où on observe une perte de conscience chez 50% des sujets.

Il est donc impossible, même avec les données de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique, de garantir à 100% un effet thérapeutique ou une absence d'effet toxique. Par contre, ces données nous permettent de nous situer dans une fenêtre thérapeutique où la probabilité d'effet positif est maximale, avec une probabilité d'effet négatif faible.

Secondairement, en fonction du résultat obtenu chez un patient donné, nous pouvons affiner l'effet obtenu par titration de la concentration souhaitée.



**Schéma 10 - Concentrations obtenues au niveau du site-effet après deux doses de Fentanyl administrées sous forme de bolus intraveineux. Ces concentrations évoluent dans une fenêtre d'efficacité thérapeutique située entre les zones d'inefficacité et de surdosage.**

### 3-4 Les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont souvent recherchées en anesthésie : les médecins anesthésistes-réanimateurs ont l'habitude d'utiliser conjointement, pour la potentialisation réciproque qu'ils entraînent, un hypnotique intraveineux ou halogéné et un morphinique, associés parfois à un curare ou à du protoxyde d'azote.

La plupart de ces drogues ont un effet synergique, permettant de diminuer les concentrations de l'une et de l'autre<sup>37</sup>. La quantification mathématique de cette synergie varie selon le type d'interaction. Il semble que cette potentialisation des effets pharmacologiques des médicaments se situe au niveau de l'étape pharmacocinétique, et non pharmacodynamique. En effet, la concentration plasmatique d'un produit ne varie

pas lors de l'addition d'un autre médicament<sup>38</sup>. L'effet clinique souhaité est obtenu avec des concentrations plus faibles de l'un et l'autre produit<sup>39 40 41</sup>.

### **3-5 L'intégration des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

Cette intégration permet de mettre en relation la dose administrée avec les concentrations obtenues au niveau plasmatique puis estimées au niveau du site-effet, puis entre ces concentrations et l'effet clinique obtenu.

Les données principales pour le clinicien sont les suivantes :

- A une concentration donnée correspond une probabilité d'effet clinique donnée.
- Il existe toujours un temps d'équilibration entre le plasma et le site-effet (hystérèse).
- L'anesthésie doit évoluer dans la zone de sécurité située entre le surdosage et le sous-dosage.

#### **3-5-1 Calcul d'une dose d'induction**

Le calcul d'une dose d'induction nécessite de prendre en compte :

- le volume de distribution du produit concerné au niveau du compartiment central.
- l'effet clinique souhaité, et correspondant à une concentration plasmatique donnée.
- dans un modèle monocompartimental, on observe:

$$\boxed{\text{Bolus} = C * V}$$

avec C : concentration plasmatique

et V : volume de distribution.

Il faut également se souvenir de l'existence d'un délai mis par le médicament pour gagner, à partir du compartiment central, le compartiment-effet. Il existera toujours un décalage (l'hystérèse) entre le moment où la concentration plasmatique atteint un niveau donné et l'effet clinique correspondant. Ce décalage peut être pris en compte par les programmes de perfusion assistée par ordinateur proposant un choix entre une concentration plasmatique ou une concentration dans la biophase.

### **3-5-2 Calcul d'une dose d'entretien**

Le calcul de la dose d'entretien, administrée au mieux en perfusion continue à débit variable, a pour but de maintenir une concentration stable dans le compartiment central ou dans le compartiment-effet. La finalité de ce type d'administration est de rester dans la fenêtre thérapeutique correspondant à l'effet clinique désiré, et où la probabilité d'accident de sur ou de sous-dosage est très faible.

Le débit administré doit uniquement compenser les « fuites » hors du compartiment concerné, lesquelles fuites correspondent à la clairance globale, clairance d'élimination et clairance de distribution, de ce produit<sup>42</sup>.

Cependant, cette compensation est variable dans le temps, car, au fur et à mesure que le produit diffuse vers les compartiments périphériques et que l'on approche de l'état d'équilibre, la clairance de distribution diminue et le débit nécessaire au maintien d'une concentration plasmatique stable peut diminuer.

L'ensemble de la relation dose-effet peut être modélisée en équations, relativement complexes mais intégrables dans un programme de perfusion assistée par ordinateur, où interviennent volumes, clairances et constantes d'équilibration des différents compartiments de l'organisme, y compris le compartiment-effet ou biophase.

### **3-5-3 Le problème des variations interindividuelles**

De nombreuses variations interindividuelles influencent les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments administrés en anesthésie. Elles sont liées à des causes physiologiques ( âges extrêmes, grossesse, modifications innées ou acquises de l'affinité des récepteurs cellulaires ou des capacités enzymatiques... ), ou pathologiques ( obésité, insuffisance hépatique ou rénale... ).

On observe ainsi des modifications:

- Du volume de distribution,
- Des clairances de distribution ou d'élimination,
- De l'affinité du récepteur pour le médicament,
- De la réponse cellulaire au médicament.

Cela entraîne une modification de la relation entre la concentration plasmatique, la concentration au site-effet, et l'effet clinique.

De même, un produit n'est presque jamais utilisé seul en anesthésie et des interactions médicamenteuses, constantes, le plus souvent recherchées mais difficilement quantifiables actuellement, peuvent encore accentuer cette variabilité interindividuelle.



En pratique clinique, la connaissance de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique impose, une fois de plus, la titration progressive des produits administrés, en fonction du terrain du patient, en comparant l'effet observé à l'effet souhaité lors d'une première dose de titration.

**3-6 L'intérêt pratique des connaissances en pharmacocinétique et pharmacodynamique est la mise au point de programmes de perfusion assistée par ordinateur.**

Les connaissances de plus en plus approfondies dans les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la plupart des médicaments utilisés en anesthésie, conjointement aux progrès et à la large diffusion de l'informatique médicale, ont permis la conception de plusieurs logiciels de perfusion d'anesthésiques intraveineux. Cette technique a été appelée anesthésie intraveineuse à objectif de concentration ou AIVOC.

Ces logiciels permettent d'obtenir et de maintenir une concentration souhaitée au niveau du compartiment central ou du compartiment-effet, cette concentration correspondant à un effet clinique précis. Leurs marges d'erreur sont compatibles avec la pratique quotidienne de l'anesthésie et comparables à celles que l'on mesure quotidiennement sur les analyseurs de gaz inhalés ( de l'ordre de 30 à 40%).

Ils concernent la plupart des médicaments administrés en anesthésie :

- Hypnotiques ( propofol essentiellement, mais aussi kétamine, thiopental et midazolam).
- Morphinomimétiques ( fentanyl, sufentanil, alfentanil et rémifentanil).
- Myorelaxants.

On peut de plus diviser ces logiciels de perfusion en deux catégories :

- La majorité d'entre eux nécessitent l'association d'un ordinateur classique de type PC ou MAC , portable ou non, relié par l'intermédiaire d'une interface de type RS232 à un pousse-seringue électrique de conception récente. Ce système, encombrant et d'utilisation relativement complexe, a l'avantage de laisser à l'anesthésiste le choix de nombreux produits et de plusieurs types de programmes. Certains logiciels laissent même au praticien la possibilité de cibler une concentration au niveau du compartiment central ou au niveau du compartiment-effet.
- Plus récemment a été conçu un matériel intégrant un logiciel et un pousse-seringue, permettant la perfusion d'un seul produit (le propofol), en ciblant toujours le compartiment plasmatique. Ce logiciel, intégré directement dans le pousse-seringue électrique, est plus limité dans ses possibilités mais très peu encombrant. Son utilisation est simple et comparable à celle d'un vaporisateur d'halogénés avec analyseur de gaz.

## **IV. PRATIQUE DE L'AIVOC**

## **4-1 Les bases informatiques de l'AIVOC.**

Un système d'anesthésie contrôlée par ordinateur respecte les règles de fonctionnement communes à tout système informatique<sup>4344</sup>:

- Contrôle d'une variable résultante (« OUTPUT »), comme la concentration estimée au niveau des compartiments plasmatique ou effet, la pression artérielle, le degré de bloc neuromusculaire, l'indice bispectral de l'électroencéphalogramme, etc...
- Par le biais d'une variable entrante (« INPUT ») qui permet à l'ordinateur de relier l'effet à la cause.

Les buts de ce système de contrôle sont les suivants :

- Maintenir la variable résultante dans des limites définies, soit fixées d'avance, soit adaptées aux variations de l'environnement.
- Minimiser les variations de cette variable pour obtenir une stabilité satisfaisante.

Le contrôle informatique peut être de deux types :

- Système en boucle ouverte :

Il concerne les systèmes actuels d'anesthésie à objectif de concentration.

Le programme se base sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un produit, provenant d'études préalables. L'adaptation entre concentration ciblée et effet mesuré est toujours nécessaire du fait des importantes variations interindividuelles ainsi que

des différents temps opératoires, mais ce rétrocontrôle ne peut être réalisé que par le praticien.

➤ Système en boucle fermée :

Le programme informatique réalise lui-même le rétrocontrôle.

Ce système est valable uniquement quand la variable utilisée pour le rétrocontrôle est facilement mesurable et de façon continue. En anesthésie, les systèmes en boucle fermée (ou plutôt semi-fermée car il existe toujours un contrôle du praticien) sont encore très limités : il n'existe aucun paramètre simple mesurable en rapport avec la profondeur de l'anesthésie, et le praticien se heurte quotidiennement aux problèmes des nombreuses interactions médicamenteuses, aux événements intercurrents d'origine chirurgicale, sans compter les interférences électromagnétiques.

Ces systèmes en boucle fermée concernent essentiellement l'administration de curares sous contrôle informatique d'un moniteur de curarisation<sup>45</sup>. Les paramètres hémodynamiques tels que fréquence cardiaque ou pression artérielle ont été initialement utilisés pour le contrôle de l'anesthésie générale intraveineuse ou par inhalation, mais ils ont été abandonnés car ils ne sont que des reflets indirects de la profondeur de l'anesthésie, et leurs variations sont d'interprétation difficile dans certaines situations (bradycardie vagale, hémorragie aiguë, traitements antihypertenseurs associés...). L'utilisation de l'index bispectral de l'électroencéphalogramme semble être une voie de recherche pour l'administration des hypnotiques, sous réserve de possibilité de détection des signaux parasites et d'une alarme de désadaptation du capteur.

Les problèmes rencontrés pour la mise au point d'un système d'anesthésie assistée par ordinateur en boucle fermée ont été résumés par Schüttler <sup>46</sup>:

- Choix du paramètre de référence : sera-t-il unique, comme dans les systèmes actuels, ou idéalement multiple, comme pour le contrôle clinique de toute anesthésie ? Doit-il dépendre uniquement du produit administré (comme le degré de bloc neuro-musculaire avec les curares), ou de plusieurs covariables (comme la pression artérielle, la fréquence cardiaque, etc...) ?
- Amélioration de la qualité des capteurs chargés de recueillir l'information, ainsi que de détecter et d'éliminer les artefacts.

La validation d'un système de contrôle informatique se fera par la vérification de la précision des valeurs prédites par rapport aux valeurs mesurées, de la stabilité dans le temps des valeurs obtenues, et de la rapidité des variations demandées desdites valeurs.

## **4-2 Présentation de quelques logiciels de perfusion**

### **4-2-1 La calculatrice de poche**

En 1990, Maitre et Shafer proposaient des algorithmes et des schémas de perfusion pouvant être programmés dans une calculatrice de poche de type Hewlett-Packard<sup>47</sup>. Ils permettent la prédiction des concentrations en alfentanil, thiopental, kétamine, étomidate et midazolam, en fonction de leur rythme d'administration. L'erreur moyenne mesurée entre la concentration plasmatique souhaitée et la concentration mesurée est de 25%.

#### **4-2-2 TIAC : Titration of Intravenous Agents by Computer**

Ce logiciel a été mis au point par Janssen Scientific Instruments, du laboratoire Janssen en Belgique. Il fonctionne avec un ordinateur de type Hewlett-Packard 86.

Le programme a été testé et jugé satisfaisant par Ausems avec de l'Alfentanil à partir de 1985, sur 35 patientes adressées pour chirurgie abdominale ou gynécologique. Les schémas de perfusion sont issus de la méthode BET.

#### **4-2-3 CACI : Computer-Assisted Continuous Infusion**

Ce logiciel écrit en Pascal a été mis au point par la IMED Corporation (San Diego, California), et a été utilisé sur un Apple II plus par Alvis à partir de 1985.

#### **4-2-4 CATIA : Computer-Assisted Titration of Intravenous Anesthesia**

Il s'agit d'un logiciel de perfusion à objectif de concentration mis au point et utilisé par Schwilden, Schüttler et Stoeckel en 1983<sup>48</sup>.

#### **4-2-5 CINA (Compose Infusion sheets for IV Anesthetic drugs)**

Il s'agit d'un programme de perfusion intraveineuse qui fonctionne sur la base de données Lotus 1-2-3, pour des ordinateurs de type PC. Il a été mis au point par Luc Barvais et son équipe en 1991<sup>49</sup>. Il peut piloter un pousse-seringue électrique pour la plupart des anesthésiques intraveineux: alfentanil, fentanyl, sufentanil, propofol, étomidate, thiopental, kétamine, pancuronium, atracurum, vecuronium, mais aussi pour la lidocaïne, les amines vasoactives, des dérivés nitrés, des inhibiteurs calciques, et la théophylline. La concentration ciblée est plasmatique. L'erreur moyenne entre la concentration estimée et la concentration obtenue réellement ne semble pas avoir été évaluée.

#### **4-2-6 Le logiciel STANPUMP**

Ce logiciel a été mis au point par le Dr SHAFER à la fin des années 80. Disponible gratuitement sur simple demande, il est écrit en DOS, compatible PC et MAC et permet l'utilisation de très nombreux anesthésiques intraveineux selon plusieurs modèles pharmacocinétiques. Il propose également au praticien la possibilité de choisir une cible plasmatique ou une cible de la biophase.

De nombreuses études ont été publiées sur l'utilisation de ce logiciel<sup>50</sup>. Les erreurs moyennes observées ont été très acceptables (de l'ordre de 20 à 30 % selon les produits et les modèles pharmacocinétiques choisis).

#### **4-2-7 Le logiciel Diprifusor**

Seul système dont tous les éléments sont intégrés dans un pousse-seringue électrique, et développé par ZenecaPharma, le logiciel Diprifusor\* est un logiciel spécifique au propofol et adapté à l'adulte<sup>51</sup>. Il est intégré sous licence dans trois modèles de pousse-seringue: Fresenius-Vial \*, Graseby\*, Alaris\*<sup>52</sup>. Le modèle pharmacocinétique utilisé est celui de Gepts, adapté au poids par Marsh<sup>53</sup>. Il cible la concentration plasmatique, et certains modèles permettent le calcul de la concentration au site-effet, même si la concentration ciblée est toujours la concentration plasmatique<sup>54</sup>.

Ce logiciel ne peut fonctionner qu'avec des seringues préremplies de propofol, conçues par ZenecaPharma, grâce à une étiquette électronique qui est lue par l'appareil. De plus, afin d'éviter une réutilisation accidentelle de ce type de seringue, cette étiquette électronique est automatiquement effacée par le pousse-seringue en fin de perfusion<sup>55</sup>.



La facilité d'utilisation de ce logiciel intégré dans un pousse-seringue électrique explique la diffusion importante de cette méthode d'anesthésie, y compris pour des anesthésistes non familiarisés à l'AIVOC<sup>56 57</sup>.

Ce logiciel de perfusion est à ce jour le seul à posséder le marquage CE, et donc à pouvoir être utilisé par les médecins anesthésistes hors recherche biomédicale<sup>58</sup>. Il sera probablement suivi dans les années à venir par le développement et la commercialisation d'autres logiciels de perfusion assistée par ordinateur, notamment en ce qui concerne les morphinomimétiques<sup>59</sup>.

### **4-3 Les avantages de l'AIVOC**

Ils ont été mis en évidence par Ausems qui a comparé en 1988 une anesthésie intraveineuse assistée par ordinateur pour l'Alfentanil à des injections intraveineuses discontinues : maintien d'un état anesthésique stable (meilleure stabilité hémodynamique notamment), réveil plus rapide (moins de dépressions respiratoires nécessitant l'utilisation de la Naloxone). Ces effets bénéfiques peuvent être reliés à une moindre consommation en morphinique. Il ajoute également que le logiciel de perfusion utilisé (TIAC, voir chapitre précédent) permet d'arriver très rapidement à une concentration plasmatique stable et efficace, ou de la modifier très rapidement, et donc de s'adapter aux variations des stimuli chirurgicaux.

## **4-4 Utilisation de l'AIVOC en fonction du type de chirurgie**

### **4-4-1 Chirurgie abdominale sus et sous-mésocolique, chirurgie gynécologique**

Ce type de chirurgie a servi de premières bases à l'AIVOC et a permis de mesurer les concentrations plasmatiques nécessaires à une stabilité hypnotique et hémodynamique au cours des différents temps opératoires, que ce soit avec le propofol<sup>60</sup> ou avec les morphiniques<sup>61</sup>.

L'utilisation de l'AIVOC offre les avantages suivants:

- Meilleure stabilité hémodynamique,
- Incidence moindre des mouvements liés à un début de réveil peropératoire,
- Réveil plus rapide, et diminution d'utilisation d'antagonistes pour les morphiniques.

De plus, l'AIVOC permet de profiter au maximum des effets du propofol sur la prévention des nausées et vomissements postopératoires, tout en en minimisant les effets hémodynamiques.

### **4-4-2 Chirurgie cardiaque**

Dès 1985, une étude réalisée par Alvis<sup>62</sup> montre une meilleure stabilité hémodynamique en cas d'utilisation d'une anesthésie intraveineuse au Fentanyl assistée par ordinateur, par rapport à une administration par injections intraveineuses discontinues. On remarque que cette stabilité hémodynamique est encore meilleure si on

fait varier les concentrations cibles de Fentanyl en fonction des différents temps opératoires.

La pratique de l'AIVOC en chirurgie cardiaque a permis de remettre en cause la pratique de l'anesthésie analgésique : une étude multicentrique réalisée sur 2 groupes de 165 et 164 patients a comparé l'administration de propofol associé à un morphinique, le sufentanil, à une anesthésie classique de type morphinique et benzodiazépine . Malgré la survenue en peropératoire d'hypotensions artérielles plus fréquentes, nécessitant un plus grand remplissage vasculaire et l'utilisation plus importante de drogues vasoactives, il n'a pas été observé de différences significatives quand à la survenue d'épisodes d'ischémie myocardique<sup>63</sup> .

Cependant l'utilisation de l'AIVOC en chirurgie cardiaque est limitée par les modifications des volumes de distribution et des clairances au cours de la circulation extra-corporelle<sup>64</sup> . Mais ces variations ne semblent pas avoir de conséquences cliniques importantes, étant donné le très grand volume de distribution du propofol.

#### **4-4-3 Neurochirurgie:**

L'anesthésie à objectif de concentration, notamment avec le propofol, permet, dès l'induction et tout au long de l'intervention, d'obtenir la stabilité hémodynamique nécessaire au contrôle de la pression de perfusion cérébrale.

Cette technique d'anesthésie s'adapte également très bien aux impératifs des méthodes de neurochirurgie stéréotaxique<sup>65</sup> .

Le propofol semble doté de propriétés anticonvulsivantes, mais qui sont encore discutées. Contrairement au methohexital et aux morphiniques, il n'entraîne pas de "faux spikes" sur l'Electroencéphalogramme dont l'interprétation reste possible tout au

long de la procédure. Ce produit semble donc indiqué tant pour l'anesthésie que pour la sédation en réanimation neurochirurgicale<sup>66</sup>.

L'obtention d'un réveil rapide autorise un examen neurologique précoce en postopératoire<sup>67</sup>.

#### **4-4-4 Chirurgie ophtalmologique:**

L'utilisation du propofol en mode AIVOC permet, lors de l'intubation trachéale, de diminuer la fréquence des épisodes de toux qui entraînent un pic de pression intra-oculaire. Cette technique permet aussi un réveil rapide, ce qui est intéressant dans ce type de chirurgie de courte durée.

De plus, l'incidence des nausées et des vomissements est diminuée par l'utilisation du propofol<sup>68 69</sup>.

#### **4-4-5 Chirurgie ambulatoire :**

La perfusion contrôlée par ordinateur de molécules à demi-vie contextuelle courte comme le propofol, l'alfentanil et le rémifentanil permettent de s'adapter aux contraintes de l'anesthésie ambulatoire<sup>70</sup>. Ils permettent au patient de retrouver rapidement les capacités nécessaires à son retour à domicile, avec une très faible incidence des nausées et vomissements dans la période postopératoire.

Cependant, l'utilisation du propofol peut être concurrencée par l'utilisation des nouveaux agents anesthésiques halogénés, comme le sévoflurane et surtout le desflurane, qui reste intéressante dans ce type de chirurgie<sup>71 72</sup>.

#### **4-4-6 Actes nécessitant le maintien de la ventilation spontanée :**

L'intérêt de l'anesthésie à objectif de concentration a également été démontré dans les situations parfois délicates où le maintien de la ventilation spontanée est vital pour le patient, par exemple dans la gestion d'une intervention pour fistule bronchopleurale où la ventilation contrôlée majore le pneumothorax<sup>73</sup>.

Dans les situations dans lesquelles on souhaite maintenir la ventilation spontanée du patient, la cible d'hypnotique visée sera titrée à un niveau légèrement inférieur à celui que l'on rechercherait en ventilation assistée, et on évitera d'administrer des morphiniques en quantités trop importantes<sup>74</sup>.

#### **4-4-7 Sédation en anesthésie**

L'anesthésie à objectif de concentration est maintenant couramment utilisée, pour l'anesthésie ou la sédation pour examens endoscopiques, lithotripsie extracorporelle<sup>75</sup>, sédation associée à une anesthésie locorégionale<sup>76</sup>.

Le produit utilisé en mode AIVOC est alors soit le propofol, si on souhaite jouer sur le versant de la sédation, soit un morphinique de délai et de durée d'action rapides comme l'alfentanil, si on préfère jouer sur la profondeur de l'analgésie.

#### **4-4-8 Sédation en réanimation**

Malgré une augmentation notable de la demi-vie contextuelle du propofol au cours de perfusions de très longue durée (72 heures et plus), son utilisation en AIVOC reste possible et permet d'obtenir un réveil plus rapide et une extubation plus précoce que les sédations couramment utilisées<sup>77</sup>.

Malgré un prix d'achat du propofol élevé, le coût global de cette technique de sédation reste comparable à celui d'une sédation par midazolam si on tient compte du coût en consommables et du temps passé par le personnel auprès du patient<sup>78</sup>.

#### **4-4-9 Analgésie postopératoire à objectif de concentration**

L'AIVOC a été utilisée, avec l'alfentanil, pour l'analgésie postopératoire dans les secteurs de réanimation chirurgicale ou de soins intensifs. Il s'agissait soit de systèmes de type PCA (Patient Controlled Analgésia), en remplacement de la morphine classiquement utilisée dans cette indication, soit de perfusions contrôlées par les infirmières du service<sup>79 80</sup>. La concentration ciblée en alfentanil était, pour l'analgésie postopératoire en chirurgie aortique majeure, de 35 à 150 ng/ml, et pouvait être modifiée par paliers de 5 ng/ml. Ce mode d'administration entraînerait une bonne analgésie postopératoire, sans dépression respiratoire importante, mais reste très peu utilisé. Des études complémentaires semblent nécessaires.

#### **4-4-10 Terrains particuliers : obèse, âges extrêmes**

Chez l'enfant, de nombreux logiciels de perfusion assistée par ordinateur ont été adaptés au jeune âge des patients. Outre les modifications pharmacocinétiques liées à la modification des volumes des différents compartiments et des clairances<sup>81 82</sup>, on observe une augmentation importante des concentrations requises pour un effet donné. Par exemple, pour l'entretien de l'anesthésie, en complément du protoxyde d'azote et d'une anesthésie locorégionale, des concentrations de propofol allant jusque 14 µg/ml ont été nécessaires<sup>83</sup>. Si on respecte cette augmentation de concentration cible, la qualité de l'anesthésie obtenue grâce au propofol en mode AIVOC chez l'enfant est identique à

celle, plus classique, d'une anesthésie par inhalation<sup>84</sup>, que ce soit sur le plan de la tolérance hémodynamique ou du réveil.

Un modèle à trois compartiments a été validé pour la pratique de l'AIVOC avec l'alfentanil chez l'enfant<sup>85</sup>. Malheureusement ce modèle a été mis au point pour des interventions de chirurgie cardiaque lourde et les paramètres pharmacocinétiques et dynamiques de ce morphinique pourraient être influencés par la circulation extracorporelle.

Par contre, pour ce qui est de l'usage des curares, les modifications des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'entraînent pas de modification notable de leurs modalités d'administration, notamment en ce qui concerne l'atracurium<sup>86</sup>.

Chez le grand vieillard, on n'a pas observé pas de modification des paramètres pharmacodynamiques du thiopental; par contre, il existe de fortes modifications pharmacocinétiques, consistant essentiellement en une forte modification des clairances, de l'ordre de 30% entre 30 et 80 ans<sup>87</sup>. Cette baisse des clairances, notamment des clairances de distribution entre les divers compartiments, explique l'augmentation de l'effet du thiopental pour des posologies assez basses, mais ne justifie pas à lui seul un abaissement des concentrations cibles d'anesthésiques<sup>88</sup>. Il faut donc, soit adapter les logiciels de perfusion assistée par ordinateur à cette évolution liée à l'âge, soit titrer les concentrations cibles afin d'arriver à une concentration efficace et dénuée d'effets secondaires.

Chez les patients présentant une obésité morbide, la variation de la distribution du propofol a pu être déterminée<sup>89</sup>: il n'existe pas de variation du volume initial de distribution; secondairement, le volume de distribution à l'état d'équilibre, ainsi que les clairances, augmente proportionnellement au niveau de surcharge pondérale. La demi-

vie d'élimination du propofol n'est donc pas modifiée chez le patient obèse. Pour l'induction de l'anesthésie, on recommande de se référer à la masse "maigre" du patient, c'est à dire à son poids idéal théorique<sup>90</sup>.



## **4-5 Limites d'utilisation de l'AIVOC**

### **4-5-1 La fiabilité de l'AIVOC**

Dès 1985, Ausems a testé un logiciel de perfusion assistée par ordinateur pour l'Alfentanil et compare les taux plasmatiques mesurés aux taux estimés : il retrouvait une erreur moyenne de 22,2 à 32,5 %<sup>91</sup>.

Cette erreur dépend du type du modèle pharmacocinétique choisi. Raemer<sup>92</sup>, en comparant, en 1990, deux modèles pharmacocinétiques de perfusion à objectif de concentration pour l'Alfentanil : celui de Scott<sup>93</sup> et celui de Maitre<sup>94 95</sup>., a pu montrer que l'erreur moyenne était de 17% pour le modèle de Scott, et de 53% pour celui de Maitre.

Le logiciel STANPUMP utilisé au CHRU de Nancy a lui été testé de nombreuses fois. Hung en 1992 trouvait une erreur moyenne de 18,5 %<sup>96</sup>. Ce même logiciel, testé à l'hôpital Mondor au cours d'interventions de chirurgie orthopédique, retrouvait une erreur moyenne de 6%<sup>97</sup>.

Pour une estimation objective des chiffres qui vont suivre, il faut rappeler que l'erreur moyenne des analyseurs d'halogénés est de 30 à 40 %.



**Table 1 – Biais de différents logiciels de perfusion assistée par ordinateur**

Equipe Année	Logiciel	Produit	Biais (erreur moyenne)
Crankshaw <sup>98</sup> et al 1993	Plasma Dug Efflux	Alfentanil	3-10%
Benmalek et al <sup>99</sup> 1995	Stanpump	propofol	6 +/-10%
Swinhoe et al <sup>100</sup> 1998	Diprifusor	propofol	14-24%
Ausems et al 1985	TIAC	alfentanil	22-32%

#### 4-5-2 L'ergonomie des systèmes ordinateur/pousse-seringue électrique

L'encombrement du bloc opératoire, la multiplication des câbles électriques sont une entrave au développement de cette technique<sup>101</sup>. Le câble port série peut être sensible aux décharges électromagnétiques liées au bistouri électrique. L'utilisation de débits très élevés et consommateurs de grandes quantités d'énergie rend impossible l'utilisation du pousse-seringue électrique sur un mode batterie seul ou trop longtemps.

De plus, les logiciels proposant plusieurs modèles pharmacocinétiques sur plusieurs produits (comme le logiciel STANPUMP) ont un délai de mise en route augmenté du fait des nombreuses alternatives proposées au praticien. Ces inconvénients sont en fait la contrepartie des extraordinaires possibilités de ces logiciels qui resteront essentiellement des outils de recherche et d'enseignement.

Par contre, l'apparition récente du système DIPRIFUSOR, proposant uniquement l'utilisation du Propofol selon le modèle de Marsh en ciblant le compartiment plasmatique, a rendu la pratique de l'AIVOC aussi simple que l'utilisation d'un pousse-seringue électrique conventionnel, et a été "adopté" très facilement par les anesthésistes même novices en matière d'AIVOC<sup>102</sup>.

### 4-5-3 Les interactions médicamenteuses

Une anesthésie générale s'obtient en général par l'administration de plusieurs types de médicaments: hypnotiques, morphiniques, benzodiazépines, parfois curares. Il faut également tenir compte de l'éventuelle administration de protoxyde d'azote.

Malgré les spécificités d'action des agents anesthésiques d'un même groupe, les interactions médicamenteuses retrouvées en anesthésiologie sont presque toujours des potentialisations<sup>103</sup>. Elles surviennent soit entre agents anesthésiques d'un même groupe (par exemple entre propofol et kétamine<sup>104</sup>), soit entre agents de modes d'action différents (par exemple entre morphiniques et hypnotiques). Même si cette potentialisation n'est pas à ce jour totalement quantifiée<sup>105</sup>, elle impose au médecin anesthésiste de diminuer les concentrations cibles des deux produits utilisés, sans quoi il risque de provoquer un surdosage relatif compromettant l'état hémodynamique du patient<sup>106</sup>.

Vuyk a quantifié l'interaction entre propofol et alfentanil, soit lors de l'entretien de l'anesthésie<sup>107</sup>, soit lors de l'induction<sup>108</sup>. Dans ces deux situations, la concentration plasmatique de chaque anesthésique, nécessaire à une stabilité hémodynamique au cours des différents temps des interventions, a varié dans des proportions de 1 à 10 en fonction des concentrations plasmatiques de l'autre médicament!

Schüttler a réalisé une anesthésie intraveineuse totale assistée par ordinateur utilisant à la fois le Propofol (cible plasmatique) et l'Alfentanil chez 20 patients âgés de 18 à 52 ans devant bénéficier d'une intervention de chirurgie générale<sup>109</sup>. L'anesthésie s'est caractérisée par une induction rapide et douce, une intubation oro-trachéale facile et sans manifestations hémodynamiques. L'entretien de l'anesthésie s'est déroulé sans particularité. Le réveil a été rapide et l'utilisation de la Naloxone n'a pas été nécessaire.

Des prélèvements sanguins réalisés à intervalles réguliers ont montré une corrélation satisfaisante (entre 10 et 20 %) entre les concentrations prédites par l'ordinateur et les concentrations mesurées.

Smith a mesuré l'interaction entre propofol et fentanyl: pour un stimulus identique, l'adjonction de fentanyl à une concentration de 0,63 ng/ml permet une diminution moyenne de la concentration en propofol de 50%; puis de 63% à une concentration de 1ng/ml et de 89% à une concentration de 3 ng/ml!<sup>110</sup>

L'existence d'une prémédication dans les heures précédant l'anesthésie doit être considérée comme une interaction médicamenteuse, qui sera responsable d'une potentialisation des anesthésiques utilisés<sup>111</sup>. La prémédication par une benzodiazépine permettrait d'obtenir dans certains la même profondeur d'anesthésie à une concentration cible moins élevée<sup>112</sup>.

## **4-6 Les moyens techniques nécessaires**

### **4-6-1 Le logiciel de perfusion assistée par ordinateur**

Ce logiciel peut appartenir soit à un système à éléments séparés (un ordinateur classique est relié au système de perfusion par un câble de connexion), soit à un système à éléments intégrés (l'ordinateur et le câble de connexion ont été inclus dans l'appareil de perfusion).

Le logiciel peut se décomposer en trois sous-unités distinctes<sup>113</sup>:

- module de calcul et de simulation pharmacocinétique : il détermine le débit nécessaire pour atteindre la concentration prescrite, selon des paramètres dépendant à la fois du produit administré et du patient. Ce

calcul est répété à fréquence régulière ( le plus souvent toutes les 10 secondes).

- module de communication avec le pousse-seringue : il a d'abord un rôle de transfert de l'information, en transformant le débit souhaité en un ordre compréhensible par le système de perfusion. Mais il sert de sécurité, en envoyant à intervalles réguliers un message qui contrôle que la communication est toujours active, et en recevant les données retournées par le pousse-seringue. En cas de non ou de mauvaise communication, ou d'inadéquation entre le débit perfusé et le débit souhaité, la perfusion est automatiquement arrêtée.
- module d'interface avec l'utilisateur : il permet l'entrée des données du patient (âge, poids, taille, sexe), le choix du produit administré et de la cible. Il affiche les alarmes et propose éventuellement un choix au praticien. Une sauvegarde automatique des données de la perfusion semble souhaitable, de même qu'un tracé des courbes de concentration au cours du temps.

#### **4-6-2 L'appareil de perfusion**

Il s'agit le plus souvent d'un pousse-seringue électrique, dont les caractéristiques particulières le rendent apte à l'anesthésie intraveineuse<sup>114</sup>:

- Les débits de perfusion doivent varier de 1ml/h à 1200 ml/h maximum, sans fluctuations.
- l'alimentation électrique doit être continue, et mixte, par secteur et batterie. L'autonomie des batteries est insuffisante pour les débits élevés

(15 minutes à 1200 ml/h), et n'a d'intérêt qu'en cas d'interruption du courant secteur au bloc opératoire.

- le positionnement correct de la seringue doit être contrôlé.
- une alarme de fin de perfusion, basée non sur la pression ( qui peut mettre un temps important à augmenter à faible débit), mais sur la distance restant à parcourir par le piston.
- une alarme de pression, chargée de détecter une occlusion ou un débranchement de la perfusion.
- une protection contre les interférences électromagnétiques, bien entendu indispensable au bloc opératoire.

Plusieurs pousse-seringues électriques répondent à ces critères; au cours de notre expérience personnelle, nous avons essentiellement utilisé la B-D PILOTE Anesthésie (Frésenius-Vial), et la GRASEBY 3400 (Graseby medical).

#### **4-6-3 La perfusion du patient**

Des règles simples sont à respecter pour éviter des erreurs d'administration<sup>115</sup>:

- une voie veineuse périphérique de bon calibre: au minimum 18 gauge.
- fixation de la voie veineuse.
- débit régulier de la perfusion d'entretien.
- site d'injection situé le plus près possible du patient, pour éviter un « effet espace mort tubulaire ».
- dispositif anti-reflux en amont du site d'injection.

- et bien sûr une asepsie stricte, comme pour toute administration intraveineuse et plus particulièrement avec le Propofol.
- une alarme de pression du pousse-seringue électrique permettra de détecter une occlusion ou un débranchement de la perfusion.

#### **4-6-4 Les aspects réglementaires**

##### Les produits administrés:

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un produit en décrit notamment les indications, les modes d'administration et les posologies. Jusqu'à présent seules sont indiquées les doses en mg/kg ou en mg/kg/h, sauf pour le Propofol ( DIPRIVAN ) qui a très récemment reçu une AMM pour les anesthésies basées sur les concentrations plasmatiques chez l'adulte. Dans tous les autres cas, l'utilisation d'un anesthésique intraveineux en perfusion à objectif de concentration consiste en une prescription hors AMM, sous la responsabilité du médecin qui le prescrit. En pratique l'utilisation de l'AIVOC, en dehors du Diprifusor, reste limitée sur le plan légal aux protocoles de recherche biomédicale. Cependant, le Diprifusor\* est une innovation thérapeutique qui nécessite une formation précise des médecins anesthésistes. Des séminaires de formations à l'AIVOC ont été organisés depuis début 1998 dans cinq centres hospitalo-universitaires, notamment à Paris, Marseille et Nancy. Cette formation est fortement recommandée afin de permettre l'utilisation du logiciel Diprifusor\* de façon courante et dans les meilleures conditions de pharmaco et matério-vigilance<sup>116</sup>.

##### Les appareils médicaux:

Depuis le 14 juin 1998, l'utilisation de dispositifs médicaux est soumise à la réglementation européenne (marquage CE) : seuls les appareils de perfusion, et par extension les systèmes à éléments intégrés, seront utilisables, en dehors d'essais cliniques ayant reçu l'accord du CCPPRB.

Avant le 14 juin 1998, les systèmes d'AIVOC à éléments séparés pouvaient être utilisés sous la responsabilité des médecins qui en ont l'usage.

#### **4-7 Quelques Concentrations à connaître**

Toutes les concentrations qui vont suivre n'ont qu'une valeur statistique analogue à la CAM (concentration alvéolaire minimale en halogéné entraînant l'absence de réactivité de 50% des patients lors d'un stimulus donné). On a donc défini la Cp50 et la Cp90 : concentrations plasmatique entraînant une absence de réactivité chez 50% et chez 90% des patients. Il faut aussi tenir compte de l'existence ou non de protoxyde d'azote, et des autres produits associés. Les concentrations recommandées sont le plus souvent supérieures à la CE50.

En fait, la connaissance précise des concentrations plasmatiques effectives n'est pas nécessaire à la pratique de l'AIVOC : les valeurs qui suivent ne sont que des indications autour desquelles le praticien procède à une titration adaptée au patient.

##### **4-7-1 Propofol**

Vuyk a pu déterminer les concentrations plasmatiques nécessaires chez 50% des patientes pour obtenir les effets suivants<sup>117</sup> :

- Abolition du réflexe cilio-palpébral : 2 µg/ml,
- Hypnose : 3,4 µg/ml,

- Absence de réaction à l'intubation en absence de morphinomimétique : 6 à 9  $\mu\text{g/ml}$ ,
- Absence de réaction à la mise en place d'un masque laryngé : 6  $\mu\text{g/ml}$ ,
- Ouverture des yeux : 1  $\mu\text{g/ml}$ .

Les valeurs recommandées résultent de plusieurs études, portant sur des interventions variées. La concentration est bien entendue ciblée dans le plasma ou dans le site-effet, en sachant qu'il existe un décalage entre ces deux cibles<sup>118</sup>.

**Table 2 – Concentrations plasmatiques souhaitées en propofol à différents moments d'une anesthésie**

Entretien	Induction	Entretien	Sédation
Concentration ciblée ( $\mu\text{g/ml}$ )	6-9	3-4	1-2

#### 4-7-2 Fentanyl

La concentration plasmatique en Fentanyl associée à une probabilité de mouvements lors de l'incision chirurgicale (Cp50) a été calculée en 1993 par Glass et al. Cette Cp 50 est de 3,26 ng/ml, en association avec du protoxyde d'azote à une fraction inspirée de 70%<sup>119</sup>.

#### 4-7-3 Alfentanil

L'alfentanil a été utilisé très tôt pour la pratique de l'AIVOC car il possède les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques intéressantes pour une perfusion intraveineuse continue : demi-vie contextuelle brève et variant peu avec la durée de la



perfusion <sup>120</sup>, équilibration rapide entre le compartiment plasmatique et le système nerveux central. La connaissance de ses fourchettes thérapeutiques en fait un morphinique idéal pour la pratique de l'AIVOC.

Une première étude de Ausems en 1983<sup>121</sup> ) a permis d'estimer les Cp50 et Cp90 de l'Alfentanil, en association avec du protoxyde d'azote ( rapport O2/N2O de 33/66 %) pour une chirurgie gynécologique :

Ces concentrations ont été confirmées par d'autres études en 1985 et 88<sup>122 123</sup> . Ausems rajoute également que la dose de titration de l'Alfentanil est de 50 à 100 ng/ml.

**Table 3 – Concentrations plasmatiques souhaitées en alfentanil à différents moments d'une anesthésie**

	Intubation	Incision	Traction sur le péritoine	Fermeture cutanée
CP50 (ng/ml)	475	280	310	150
CP90 (ng/ml)	600	350	NP	225

Les valeurs sont exprimées en moyenne. CP50: concentration plasmatique n'entraînant pas de réaction chez 50% des patients, CP90: concentration plasmatique n'entraînant pas de mouvement chez 90% des patients.

**Table 4 - Concentrations d'alfentanil nécessaires, en association avec le propofol ou le protoxyde d'azote, en fonction des temps chirurgicaux, pour des actes de chirurgie abdominale basse chez la femme, d'après Vuyk<sup>124</sup>**

	Intubation	Incision	Traction péritonéale	Chirurgie
propofol EC50 (ng/ml)	92	55	84	66
N2O EC50 (ng/ml)	429	101	NP	206

Les valeurs sont exprimées en moyenne. EC50: concentration efficace chez 50% des patients; N<sub>2</sub>O: protoxyde d'azote; NP: non précisé.

#### **4-7-4 Remifentanil**

Le remifentanil est un nouveau morphinomimétique intraveineux, de délai et de durée d'action ultracourts. Ses caractéristiques pharmacocinétiques rendent obligatoire son administration au moyen d'un pousse-seringue électrique, au mieux assisté par ordinateur<sup>125</sup>.

La concentration d'induction recommandée est de 12 ng/ml; pour l'entretien, on ciblera environ 5 ng/ml. La dose de titration conseillée est de 2 ng/ml. Il semble exister une différence assez importante de la Cp50 entre les sexes: en chirurgie abdominale et avec une supplémentation en protoxyde d'azote de 66%, elle est estimée à 4,1 ng/ml pour les hommes et à 7,5 ng/ml pour les femmes<sup>126</sup>.

## **V. ETUDE**

## **5-1 Buts de l'étude**

De nombreux travaux<sup>127</sup> ont montré l'intérêt de l'AIVOC et ses avantages par rapport aux autres modes d'administration des anesthésiques (bolus discontinus, pousse-seringue électrique. Ils concernent essentiellement les morphiniques et le propofol. Jusqu'à ce jour très peu d'études ont proposé de comparer une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration ayant pour cible soit le compartiment central, soit le compartiment-effet ou biophase.

Le but principal de cette étude, prospective, randomisée et conduite en simple aveugle a été d'évaluer les avantages et les inconvénients respectifs d'une anesthésie pilotée par ordinateur dont la cible serait le compartiment plasmatique ou le compartiment-effet. Les investigateurs se sont proposés d'évaluer, sur un plan clinique et pratique, la qualité de l'anesthésie obtenue grâce à cette technique d'administration d'un anesthésiques intraveineux, en mesurant la rapidité de survenue du sommeil, la bonne tolérance de l'anesthésique notamment sur le plan hémodynamique et respiratoire, et la réversibilité de la narcose.

## **5-2 Patients, matériel et méthode**

### **5-2-1 Patients**

Ce travail a été réalisé sur une durée de neuf mois, après accord du Comité de Recherche Clinique de l'établissement hospitalier et du Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale. L'étude a été menée chez des patients devant subir une intervention de chirurgie réglée, d'une durée comprise entre 10 minutes et 3 heures, sous anesthésie générale permettant le maintien de la ventilation spontanée ( pas d'utilisation de curares, pas d'intubation endo-trachéale), et ayant donné par écrit leur consentement éclairé.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Le refus du patient de participer à l'étude,
- Un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 70 ans,
- La classification du patient dans la catégorie ASA 4 ( atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et mettant en jeu le pronostic vital ),
- La notion d'une pathologie cardio-vasculaire décompensée,
- Une insuffisance rénale ou hépato-cellulaire,
- Une obésité ( poids supérieur à 20 % du poids idéal théorique ),
- Une allergie connue ou suspectée au Propofol,
- Les contre-indications au masque laryngé, notamment le patient à l'estomac plein.

Le nombre prévu de patients était de deux groupes de 50, avec une randomisation par tirage au sort. En fait 76 patients ont été inclus, 39 dans le groupe biophase et 37 dans le groupe plasma.

### **5-2-2 Matériel**

Le logiciel de perfusion fonctionnait, sous MSDOS, sur un ordinateur portable de type PC, IBM compatible. Il s'agissait du programme STANPUMP mis au point par le Dr SHAFER et le Dr STANSKI ( Stanford University, California), dans sa dernière version du 06/11/96. Il propose l'utilisation de nombreux anesthésiques intraveineux, dont le propofol, et selon plusieurs modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, dont celui du Dr TACKLEY, qui semble à ce jour le plus satisfaisant.

Il utilise 4 covariables pour le calcul des paramètres pharmacocinétiques du patient: l'âge, le sexe, le poids et la taille.

Le logiciel STANPUMP détermine, en temps réel, la vitesse de perfusion nécessaire pour obtenir une concentration choisie soit dans le sang, soit dans le site-effet, et transmet les informations à un pousse-seringue électrique. La concentration prédite dans le sang et celle dans le site-effet sont mises à jour toutes les 10 secondes par l'algorithme de calcul.

Il ne peut piloter qu'un seul pousse-seringue à la fois. Il s'agissait du pousse-seringue électrique GRASEBY 3400, homologué CE, et relié à l'ordinateur portable au moyen d'un port série.

L'anesthésique intraveineux choisi pour cette étude a été le propofol, couramment utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Il est adapté à ce type d'utilisation du fait de son profil pharmacocinétique: demi-vie de distribution courte, faible accumulation, demi-vie contextuelle faible, diminution du risque de nausées et vomissements en postopératoire.

### **5-2-3 Méthode**

Aucune prémédication n'était prescrite le jour de l'intervention, afin d'éviter les interférences médicamenteuses entre le propofol et les divers produits utilisés en prémédication ( antihistaminiques, benzodiazépines...).

Après randomisation par tirage au sort, les patients étaient inclus soit dans le groupe plasma, soit dans le groupe biophase.

A l'arrivée en salle d'opération, le recueil des paramètres habituels de monitoring hémodynamique et ventilatoire était débuté (électrocardioscope, pression artérielle non invasive, oxymètre de pouls, capnographe).

Une voie veineuse périphérique avec un robinet à 3 voies avec valve anti-reflux, adapté à l'extrémité du cathéter, était ensuite mise en place. Ce type de voie veineuse permettait l'administration du propofol aussi près que possible du malade et donc évitait un « effet espace mort » tubulaire.

Puis le patient était préoxygéné pendant 3 minutes au masque étanche.

La présence de deux médecins anesthésistes, ou d'un médecin et d'un infirmier anesthésiste, était nécessaire pour la réalisation du protocole d'étude:

- L'un des deux était chargé du maniement de l'ordinateur et donc de l'administration de Propofol. La cible, plasma ou biophase, était connue de lui seul. Cette cible pouvait être adaptée en fonction de son estimation clinique de la profondeur de l'anesthésie ( mouvement, paramètres hémodynamiques).
- Le second appréciait la rapidité de survenue de l'hypnose, en fonction des délais d'apparition de la perte du contact verbal et de l'apnée. Il posait un masque laryngé en cotant la facilité d'insertion. Il relevait également le moment de reprise de la ventilation spontanée.

Les paramètres suivants étaient relevés aux différents temps du protocole: fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, diastolique et moyenne, SaO<sub>2</sub>, PetCO<sub>2</sub>, et concentration estimée en propofol dans le plasma et la biophase. Ces différents temps étaient définis comme les suivants, en fonction du déroulement de l'anesthésie et de l'intervention chirurgicale:

- Temps TO: injection intraveineuse d'un bolus de 0,2 µg/kg de sufentanil.
- Temps TO + 1 minute: mise en route de la perfusion de Propofol avec pour objectif une concentration de 5 µg/ml. Cette concentration était ciblée soit au niveau du compartiment-effet, soit au niveau du compartiment plasmatique, en fonction de la randomisation. Elle était



adaptée secondairement par paliers de 0,5 µg/ml en fonction des variations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou de l'existence de mouvements. Le contact verbal était maintenu constamment avec le patient, soit par une conversation banale, soit en lui demandant de compter à voix haute.

- Temps T1: moment de survenue de la perte de contact verbal.
  
- Temps T2: moment de survenue de l'apnée.
  
- Temps T3: moment d'insertion du masque laryngé. Cette insertion était tentée systématiquement 2,5 minutes après le début de la perfusion de propofol. En cas d'échec, on pouvait augmenter la concentration cible, et réessayer toutes les minutes. Au delà de trois essais, le patient était exclu du protocole. On notait le nombre d'essais nécessaires, la facilité à ventiler le patient, et la survenue d'effets secondaires, comme la toux, un laryngospasme, une salivation excessive, ou un mauvais positionnement du masque laryngé. Les concentrations estimées par l'ordinateur dans le plasma et dans la biophase étaient également relevées.
  
- Temps T4: il correspondait à T3+ 1 minute, et permettait de mesurer la réaction hémodynamique du patient à l'insertion du masque laryngé. L'oxygénation se faisait en ventilation manuelle en attendant la reprise de la ventilation spontanée.
  
- Temps T5: moment de reprise de la ventilation spontanée.

- Temps T6: moment de l'incision chirurgicale. La qualité de l'anesthésie était estimée par la vérification de l'absence de réaction motrice ou de variation hémodynamique. Une variation hémodynamique était considérée comme significative s'il s'agissait d'une augmentation de la pression artérielle de plus de 20 mmHg ou d'une augmentation de la fréquence cardiaque de plus de 15 battements par minute, par rapport aux valeurs de base.

Le médecin anesthésiste pouvait adapter la concentration cible de propofol, et décider d'éventuelles réinjections de sufentanil, en fonction des temps opératoires et de la réactivité du patient. Il devait préciser sur la feuille de recueil des données les motifs de modification de la cible et des réinjections.

Les constantes hémodynamiques et respiratoires ainsi que la concentration estimée en propofol dans le plasma et dans la biophase étaient relevées toutes les 10 minutes et à chaque modification de cible.

Le médecin anesthésiste devait aussi relever les effets indésirables suivants:

- ◆ Une hypotension artérielle, définie comme une pression artérielle systolique inférieure à 70 mmHg,
- ◆ Une hypertension artérielle, définie comme une pression artérielle systolique supérieure à 200mmHg,
- ◆ Une tachycardie, définie comme une fréquence cardiaque supérieure à 120 battements par minute,

- ◆ Une bradycardie, définie comme une fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute,
  - ◆ Des mouvements anormaux entraînant une gêne pour l'opérateur.
- Temps T7: fin de l'intervention chirurgicale, définie comme le moment de la fermeture cutanée, ou du retrait de l'endoscope en cas de chirurgie endoscopique.
  - Temps T8: moment de l'arrêt de la perfusion de propofol. La concentration cible était ainsi fixée à 0, mais le logiciel de perfusion assistée par ordinateur n'était pas arrêté. Toutes les minutes, le patient était stimulé par le médecin anesthésiste qui lui demandait d'ouvrir les yeux.
  - Temps T9: moment d'ouverture des yeux. Ce temps était considéré comme représentatif de la reprise de l'état de conscience. On relevait les concentrations en propofol dans le plasma et la biophase prédites par le logiciel. Le masque laryngé était enlevé par le patient, sans être dégonflé préalablement. On demandait alors au patient, toutes les minutes, d'annoncer sa date de naissance.
  - Temps T10: moment où le patient annonçait sa date de naissance. Ce temps était considéré comme représentatif de la reprise des capacités d'orientation du patient. Les concentrations de propofol prédites dans le plasma et la biophase étaient également relevées.

Après l'intervention, le patient séjournait 2 heures en salle de surveillance post-interventionnelle. On recherchait systématiquement l'existence de nausées ou de vomissements. On surveillait toutes les 10 minutes l'électrocardioscope, la saturation en oxygène et la pression artérielle. L'hypoxie était prévenue par l'administration d'oxygène au masque pendant une durée de 1 heure au minimum, en fonction de l'état clinique des patients.

On interrogeait également le patient afin de rechercher d'autres effets secondaires, comme une douleur au moment de l'injection intraveineuse de propofol, ou une mémorisation.

### **5-3 Analyse statistique**

Les patients étaient répartis de manière aléatoire dans l'un ou l'autre groupe au moyen d'une table de randomisation (chiffre impair: groupe Plasma, chiffre pair: groupe Biophase).

L'analyse statistique a été effectuée, via Internet, à l'aide du logiciel VassarStats\* mis au point par la faculté de Vassar (New-York, e-mail: [http://faculty.vassar.edu/~lowry/t\\_ind\\_stats.html](http://faculty.vassar.edu/~lowry/t_ind_stats.html)). L'étude des variables quantitatives a été effectuée par analyse de variance. L'étude des variables qualitatives a été effectuée par le test du Chi-2.

Pour ces tests, le seuil de signification retenu a été de 10% ( $P < 0,1$ ).

Le contrôle et la validation de ces résultats a été réalisé par le Docteur Jean-Marc Virion, du Centre d'Informatique Médicale, d'Epidémiologie et d'Etudes Statistiques de Nancy (CIMES), au moyen du logiciel CDMC. Les tests utilisés ont été le test du Chi-2 pour les variables qualitatives. L'analyse des variances a été réalisée au moyen du test de

Levene. L'analyse des moyennes a été réalisée grâce au test non-paramétrique de Mann-Whitney pour les échantillons indépendants.

#### **5-4 Recueil des résultats**

Pour chaque patient, un dossier anesthésique était constitué comme pour toutes les interventions pratiquées au Centre Hospitalier de Nancy. Après avoir obtenu l'accord du patient, le médecin anesthésiste responsable de l'étude joignait à ce dossier une feuille de recueil des résultats. Un exemplaire de cette feuille est joint à ce document.

DATE:

GESTE:

**CIBLE: PLASMA / BIOPHASE  
ETIQUETTE**

Age:

ASA: I II III

Poids:

Taille:

Sexe: M/F

**Pas de prémédication**

**Temps à relever:**

T0: injection de Sufenta 0,2 µg/kg, après recueil des constantes hémodynamiques et ventilatoires.

T0 + 1 minute: heure de **début de la perfusion** de Propofol à une concentration de 5 µg/ml.

T1: heure de **perte du contact verbal**

noter concentration dans la biophase et dans le plasma

T2: heure de survenue de l'**apnée**

noter constantes hémodynamiques et concentration dans la biophase et le plasma.

T3: T0 + 3,5 minutes: heure de **pose du masque laryngé**

*Si la profondeur de l'anesthésie est insuffisante, attendre T0 + 4,5 minutes, puis T0 + 5,5 minutes, puis augmenter la concentration cible de 1 µg/ml toutes les 1 minutes.*

T4: T3 + 1 mn

noter constantes hémodynamiques et ventilatoires et concentration dans la biophase et le plasma.

T5: heure de **reprise de la ventilation**

noter concentration dans la biophase et le plasma et les constantes hémodynamiques et ventilatoires

T6: heure de **début du geste chirurgical**

noter constantes hémodynamiques et ventilatoires

*Toutes les 10 min et à chaque changement de concentration cible noter les constantes hémodynamiques et ventilatoires. Préciser la cause du changement (hypotension artérielle, adaptation de l'anesthésie au temps opératoire, signes de réveil).*

T7: heure de **fin du geste chirurgical**

T8: heure d'**arrêt de la perfusion** de Propofol

noter constantes hémodynamiques et ventilatoires

**Demander, chaque minute, au patient d'ouvrir les yeux.**

T9: heure d'**ouverture des yeux**

noter concentration dans la biophase et le plasma, et les constantes hémodynamiques et ventilatoires

T10: heure où le patient peut donner sa **date de naissance**

noter concentration dans la biophase et le plasma, et les constantes hémodynamiques et ventilatoires

## Récapitulatif

Heure de début : \_\_\_ h \_\_\_ mn

Perte du contact verbal : \_\_\_ mn

Apnée

Délai : \_\_\_ mn \_\_\_ s

Durée : \_\_\_ mn

Insertion du masque laryngé:

Taille :

Possibilité d'insertion à T0+3,5 mn : 0/N si N noter TO + xx mn :

Nombre d'essais nécessaires: 1  
2  
3 et plus

Volume de gonflage du ballonnet :

Contrôle satisfaisant des voies aériennes :

*( noter un éventuel tirage et/ou la nécessité de luxer la mandibule)*

Facilité à ventiler :

Effets secondaires:  toux  
 laryngospasme  
 mauvaise position  
 obstruction glottique  
 salivation excessive

Durée d'anesthésie : \_\_\_ h \_\_\_ mn

Heure d'incision : \_\_\_ h \_\_\_ mn

Durée du geste : \_\_\_ h \_\_\_ mn

Heure de fin perfusion : \_\_\_ h \_\_\_ mn

Ouverture des yeux : \_\_\_ h \_\_\_ mn

Donne date de naissance : \_\_\_ h \_\_\_ mn

Qualité de l'induction :

Mouvements à l'incision : Oui / Non

Mouvements à l'entretien : Oui / Non

Stabilité hémodynamique : Oui / Non

Propofol consommé : \_\_\_\_\_

## Induction

		T0	T0+ 1 mn	T1	T2	T0+ 3,5 mn			T4	T5		T6			
Heure															
FIO2															
FIN2O															
Sufentanil ( µg )															
<b>Propofol ( µg/ml )</b>															
Cible															
Plasma															
Effet-Site															
<b>Hémodynamique</b>															
FC															
PAS															
PAM															
PAD															
<b>Ventilation</b>															
SpO2															
PetCO2															
Apnée/VS/VA															



### Entretien et fin d'intervention

												T7	T8	T9	T10	
Heure																
FIO2																
FIN2O																
Sufentanil ( µg )																
<b>Propofol ( µg/ml )</b>																
Cible																
Plasma																
Effet-Site																
<b>Hémodynamique</b>																
FC																
PAS																
PAM																
PAD																
<b>Ventilation</b>																
SpO2																
PetCO2																
Apnée/VS/VA																

### Intercalaire

Heure																
FIO2																
FIN2O																
Sufentanil ( µg )																
<b>Propofol ( µg/ml )</b>																
Cible																
Plasma																
Effet-Site																
<b>Hémodynamique</b>																
FC																
PAS																
PAM																
PAD																
<b>Ventilation</b>																
SpO2																
PetCO2																
Apnée/VS/VA																

## **5-5 Information et consentement du patient**

Les patients susceptibles d'être inclus dans le protocole de l'étude en étaient informés, soit au moment de la consultation d'anesthésie, soit lors de la visite pré-anesthésique. Une information claire et compréhensible leur était délivrée au sujet de l'intérêt de notre étude et des modalités anesthésiques qui en découlaient, notamment les avantages et inconvénients du masque laryngé, la nécessité d'un contact verbal à l'induction, la notion de douleur à l'injection intraveineuse du propofol, et les modalités du réveil.

Leur accord écrit était également demandé, conformément à l'article L-209-12 du code de la Santé Public relatif à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

Un exemplaire de la feuille d'information et de consentement est également joint à cette thèse.

**Note d'information sur le protocole d'étude comparative entre une anesthésie générale assistée par ordinateur utilisant une perfusion continue de propofol en cible plasmatique versus cible de la biophase**

Madame, Monsieur,

Vous allez bénéficier d'une anesthésie générale en vue d'une intervention chirurgicale.

Actuellement, plusieurs types d'anesthésie sont réalisables au cours de cette intervention, et une des plus utilisées consiste en une administration intraveineuse de propofol.

Cette technique peut être effectuée par le biais d'une seringue électrique pilotée par un ordinateur, ce qui permet, en fonction de votre poids et de votre taille, une bonne adaptation des posologies administrées à la profondeur de l'anesthésie nécessaire selon les temps opératoires.

Cette perfusion assistée par ordinateur possède deux modes de fonctionnement, l'un selon la concentration en propofol estimée dans le sang ( cible plasmatique ), l'autre selon la concentration en propofol estimée au niveau du cerveau ( cible de la biophase ).

Le but de l'étude est de comparer la rapidité de l'endormissement et la qualité de l'anesthésie de ces deux types de perfusion qui sont utilisés couramment au CHU de Nancy.

Un tirage au sort vous attribuera dans l'un des deux groupes, c'est-à-dire perfusion assistée par ordinateur en cible plasmatique ou en cible de la biophase. L'étude ne modifie en rien ni les examens préopératoires, ni la technique chirurgicale. Vous êtes libre de refuser de participer à cette étude. Votre refus ne modifiera en rien la qualité des soins qui vous seront dispensés.

Conformément aux dispositions de l'article L-209 12 du Code de la Santé publique, ce protocole d'étude a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale (CCPPRB de Lorraine).

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT  
POUR ETUDE COMPARATIVE AVEC BENEFICE INDIVIDUEL  
DIRECT  
CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

de Mme.....

De Mr.....

Le Docteur.....m'a proposé d'être inclus dans la cadre d'une étude comparative organisée par le Service d'Anesthésie-Réanimation des Hôpitaux de Nancy-Brabois, concernant des techniques d'anesthésie par voie intraveineuse assistée par ordinateur.

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser. Cela ne change en rien nos relations pour l'intervention chirurgicale. Mon consentement ne dégage en rien les organisateurs de l'étude de leur responsabilité. Je conserve mes droits garantis par la loi, et je pourrai, à tout moment, si je le désire, arrêter ma participation à l'étude sans supporter aucune responsabilité.

J'en informerai le médecin anesthésiste.

Je pourrai à tout moment demander une information complémentaire au médecin anesthésiste.

J'accepte de participer à cette étude, dans les conditions précisées ci-dessus, qui a pour but de comparer la rapidité de l'endormissement et la qualité de l'anesthésie de deux modes de perfusion intraveineuse assistée par ordinateur utilisant du propofol ( cible plasmatique ou cible de la biophase). Ce médicament et ces deux techniques d'anesthésie assistée par ordinateur sont utilisées de façon courante à l'Hôpital de Nancy-Brabois.

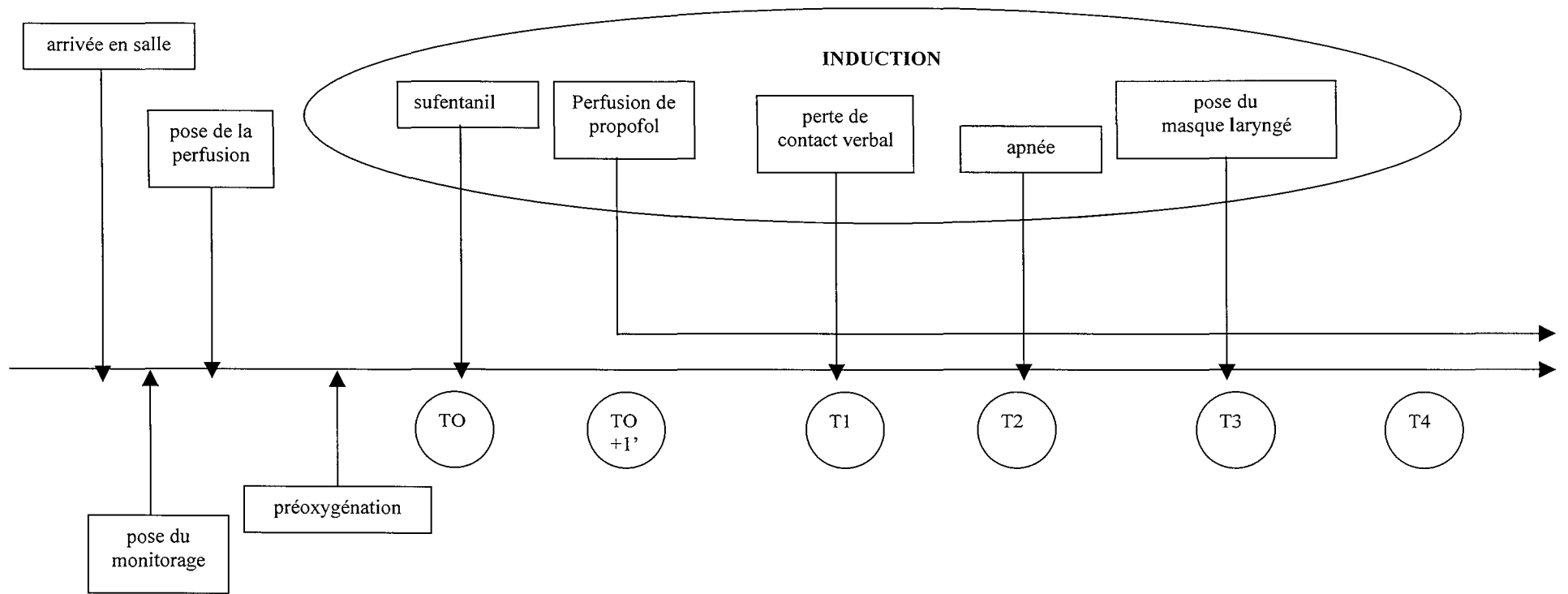
Fait à Vandoeuvre, le.....

Signature de l'investigateur,  
ou du médecin qui le représente

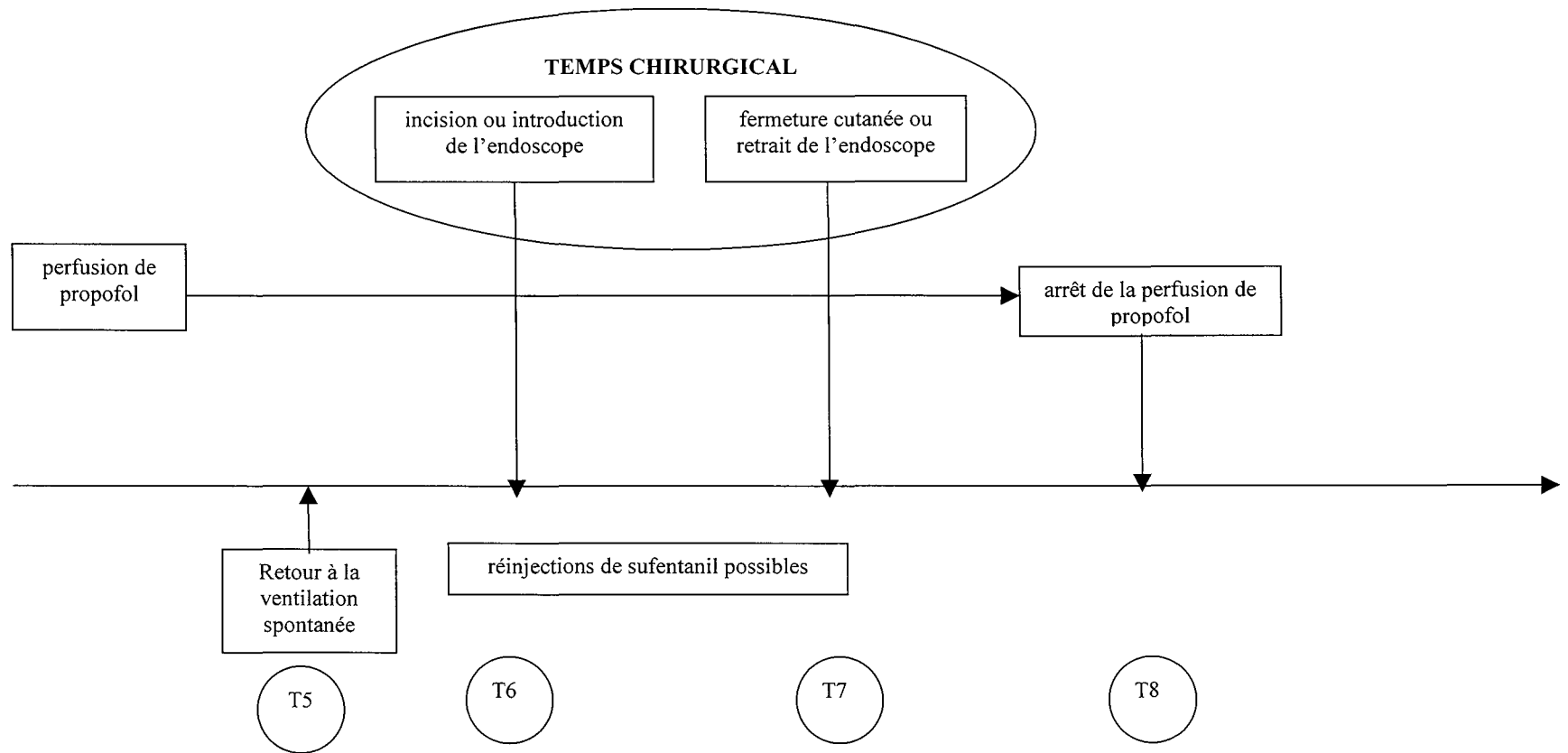
Signature du patient

## **5-6 Déroulement de l'intervention**

L'ensemble du déroulement de l'intervention chirurgicale est résumée dans les tableaux suivants, ce qui permet de préciser les temps les plus importants du point de vue du protocole anesthésique.

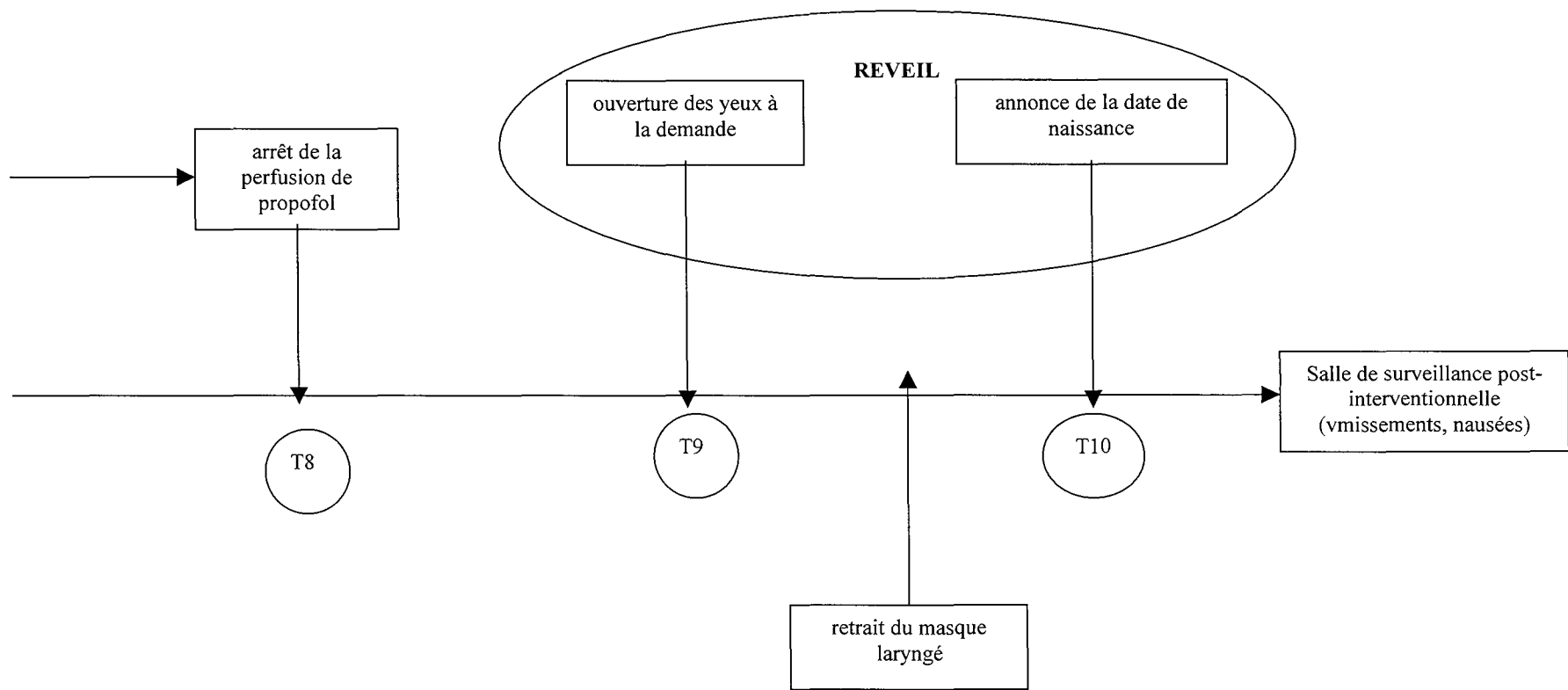


**Schéma 11 – Déroulement du protocole de l'étude**



**Schéma 12 – Déroulement du protocole de l'étude (suite)**





**Schéma 13 – Déroulement du protocole de l'étude (suite et fin)**

## **VI. RESULTATS**

## 6-1 Données démographiques

**Table 5 – Caractéristiques générales des patients**

	<b>Groupe Biophase (n=39)</b>	<b>Groupe Plasma (n=37)</b>
<b>Sexe (M/F)</b>	31/8	32/5
<b>Age (années)</b>	45 ± 12	39 ± 15
<b>Poids (kg)</b>	71 ± 12	68 ± 11
<b>Taille (cm)</b>	171 ± 8	170 ± 8
<b>Catégorie ASA 1</b>	27 (69,2 %)	29 (78,4 %)
<b>Catégorie ASA 2</b>	12 (30,8%)	8 (21,6%)

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  DS ou en nombre de patients et en pourcentage.

La répartition des patients a été réalisée au moyen d'une table de randomisation. Nous avons inclus 39 patients dans le groupe "Biophase", et 37 patients dans le groupe "Plasma".

Les données démographiques (sex-ratio, âge, poids, taille) étaient comparables dans les deux groupes de patients (table 5).

Les répartitions en catégories ASA 1 et ASA 2 sont également comparables dans les deux groupes.

Sept patients ont été exclus secondairement du protocole. La principale cause d'exclusion concerne cinq patients, deux dans le groupe "Biophase" et trois dans le groupe "Plasma") et a été l'erreur, de manipulation de l'ordinateur portable ou du pousse-seringue électrique, ou de programmation du logiciel. Un autre patient a été exclu pour une cause comparable, c'est à dire l'absence, le jour de l'intervention, d'un médecin anesthésiste habitué à cette technique (groupe "Biophase").

Enfin, une patiente a été exclue du protocole par une impossibilité d'insertion du masque laryngé (groupe "Biophase"). Après intubation endotrachéale, elle a bénéficié d'une anesthésie générale différente. L'ensemble de ces exclusions est regroupé dans le tableau 6.

**Table 6 – Exclusions secondaires**

	Groupe biophase (n=39)	Groupe plasma (n=37)
<b>Erreur de manipulation</b>	2	3
<b>Anesthésiste inexpérimenté</b>	1	0
<b>Impossibilité de pose du ML</b>	1	0
<b>Total</b>	4	3

ML: masque laryngé

Les valeurs sont exprimées en nombre de patients.

Il n'y a pas été trouvé de différence significative entre ces motifs d'exclusion dans les deux groupes.

## **6-2 Caractéristiques des interventions**

**Table 7 – Types d'interventions**

	Groupe Biophase (n=35)	Groupe Plasma (n=37)
<b>Cure de hernie</b>	17 ( 43, 6 %)	12 (32.4 %)
<b>Endoscopie urologique</b>	16 ( 41,0 %)	13 (35.2%)
<b>Autre type de chirurgie</b>	6 (15,4%)	12 (32,4%)

Les valeurs sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage.

L'étude a été réalisée dans les blocs opératoires de Chirurgie Urologique et de Chirurgie Digestive de l'Hôpital Brabois de Vandoeuvre-Les-Nancy. Comme les exigences du protocole imposaient des gestes chirurgicaux compatibles avec l'insertion d'un masque laryngé, la ventilation spontanée ou assistée, et l'absence de curarisation,

les interventions choisies ont essentiellement été des cures de hernies inguinales ou crurales, des interventions de chirurgie urologique par voie endoscopique (urétéroscopie, montée de sonde double J, résection transurétrale de prostate ou de tumeurs vésicales). Dans les autres types de chirurgie ont été regroupées des circoncisions, des cures d'hémorroïdes, de prolapsus rectal, d'abcès de la marge anale, et des biopsies ganglionnaires.

Il existe une proportion plus importante de ces autres types de chirurgie dans le groupe "Plasma" (32,4% versus 15,4%), cependant cette différence n'apparaît pas significative, et les deux groupes de l'études sont homogènes quant à leurs répartitions respectives des types d'interventions.

**Table 8 – Durée des interventions**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Durée de l'anesthésie (minutes)</b>	62 $\pm$ 70	50 $\pm$ 26
<b>Durée de la chirurgie (minutes)</b>	37 $\pm$ 27	30 + 23

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  DS.

Les durées des gestes chirurgicaux ont été calculées, soit à partir du moment de l'incision chirurgicale (temps T6) et jusqu'à la fermeture cutanée (temps T7), soit à partir de l'introduction de l'endoscope (temps T6) jusqu'au retrait de l'endoscope (temps T7). Ces interventions concernaient des gestes relativement rapides, dont la durée était comprise entre 15 et 120 minutes.

La durée de l'anesthésie a été considérée comme le temps total d'administration de l'anesthésique intraveineux, correspondant au temps écoulé entre T0 + 1 minute et

T8. La plupart du temps, le temps T7, correspondant à la fin du geste chirurgical, était le même que le temps T8, correspondant à la fin de la perfusion de propofol, sauf dans certains cas où le sommeil a été maintenue pour la réalisation du pansement ou le passage de la position gynécologique au décubitus dorsal.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes de l'étude quant à la durée de l'anesthésie et des gestes chirurgicaux..

### **6-3 Quantités d'anesthésiques consommés**

Alors que la narcose était obtenue au moyen de la perfusion de propofol, assistée par ordinateur par le logiciel Stanpump, l'analgésie était obtenue grâce à du sufentanil administré en bolus intraveineux. La première administration de sufentanil était fixée par le protocole d'étude: il s'agissait d'une dose de 0,2 µg par kilo administrée au temps T0. Le médecin anesthésiste responsable du patient pouvait, s'il le jugeait nécessaire, réinjecter du sufentanil jusque 45 minutes avant la fin de l'intervention. Le respect de ce délai de 45 minutes éliminait la possibilité d'un retard de réveil lié au sufentanil. Le propofol et le sufentanil étaient potentialisés par l'inhalation de protoxyde d'azote, à une fraction inspirée de 50%. L'administration de protoxyde d'azote était arrêtée au en même temps que la perfusion de propofol (temps T8).

Les doses totales de sufentanil et de propofol sont résumées dans le tableau 9.

**Table 9 – Quantités de propofol et de sufentanil consommées par chaque patient**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Sufentanil (µg)</b>	17 ± 6	17 ± 8
<b>Propofol (mg)</b>	982 ± 511*	777 ± 379*

Les valeurs sont exprimées en moyenne±-DS.\* P<0,05 ; P=0,02.

Les deux groupes ont été jugés homogènes quant à la consommation de sufentanil. On peut considérer que l'administration de ce morphinique, laissée au libre arbitre du médecin anesthésiste qui dirigeait l'anesthésie, n'a pas été plus importante dans l'un ou l'autre groupe.

La quantité de propofol consommé est inférieure de 20% dans le groupe de la cible plasmatique ( 777 ± 379 mg versus 982 ± 511 mg), par rapport au groupe de la cible de la biophase. Cette différence est significative (P<0,05, P=0,02). Il apparaît donc que le mode de perfusion assistée par ordinateur en cible plasmatique entraîne une consommation de propofol moins importante qu'en cible biophase.

#### **6-4 Rapidité de l'induction.**

La rapidité de l'induction était considérée comme le facteur discriminant de l'étude. Il s'agissait de la perte du contact verbal et du délai de survenue de l'apnée. Ces temps étaient calculés, en secondes, à partir du début de la perfusion de propofol.

La perte de contact verbal, considérée comme le moment de la perte de conscience, était mesurée, soit au moyen d'une conversation de routine avec le patient, soit en lui demandant de compter à voix haute. Le choix de l'une ou l'autre de ces

méthodes était laissé au médecin anesthésiste qui pratiquait l’anesthésie, ainsi qu’au patient.

Le moment de survenue de l’apnée était relevé, après stimulation auditive du patient, de façon clinique et elle était confirmée au moyen du capnographe aspiratif relié au masque facial.

Les délais de perte du contact verbal et d’apnée sont résumés dans la table 10.

**Table 10 – Délai de perte du contact verbal et de l'apnée**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Délai de perte du contact verbal (secondes)</b>	64 ± 13*	84 ± 73*
<b>Délai de survenue de l’apnée (secondes)</b>	78 ± 21**	101 ± 79**

Les valeurs sont exprimées en moyenne +-DS. \*Différence significative entre les variances ; P<0,05 ; P=0,018.\*\*Différence significative entre les variances ; P<0,05 ; P=0,007.

L’induction de l’anesthésie semble avoir été plus rapide dans le groupe Biophase que dans le groupe "Plasma", tant sur le plan de la perte du contact verbal (64 versus 84 secondes), que sur le plan du délai de survenue de l’apnée (78 versus 101 secondes). Cependant cette différence entre les moyennes des délais d’induction de l’anesthésien’apparaît pas statistiquement significative.

Mais surtout, la dispersion de ces délais a été beaucoup plus importante dans le groupe "Plasma". Cet effet se démontre par une différence significative entre les variances des délais d’induction : 13 versus 73 secondes, P=0,018, pour la perte du



contact verbal ; 21 versus 79 secondes,  $P=0,007$ , pour le délai de survenue de l'apnée (test de Levene).

Cette dispersion des temps de perte de contact verbal et de survenue de l'apnée est explicitée par les tables 11 et 12.

Table 11 – Délai de perte de contact verbal

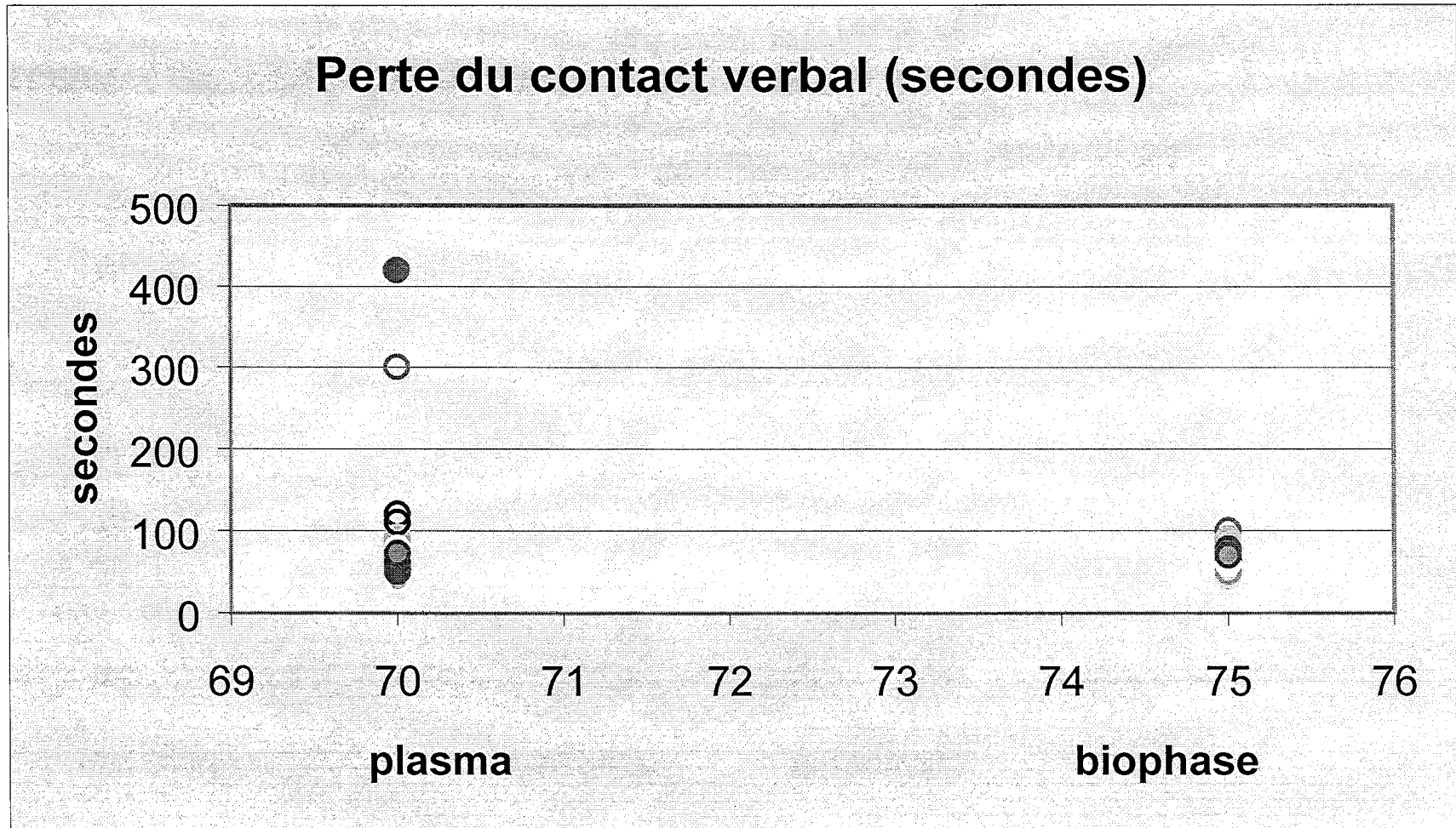
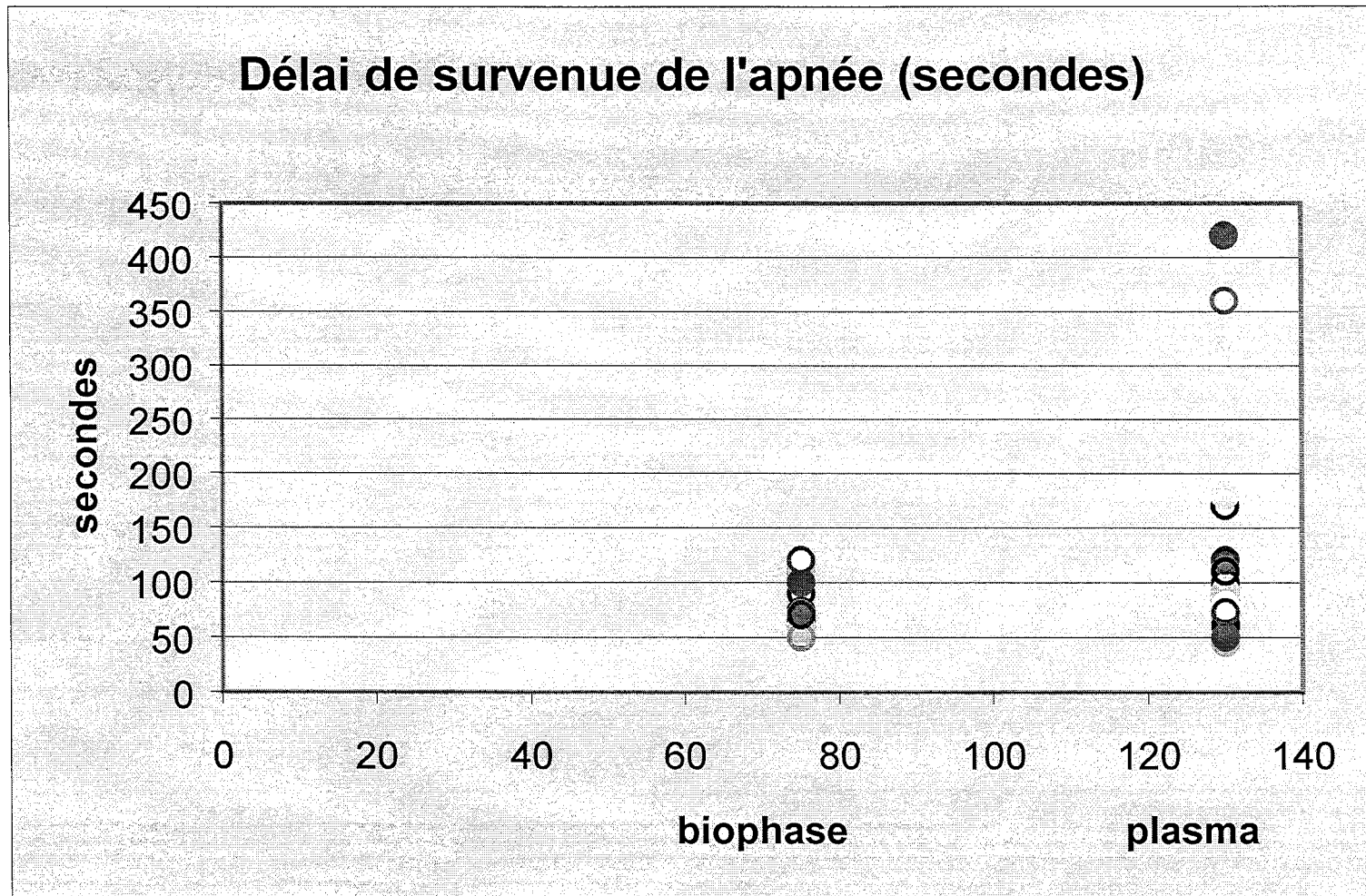


Table 12 – Délai de survenue de l'apnée



## **6-5 Conditions d'insertion du masque laryngé**

Le choix de la taille du masque laryngé était laissé au médecin anesthésiste responsable du patient, en fonction du poids, de la taille, du sexe du patient et des recommandations du fabricant.

La répartition des tailles de masque laryngé entre les deux groupes de patients n'a pas varié de façon significative, et est résumée dans le tableau 13.

**Table 13 – Taille des masques laryngés utilisés**

	<b>Groupe Biophase</b> <b>(n=35)</b>	<b>Groupe Plasma</b> <b>(n=35)</b>
<b>Taille 3</b>	5 (14%)	4 (11%)
<b>Taille 4</b>	26 (72%)	30 (86%)
<b>Taille 5</b>	4 (11%)	1 (3%)

Les valeurs sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage.

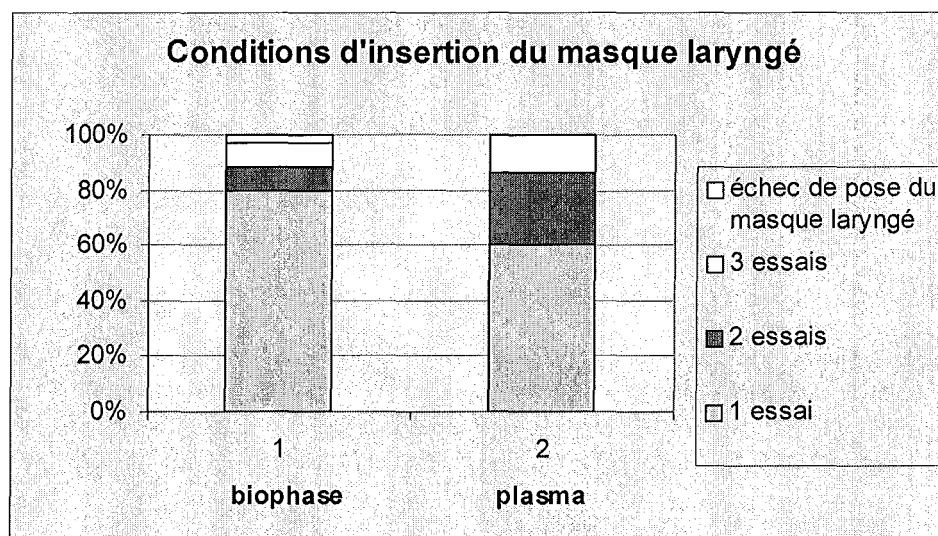
Le premier essai de pose du masque laryngé était réalisé au moment TO+ 3,5 minutes, soit 2,5 minutes après le début de la perfusion de propofol. On peut alors considérer que le succès de cette tentative dépendait de la profondeur de l'anesthésie à ce moment. Le nombre d'essais qui ont été nécessaires pour insérer le masque laryngé est donc en relation avec la rapidité d'installation du niveau d'anesthésie souhaité pour ce geste. La répartition du nombre d'essais de pose du masque laryngé est exprimée dans les tableaux 14 et 15.

**Table 14 – Nombre d'essais pour l'insertion du masque laryngé**

	Groupe Biophase (n=36)	Groupe Plasma (n=35)
<b>1 essai</b>	29 (80%)*	21 (60%)*
<b>2 essais</b>	3 (8,5%)	9 (26%)
<b>3 essais</b>	3 (8,5%)	5 (14%)
<b>échec</b>	1 (3%)	0

Les valeurs sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage.  $P < 0,1$ ,  $P = 0,057$ .

**Table 15 - Répartition du nombre d'essais nécessaires à l'insertion du masque laryngé**



Le nombre de patients chez qui la pose du masque laryngé a été possible dès 2,5 minutes après le début de la perfusion de propofol a été beaucoup plus important dans le groupe "Biophase" que dans le groupe "Plasma" ( 80% versus 60%,  $P < 0,1$ ,  $P = 0,057$ ). Ceci semble confirmer que le niveau d'anesthésie souhaité était obtenu plus rapidement dans le groupe "Biophase".

Cette situation peut également s'exprimer par le temps au bout duquel l'insertion du masque laryngé a été possible (délai entre T0 et T3). La répartition du temps de pose du masque laryngé entre les deux groupes de l'étude est exprimée dans le tableau 16. Le temps nécessaire à l'insertion du masque laryngé apparaît plus long dans le groupe "Plasma" (270 versus 246 secondes), cependant cette différence n'est pas significative sur le plan statistique, peut-être en rapport avec un nombre insuffisant de patients inclus dans l'étude.

**Table 16 – Temps d'insertion du masque laryngé  
(Délai T0-T3)**

	<b>Groupe Biophase</b>  (n=35)	<b>Groupe Plasma</b>  (n=34)
<b>Temps d'insertion du ML</b>  (secondes)	246 ± 53	270 ± 95

Les valeurs sont exprimées en moyenne +-DS. ML: Masque Laryngé.

Chez une patiente du groupe "Biophase", il s'est avéré impossible de poser un masque laryngé. Après trois tentatives infructueuses, cette patiente a été exclue du protocole d'étude et a bénéficié d'une intubation endotrachéale.

Le médecin anesthésiste a été confronté chez certains patients à des difficultés de ventilation du patient avec le masque laryngé. Ces difficultés, résumées dans les tables 17 et 18, n'ont jamais entraîné de trouble de l'oxygénation des patients, et ont été résolutes, soit par approfondissement de l'anesthésie en cas de toux ou de hoquet, soit lors du passage en ventilation spontanée en cas de fuites. Chez deux patients (un dans

chaque groupe de l'étude), le masque laryngé a du être repositionné en cours d'intervention.

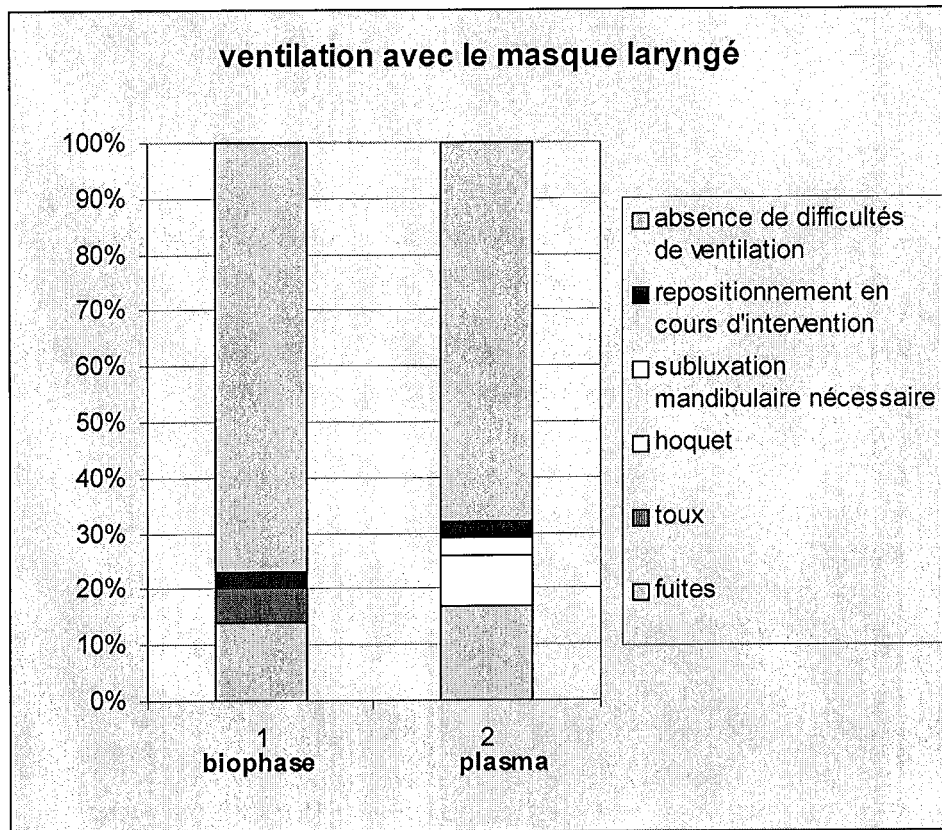
**Table 17 - Difficultés de ventilation avec le masque laryngé**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Fuites en ventilation assistée</b>	5 (14%)	6 (17%)
<b>Toux</b>	2 (6%)	0
<b>Hoquet</b>	0	3 (9%)
<b>Subluxation mandibulaire</b>	0	1 (3%)
<b>Repositionnement</b>	1 (3%)	1 (3%)
<b>Total</b>	8 (23%)	11 (32%)

Les résultats sont exprimés en nombre de patients et en pourcentage.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de l'étude quant à la répartition des difficultés de ventilation liées à l'emploi du masque laryngé. Cependant il est apparu dans notre étude une plus grande incidence de ces troubles dans le groupe de la cible plasmatique (23% versus 32%). Cela pourrait correspondre à une moindre tolérance du masque laryngé chez les patients de ce dernier groupe, en rapport avec une profondeur d'anesthésie insuffisante. L'absence de significativité entre les deux groupes est probablement en rapport avec un nombre insuffisant de patients inclus dans l'étude.

**Table 18 - difficultés de ventilation rencontrées avec le masque laryngé**





## **6-6 Durée de l'apnée.**

Après l'insertion du masque laryngé, la ventilation du patient était assistée manuellement de façon intermittente, jusqu'au moment de reprise de la ventilation spontanée. Le but de cette manoeuvre était d'alléger la profondeur de l'anesthésie jusqu'au seuil de reprise de la ventilation spontanée, afin de se situer dans une fenêtre thérapeutique compatible avec une anesthésie chirurgicale et une possibilité de réveil rapide dès l'arrêt de la perfusion de propofol.

L'oxygénation des patients a toujours été très satisfaisante; dans aucun cas, la saturation en oxygène n'a été inférieure à 95%. Le CO<sub>2</sub> expiré, mesuré au moyen d'un capnographe aspiratif, était volontairement maintenu à des taux relativement élevés afin de stimuler les centres respiratoires.

Les durées d'apnée, résumées dans le tableau 19, ont été comparables dans les deux groupes de patients, ainsi que le taux de CO<sub>2</sub> expiré relevé lors de la reprise de la ventilation spontanée.

**Table 19 - Durée de l'apnée et taux de CO<sub>2</sub> expiré  
au moment de la reprise de la ventilation  
spontanée**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Durée de l'apnée (minutes)</b>	18 ± 12	16 ± 13
<b>CO<sub>2</sub> expiré lors de la reprise de la VS (mmHg)</b>	51 ± 7	50 ± 8

Les valeurs sont exprimées en pourcentage ±DS. VS: Ventilation Spontanée.

## **6-7 Tolérance hémodynamique de l'anesthésie.**

Sur le plan hémodynamique, l'induction de l'anesthésie a été considérée comme satisfaisante dans les deux groupes de perfusion assistée par ordinateur.

Chez quatre patients, deux dans le groupe Biophase et deux dans le groupe Plasma, la survenue d'une hypotension artérielle modérée a justifié l'emploi de faibles doses d'éphédrine (tableau 20). L'administration d'un bolus unique de 6 mg d'éphédrine a restauré un état hémodynamique satisfaisant.

**Table 20 - Patients ayant nécessité  
l'administration d'éphédrine lors de l'induction  
de l'anesthésie**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Nombre de patients</b>	2 (5,7%)	2 (5.8%)

Les valeurs sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage.

Les variations de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque des patients des deux groupes ont également été relevées lors de deux temps particulièrement reflexogènes: une minute après l'insertion du masque laryngé (temps T4), et lors de l'incision chirurgicale ou de l'introduction de l'endoscope (temps T6). Ces valeurs de pression artérielle moyenne et de fréquence cardiaque ont été exprimées en pourcentage par rapport aux valeurs de base de chaque patient, relevées en salle d'opération juste avant l'induction de l'anesthésie. Là encore, il n'y a pas été retrouvé de différence entre les deux groupes de l'étude (tableaux 21 et 22).

**Table 21 - Variations de la pression artérielle moyenne après la pose du masque laryngé et au début du geste chirurgical**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Variation de PAM après pose du ML (%)</b>	79+-11	81+-16
<b>Variation de PAM au début du geste (%)</b>	74+-10	75+-13

Les valeurs sont exprimées en pourcentage +- DS. PAM: Pression Artérielle Moyenne; ML: Masque Laryngé.

**Table 22 - Variations de la fréquence cardiaque après la pose du masque laryngé et au début du geste chirurgical**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Variation de FC après pose du ML (%)</b>	93+-19	89+-16
<b>Variation de FC au début du geste (%)</b>	93+-21	89+-19

Les valeurs sont exprimées en pourcentage +-DS. FC: Fréquence Cardiaque; ML: Masque Laryngé.

## **6-8 Mouvements du patient au cours de l'anesthésie**

Etant donnée l'absence de curarisation, nous avons pu relever le nombre de patients ayant présenté des mouvements au cours de l'intervention. Les mouvements, apparus lors d'une stimulation anesthésique (insertion du masque laryngé), ou chirurgicale, ont été relevés lorsqu'ils étaient importants et/ou répétitifs. Ils signalent une mauvaise adaptation de la profondeur de l'anesthésie aux temps opératoires. Ils sont susceptibles d'entraîner une gêne pour le chirurgien, voire un danger pour le patient.

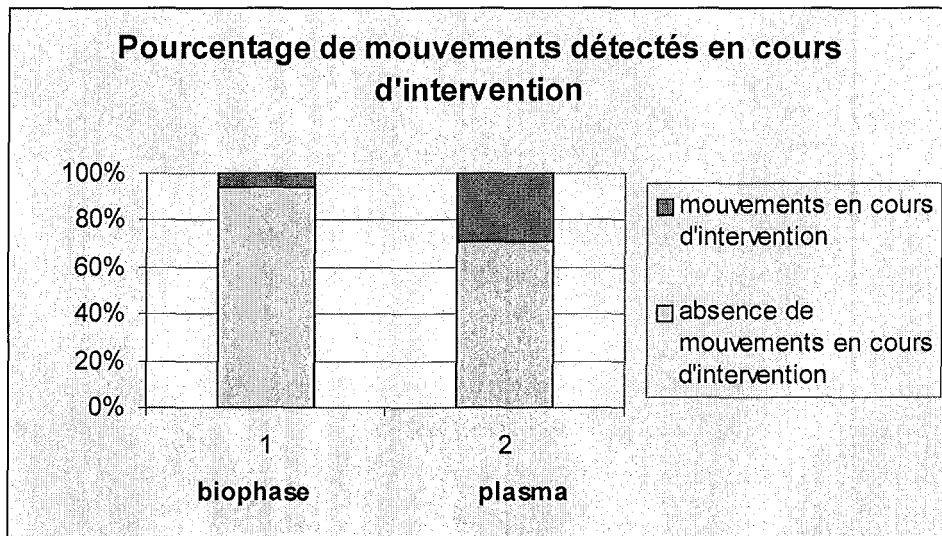
Les patients du groupe "Plasma" ont présenté plus fréquemment des mouvements en cours d'intervention. Cette différence apparaît significative (tableau 23).

**Table 23 - Mouvements en cours d'intervention**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Nombre de patients</b>	2 (5,7%)*	10 (29,0%)*

Les valeurs sont exprimées en nombre de patients et en pourcentage. \*P<0,01, P=0,0094.

**Table 24 – Pourcentage de mouvements en cours d'intervention**



### **6-9 Changements de cible en cours d'anesthésie**

Le protocole de l'étude imposait au médecin anesthésiste responsable du maniement de l'ordinateur d'adapter tout au long des temps opératoires la profondeur de son anesthésie, et donc la concentration ciblée de propofol, aux différents temps anesthésiques et opératoires. Il devait donc régulièrement modifier cette concentration ciblée.

Nous avons vérifié l'homogénéité des deux groupes de patients quant aux nombre de changements de cible qui ont été réalisés au cours des interventions chirurgicales (table 25). Le nombre de changement de cible est comptabilisé à partir de la pose du masque laryngé (temps T4), et ne comprend pas l'arrêt de la perfusion de propofol à la fin de l'intervention (temps T8).

**Table 25 – Changements de cible en cours  
d'intervention**

	<b>Groupe Biophase (n=35)</b>	<b>Groupe Plasma (n=34)</b>
<b>Changements de cible</b>	3.3 ± 1.4	2.8 ± 1.8

Les valeurs sont exprimées en nombre et en pourcentage.

### **6-10 Caractéristiques du réveil**

La rapidité du réveil était estimée en fonction de deux paramètres: le délai d'ouverture des yeux, considéré comme représentatif du retour à l'état de conscience, et le délai au bout duquel le patient pouvait annoncer sa date de naissance, considéré comme représentatif du retour des capacités d'orientation du patient.

Le délai d'ouverture des yeux était calculé en minutes entre le moment de l'arrêt de la perfusion de propofol (temps T8) et le moment où le patient ouvrait les yeux à la demande (temps T9).

Le délai de reprise de l'orientation était calculé en minutes entre le moment de l'arrêt de la perfusion de propofol (temps T8) et le moment où le patient annonçait clairement sa date de naissance, également à la demande (temps T10).

Ces délais ne dépendent que de la décroissance des concentrations de propofol au niveau des compartiments sanguin et de la biophase. A partir du moment où ces concentrations se sont équilibrées dans l'ensemble des compartiments de l'organisme (état d'équilibre), l'élimination du produit ne dépend que des capacités de clairance de l'organisme. Nous avons pu constater qu'ils étaient comparables dans les deux groupes de l'étude (table 26).

**Table 26 – Délais d'ouverture des yeux et d'orientation au réveil**

	<b>Groupe Biophase</b> <b>(n=35)</b>	<b>Groupe Plasma</b> <b>(n=34)</b>
<b>Délai d'ouverture des yeux</b> <b>(minutes)</b>	13 ± 8	13 ± 7
<b>Délai d'orientation</b> <b>(minutes)</b>	16 ± 10	16 ± 10

Les valeurs sont exprimées en moyenne +- DS.

### **6-11 Paramètres pharmacocinétiques**

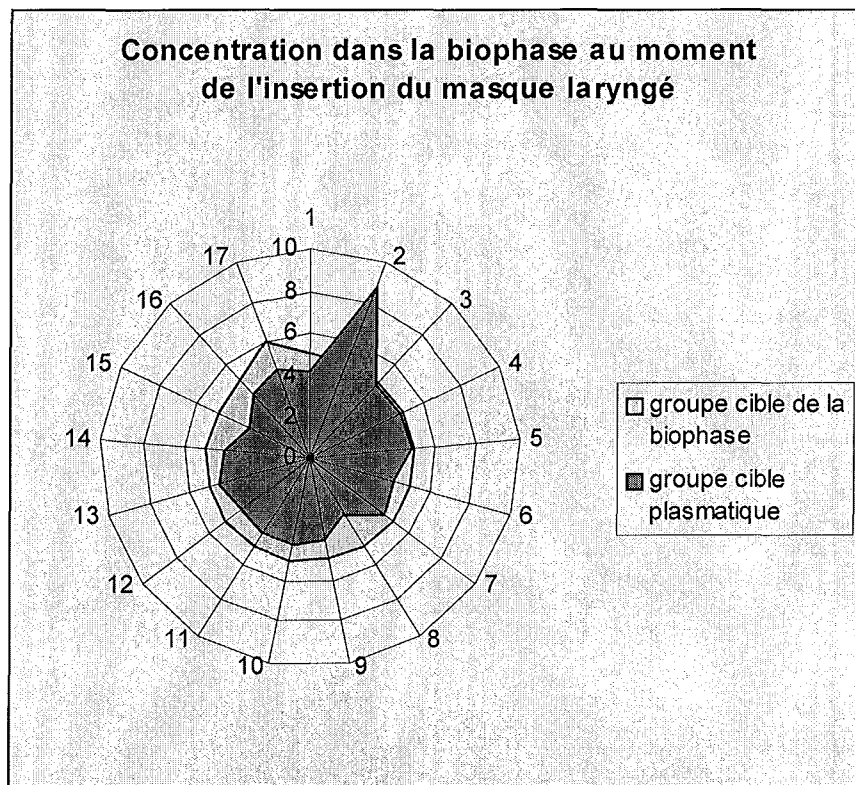
Les concentrations en propofol estimées par le logiciel ont été recueillies à différents temps de l'étude, notamment lors de l'insertion du masque laryngé et lors du réveil. Elles sont résumées dans les tables 27 à 30.

En raison de l'attention portée à l'insertion du masque laryngé au temps T3, le recueil des concentrations plasmatiques et de la biophase n'a malheureusement pu être réalisé que chez 17 patients dans le groupe "Biophase" et 17 patients dans le groupe "Plasma".

**Table 27 - Concentrations estimées en propofol au moment de la pose du masque laryngé, dans le compartiment plasmatique et dans le compartiment de la biophase**

	Groupe Biophase (n=17)	Groupe Plasma (n=13)
<b>Concentration plasmatique (µg/ml)</b>	5,17+-0.28	5.26+-1.13
<b>Concentration dans la biophase (µg/ml)</b>	5.03*+-0.62	4.62*+-1.3

Les valeurs sont exprimées en moyenne +- DS. \*P<0,05.



**Table 28 – Concentrations estimées dans le compartiment de la biophase au moment de la pose du masque laryngé**



Lors de l'induction de l'anesthésie, la cible visée par le logiciel de perfusion était de 5 µg/ml, que ce soit dans le compartiment plasmatique ou dans le compartiment de la biophase.

La concentration dans le compartiment-effet ou biophase est inférieure dans le groupe Plasma par rapport au groupe "Biophase" (4,62 versus 5,03,  $P < 0,05$ ).

Lors de la pose du masque laryngé, on observe une très faible distribution des valeurs dans le groupe biophase. Le logiciel de perfusion a à ce moment précis atteint la cible correspondant à l'effet souhaité. Par contre, dans le groupe "Plasma", il existe un décalage dans le temps et la majorité des patients présentent des concentrations dans le compartiment de la biophase inférieure à celles qui sont requises pour l'insertion d'un masque laryngé. On remarque que chez un patient du groupe "Plasma" (patient n°2 de la table 28), la cible vient d'être augmentée, sans doute après un ou plusieurs échecs de pose du masque laryngé.

Ces tableaux apportent une explication au plus grand nombre d'échecs de pose du masque laryngé, dans le groupe "Plasma", lors du premier essai réalisé systématiquement 2,5 minutes après le début de la perfusion de propofol.

**Table 29 - Concentration estimée en propofol dans les compartiments plasmatique et de la biophase lors de l'ouverture des yeux**

	<b>Groupe Biophase</b> (n=35)	<b>Groupe Plasma</b> (n=34)
<b>Concentration plasmatique</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.22 $\pm$ 0.96	2.11 $\pm$ 0.52
<b>Concentration dans la biophase</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.29 $\pm$ 1.02	2.23 $\pm$ 0.56

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  DS.

**Table 30 - Concentration estimée en propofol dans les compartiments plasmatique et de la biophase lors de l'annonce par le patient de sa date de naissance**

	<b>Groupe Biophase</b> (n=35)	<b>Groupe Plasma</b> (n=34)
<b>Concentration plasmatique</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.01 $\pm$ 0.76	1.96 $\pm$ 0.54
<b>Concentration dans la biophase</b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	2.08 $\pm$ 0.79	2.05 $\pm$ 0.56

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  DS.

L'étude des concentrations en propofol estimées par le logiciel au moment du réveil confirme que les deux groupes sont homogènes et que la rapidité du réveil ne dépend que des capacités d'élimination et de redistribution du propofol par l'organisme.

On retrouve un décalage inverse au tableau 27 entre les compartiments plasmatique et de la biophase. Ceci semble correspondre à la rediffusion du produit du compartiment d'effet vers le compartiment plasmatique (effet inverse de l'hystérèse).

## **VII. DISCUSSION**

## **7-1 Difficultés d'utilisation du système de perfusion assisté par ordinateur.**

Six patients (3 dans chaque groupe) ont été exclus de l'étude après une erreur de programmation du logiciel, ou de manipulation de l'ordinateur, ou du pousse-seringue électrique, ou même en raison de l'absence d'un médecin anesthésiste formé à la pratique de l'AIVOC le jour de l'intervention (Tableau 6).

Ces erreurs peuvent être attribuées, d'abord au manque d'expérience de notre équipe dans cette pratique de l'AIVOC, ensuite l'ergonomie imparfaite du système ordinateur portable/cable de liaison/pousse-seringue électrique. Les problèmes de manipulation de l'ordinateur ou du pousse-seringue électrique ont été observés à deux périodes de l'anesthésie: soit lors de l'induction, pour trois patients, soit lors du changement de la seringue de propofol en cours d'intervention, pour les deux autres patients. Dans ces deux derniers cas, nous pouvons donc prendre en compte les données de l'induction de l'anesthésie, en particulier la rapidité de l'endormissement.

En raison de l'attention portée à l'insertion du masque laryngé au temps T3, le recueil des concentrations prédites dans le plasma et dans la biophase n'a malheureusement pu être réalisé que chez 17 patients dans le groupe "Biophase" et 17 patients dans le groupe "Plasma".

Le nombre de changements de cible est bien entendu proportionnel à la durée de l'intervention, mais il dépend aussi du type d'intervention (tableau 25). Par exemple, un allègement de la profondeur de l'anesthésie a souvent dû être réalisé pour les actes de chirurgie urologique endoscopique, entre l'induction anesthésique et le début de

l'intervention proprement dite, en raison de la durée du positionnement et de la préparation du champ opératoire.

Nous devons également tenir compte du phénomène d'apprentissage qu'ont probablement connu les trois médecins anesthésistes qui ont participé à cette étude pendant une période relativement longue (9 mois). Au fur et à mesure qu'ils se sont habitués au logiciel STANPUMP, ils ont probablement modifié plus fréquemment la concentration ciblée de propofol.

### **7-2 Durée des interventions**

La différence notable entre la durée de l'anesthésie et la durée du geste chirurgical (durées rapportées dans le tableau 8) ne semble pas être liée à la réalisation du protocole. Malgré l'importance du recueil de nombreuses données au moment de l'induction de l'anesthésie, la réalisation de notre protocole d'étude ne semble pas avoir entraîné de retard dans l'organisation du tableau opératoire. La durée des anesthésies est comparable à celles qui sont pratiquées de façon traditionnelle au Centre Hospitalier de Brabois. Le décalage entre les temps chirurgicaux et anesthésiques semblait essentiellement lié à l'installation du patient en position gynécologique, pour les interventions d'endoscopie urologique, et à la préparation du champ opératoire.

### **7-3 Rapidité de l'induction**

L'induction s'est avérée plus rapide dans le groupe Biophase que dans le groupe Plasma, tant sur le plan de la perte du contact verbal ( $64 \pm 13$  versus  $84 \pm 73$  secondes),

que de la survenue de l'apnée (78±21 versus 101±79 secondes). L'absence de différence significative de ces résultats semble liée à un nombre insuffisant de patients.

De plus, la dispersion de ces délais a été plus importante dans le groupe "Plasma", en rapport avec une différence très significative (P= 0,018 et P=0,007) entre les variances de ces délais. Ainsi, le délai d'apparition de l'effet clinique recherché a été moins prévisible dans le temps dans ce groupe, par rapport à celui des patients du groupe biophase. Deux patients en particulier n'ont cessé de parler qu'au bout de plus de 5 minutes !

Une étude avait mesuré en 1992 le délai de perte de contact verbal chez 3 groupes de 20 patients prémédiqués avec une benzodiazépine (témazépam 20 à 30 mg), sans usage de morphinique, lors d'une anesthésie au propofol à objectif de concentration avec une cible plasmatique de 3, 4 et 5 µg/mL<sup>128</sup>. Le délai de perte de contact verbal variait de 103 à 116 secondes (table 31).

**Table 31 - Rapidité de l'induction par perfusion intraveineuse de propofol à objectif de concentration en cible plasmatique**

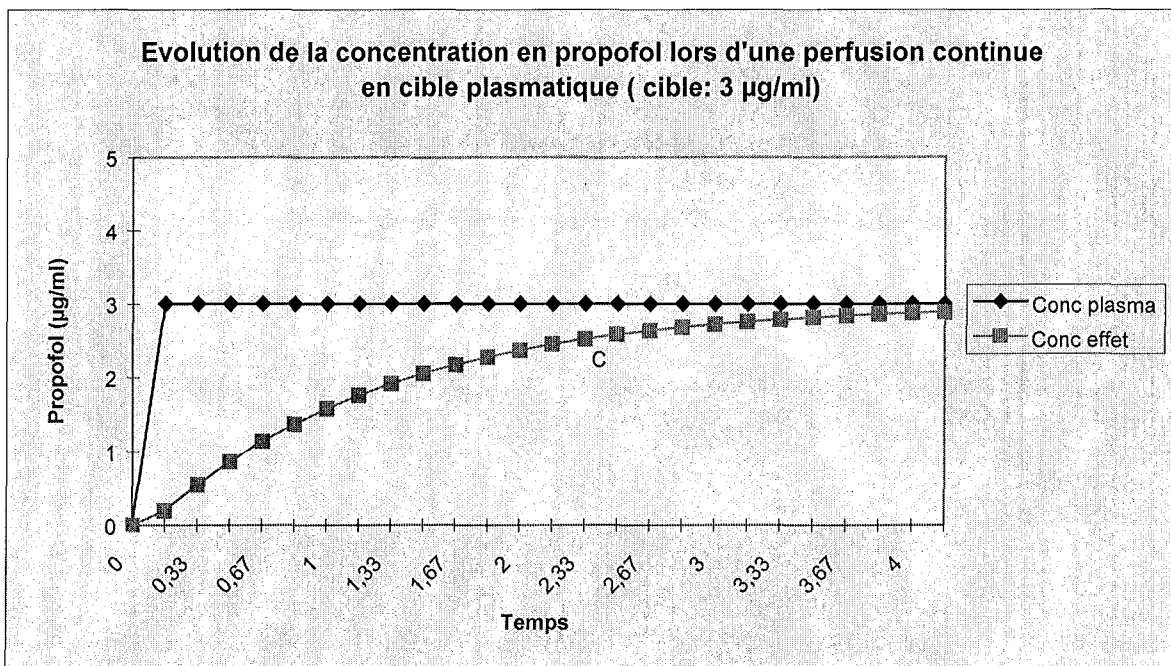
<b>Cible (µg/ml)</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>Délai de perte du contact verbal (sec)</b>	111 (90-170)	116 (75-184)	103 (45-136)

Les valeurs sont exprimées en moyenne (extrêmes).

A une cible plasmatique de 5 µg/ml, les délais de perte de contact verbal apparaissent dans cette étude comparables à ceux que nous avons observé en cas de choix d'une cible plasmatique.

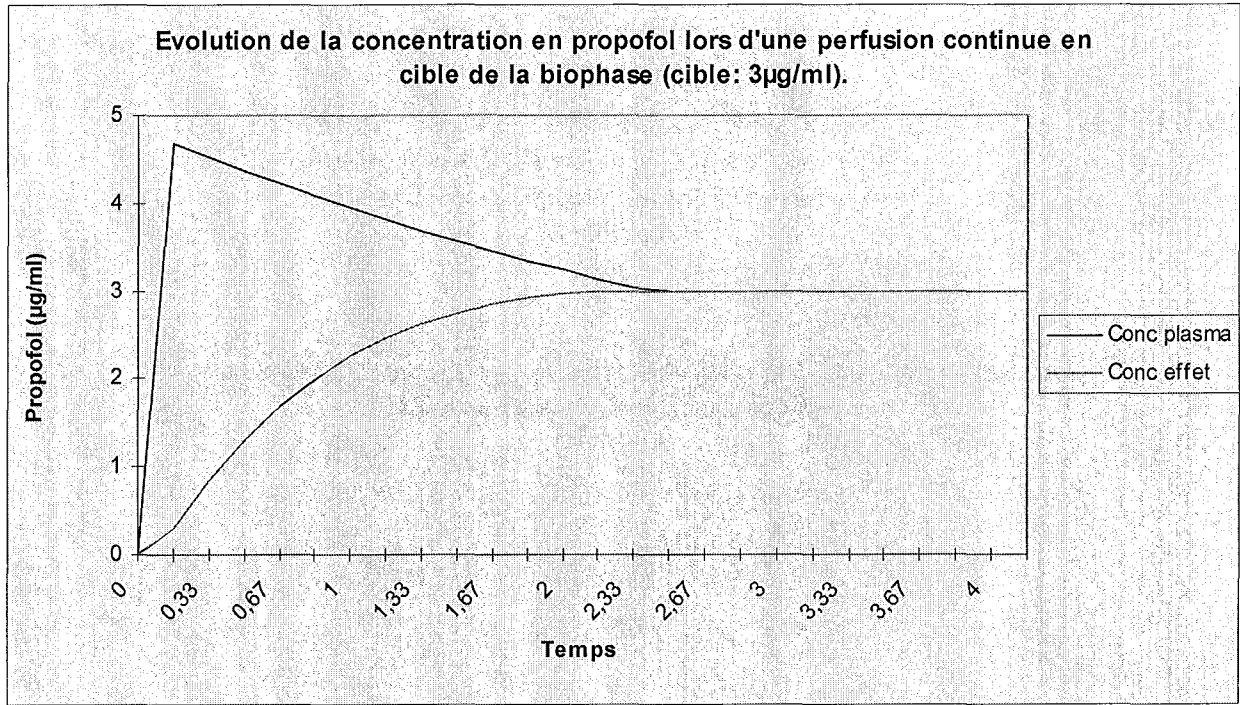
La diminution des délais d'induction dans le groupe "Biophase", si elle n'apparaît pas significative sur le plan statistique en raison du nombre de patient inclus dans notre étude, est attendue si on observe une simulation de deux anesthésies à objectif de concentration, la première en cible plasmatique et la deuxième en cible de la biophase (tableaux 32 et 33).

**Table 32 - concentrations plasmatiques et dans la biophase ou site-effet lors de l'induction d'une anesthésie au propofol selon une cible plasmatique**





**Table 33 - concentrations plasmatique et dans la biophase ou site-effet lors de l'induction d'une anesthésie au propofol selon une cible de la biophase**



Lors d'une perfusion assistée par ordinateur, lorsqu'on utilise une cible plasmatique, la concentration cérébrale, c'est à dire celle au niveau de la biophase ou site-effet, croît progressivement jusqu'à s'équilibrer avec la concentration plasmatique. Cet équilibre, lié à la diffusion de la molécule de propofol à travers la membrane hémato-encéphalique, et qui correspond à l'effet souhaité, n'est atteint qu'au bout de 4 minutes. En revanche, si on se sert d'une cible de la biophase, le débit initial du propofol est beaucoup plus important, ce qui permet d'obtenir un pic de concentration plasmatique. L'augmentation du gradient, au niveau de la barrière hémato-encéphalique, entre la concentration plasmatique et la concentration de la biophase, augmente la vitesse de diffusion du propofol à travers cette membrane, et la concentration correspondant à l'effet désiré au niveau de la biophase est obtenue en 2 minutes et demi.

Une étude publiée récemment par Struys retrouvait également une différence des délais de l'induction anesthésique au propofol, selon que l'on utilisait une cible plasmatique ou une cible de la biophase<sup>129</sup>. Trois groupes de 40 femmes, dont le début de l'anesthésie consistait en l'administration assistée par ordinateur, au moyen du logiciel RUGLOOP, étaient étudiés. Deux des groupes bénéficiaient, l'un d'une administration en cible plasmatique, l'autre d'une administration en cible biophase selon une Keo (constante de diffusion de la barrière hématoencéphalique) égale à celle calculée par Schnider et incluse dans le logiciel Stanpump. La concentration cible était de 5,4 µg/ml. Les délais de perte de contact verbal ont été relevés. La profondeur de l'anesthésie était estimée au moyen de l'index bispectral. Les deux études apparaissent donc comparables, sauf sur le plan de l'utilisation des morphinomimétiques (aucun morphinomimétique n'a été utilisé par Struys). Dans son étude il retrouvait une différence significative ( $P < 0,05$ ) entre les deux groupes pour les délais d'induction: les valeurs moyennes étaient de 90 secondes dans le groupe cible plasmatique et de 71 secondes dans le groupe biophase. On observe également une dispersion de ces délais plus importante dans le groupe cible plasmatique: les extrêmes sont de 44 à 601 secondes, contre 43 à 101 secondes dans le groupe biophase. Une dispersion plus importante des valeurs de l'index bispectral dans le groupe de la cible plasmatique était observée. Cette étude confirmait que l'utilisation de la cible plasmatique entraîne une induction de l'anesthésie plus longue et moins fiable. Chez ces femmes jeunes et en bonne santé, classées dans les catégories ASA 1 et 2, il n'était pas retrouvé de majoration du risque hémodynamique en cas d'utilisation de la cible de la biophase.

L'induction de l'anesthésie apparaît donc plus rapide lors d'une perfusion en cible de la biophase. Ce gain de temps se fait par l'intermédiaire d'une concentration plasmatique initiale plus élevée.

#### **7-4 Modifications respiratoires en cours d'anesthésie**

La dépression des centres respiratoires et des chémorécepteurs au CO<sub>2</sub> était similaire dans les deux groupes, entraînant une apnée après l'induction de l'anesthésie dont la durée a été de  $18 \pm 16$  minutes dans le groupe "Biophase" et de  $16 \pm 13$  minutes dans le groupe "Plasma". La ventilation des patients était assistée manuellement, afin de maintenir une concentration en CO<sub>2</sub> expiré modérément élevée, de l'ordre de 50 mmHg, et ainsi de stimuler les centres respiratoires des patients. Aucune désaturation notable n'a été relevée dans les deux groupes. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que le propofol diminue la réponse ventilatoire à l'hypercapnie<sup>130</sup>, mais aussi à l'hypoxie<sup>131</sup>.

## **7-5 Profondeur de l'anesthésie en fonction des temps opératoires**

Nous avons choisi d'utiliser le masque laryngé pour le contrôle des voies aériennes. Ceci nous permettait d'évaluer au mieux la profondeur de l'anesthésie. Lors de l'induction, il nous était nécessaire d'obtenir une anesthésie profonde avec un grand relâchement des muscles laryngés et pharyngés. Lors de l'entretien, nous pouvions alléger l'anesthésie jusqu'à la reprise de la ventilation spontanée.

Même si cette différence n'est pas significative sur le plan statistique pour des raisons déjà énoncées, il semble que la profondeur anesthésique nécessaire à l'insertion du masque laryngé soit plus rapidement obtenue en perfusion à objectif de concentration dans la biophase que dans le plasma (246 versus 271 secondes, tableau 16). On retrouve pour ce paramètre une dispersion plus importante des temps d'insertion du masque laryngé dans le groupe "Plasma" (variance de 53 secondes dans le groupe "Biophase" et de 95 secondes dans le groupe "Plasma"), comme c'est le cas pour la perte de conscience et le délai de survenue de l'apnée.

L'échec de l'insertion du masque laryngé est souvent en rapport avec une profondeur d'anesthésie insuffisante<sup>132</sup>. De même, la survenue d'une toux, d'un hoquet ou d'un laryngospasme au moment de son insertion doit faire évoquer une anesthésie trop légère<sup>133 134</sup>. En absence de potentialisation par un morphinomimétique, la concentration plasmatique en propofol estimée pour l'insertion d'un masque laryngé doit être de 6 à 9 µg/ml chez l'adulte<sup>135</sup>. Elle a été mesurée, à l'état d'équilibre entre les concentrations plasmatiques et dans le site-effet (système Diprifusor\*), comme devant être au moins supérieure à 4,3 µg/ml. La même étude a estimé la Cp95% du propofol pour l'insertion du masque laryngé à 6 µg/ml, sans adjonction de morphinomimétique ou de protoxyde d'azote. Cette Cp 95% correspond à la concentration plasmatique où

l'insertion du masque laryngé est possible chez 95% des patients<sup>136</sup>. Dans notre étude, en raison de la potentialisation par le sufentanil, cette concentration cible a été baissée à 5 µg/ml. Cette concentration s'est avérée suffisante pour insérer le masque laryngé chez 80% des patients dans le groupe "Biophase" versus 60% dans le groupe "Plasma". De plus, on a relevé des risques d'anesthésie insuffisante lors de l'insertion de ce masque laryngé dans le groupe "Plasma".(hoquet, fuites, etc...).

Nous avons également relevé un nombre plus important de mouvements durant l'intervention dans le groupe "Plasma" (29 % versus 5,7%, P=0,0094). Cette fréquence plus importante semble donc en relation, dans ce groupe, avec une moindre adéquation de l'effet anesthésique souhaité par rapport à un temps opératoire donné (tableau 23).

La moindre adaptation de la profondeur de l'anesthésie au cours des temps opératoires est en faveur, dans le groupe "Plasma", non seulement d'une induction plus lente, mais aussi d'une moins bonne prédictibilité par l'ordinateur de la concentration en propofol. La très grande dispersion des délais d'endormissement retrouvée lors de l'induction en cible plasmatique peut être interprétée comme une moindre prédiction de l'effet en fonction de la concentration, ou du délai d'équilibration des concentrations plasmatiques et cérébrales.

Le propofol, comme beaucoup d'autres agents anesthésiques intraveineux, entraîne une diminution du débit sanguin cérébral qui est concentration-dépendante<sup>137</sup>. Cette diminution du débit sanguin cérébral est concomitante d'une diminution du métabolisme cérébral<sup>138</sup>, qui pourrait participer à la perte de conscience. Les logiciels de perfusion intraveineuse assistée par ordinateur en ne se basant que sur les concentrations plasmatiques, ne permettraient qu'une moindre adaptabilité de la profondeur de l'anesthésie par rapport à ceux se basant sur les concentrations au site-effet<sup>139</sup>.

## **7-6 Modifications hémodynamiques liées à l'administration de propofol**

Dans les deux groupes, les patients ont présenté une bonne stabilité hémodynamique. Seuls deux patients dans chaque groupe ont nécessité, de façon ponctuelle, l'administration de faibles doses d'éphédrine (6 mg).

Il avait été envisagé que l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration utilisée en cible de la biophase entraînerait des hypotensions artérielles. Cela n'a pas été le cas, malgré un débit de perfusion plus important et des concentrations plasmatiques plus élevées lors de l'induction. Cette hypothèse était également soutenue par les doses totales de propofol consommé plus importantes dans la cible de la biophase ( $982 \pm 511$  versus  $777 \pm 379$  mg).

Le nombre de patients ayant nécessité un bolus d'éphédrine pour une baisse de la pression artérielle est identique dans les deux groupes de patients. Dans notre étude, on ne retrouve donc pas de majoration des effets hémodynamiques du propofol lors de l'administration assistée par ordinateur en cible biophase, malgré l'existence de vitesses de perfusion plus importantes en cible biophase, et malgré des doses totales administrées plus importantes dans ce dernier groupe (cf table 9).

Notre étude ne retrouve en effet pas de majoration du risque hémodynamique lors de l'emploi du propofol en perfusion assistée par ordinateur avec cible de la biophase.

Cependant ce résultat doit être pondéré par le fait que cette étude a été réalisée sur des patients en bon état général, classés cliniquement dans les catégories ASA 1 ou 2. De plus, la stabilité hémodynamique des patients n'a été étudié qu'au moyen d'une

mesure non invasive et intermittente de la pression artérielle. Il est possible que d'éventuels épisodes d'hypotension artérielle soient survenus dans l'intervalle de temps séparant deux mesures.

L'administration intraveineuse de propofol entraîne une vasodilatation artérielle périphérique, responsable d'une diminution de la pression artérielle, indépendamment du débit cardiaque<sup>140</sup>. Selon les études réalisées, cette vasodilatation peut être attribuée, soit à son effet sur le système nerveux central qui est responsable d'une diminution des afférences sympathiques sur le système vasculaire périphérique, entraînant une diminution du baroreflexe<sup>141</sup>, soit aussi à un effet vasodilatateur direct, par une action de type inhibiteur calcique ou inhibiteur de la cyclo-oxygénase, sur la fibre musculaire lisse des vaisseaux<sup>142 143</sup>. Le propofol possède en outre en effet dépresseur myocardique direct, lié aussi à une action sur la fibre musculaire du ventricule<sup>144</sup>. La part respective de ces trois effets du propofol n'est pas encore faite. Cependant, l'effet vasodilatateur direct est lié à la concentration plasmatique du propofol, qui est beaucoup plus importante lors de l'induction de l'anesthésie en ciblant la biophase. L'absence de modifications hémodynamiques notables dans le groupe "Biophase" apparaît en faveur de la prédominance de l'effet central, sur le baroreflexe, lors des hypotensions artérielles observées au cours de l'administration de propofol.

## 7-7 Caractéristiques du réveil

La définition des critères de réveil au décours d'une anesthésie peut varier en fonction des études<sup>145</sup>. Nous avons choisi deux critères de réveil: d'abord l'ouverture des yeux à la demande, caractérisée par une réponse aux ordres simples, puis ensuite l'orientation caractérisée par la capacité à annoncer sa propre date de naissance.

Le délai d'ouverture des yeux était de 13 minutes, le patient était considéré comme orienté en 16 minutes en moyenne après l'arrêt de la perfusion de propofol. Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus lors d'une étude sur 92 patients qui subissaient une intervention chirurgicale mineure de type ambulatoire, soit avec une perfusion continue de propofol, soit avec du desflurane<sup>146</sup>:

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de l'étude, ce qui peut être expliqué aisément. Lors d'une administration par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration, et une fois l'état d'équilibre atteint, la diminution de la concentration du médicament ne dépend que des capacités de distribution et d'élimination de l'organisme. Ces résultats semblent prouver qu'il n'existait pas de biais entre les deux groupes, notamment en ce qui concerne l'administration de morphinomimétique (les réinjections de sufentanil étaient laissées au choix du médecin anesthésiste).

**Table 34 – Délais de réveil au cours d'anesthésies au propofol et/ou au desflurane**

Réveil (minutes)	Propofol/N2O	Propofol/Desflurane /N2O	Desfluane/N2O	Desflurane
Ouverture des yeux	7,3	5,1	5,9	4,5
Date de naissance	10,2	8,3	9,0	6,7



Les valeurs observées dans notre étude étaient légèrement plus longues que celles observées lors d'anesthésies au sévoflurane, avec une réponse aux ordres simples au bout de 9,2 minutes et une orientation du patient au bout de 13 minutes <sup>147</sup>. Une autre étude avait comparé en 1995 la rapidité du réveil au cours d'anesthésies au propofol en TIVA, au sévoflurane après induction par le propofol, ou exclusivement au sévoflurane, sur 146 patients bénéficiant d'interventions de chirurgie ambulatoire ORL ou gynécologique <sup>148</sup>:

**Table 35 – Délais de réveil au cours d'anesthésies au propofol et/ou sévoflurane**

Réveil (minutes)	Propofol/N2O	Propofol/Sévoflurane/ N2O	Sévoflurane/N2O
Ouverture des yeux	9+-4	9+-5	10+-5
Date de naissance	13+-7	13+-7	15+-10

Nous obtenons donc dans cette étude des délais de réveils légèrement supérieurs à ceux qui ont été observés avec d'autres modes d'administration du propofol, ou d'anesthésiques halogénés. Dans les études citées précédemment, l'analgésique utilisé en per-opératoire a été le fentanyl, alors que c'est le sufentanil qui a été utilisé au cours de notre étude. Or le sufentanil s'accumule beaucoup moins que le fentanyl. De plus l'administration de morphinique était systématiquement arrêtée 45 minutes avant la fin de l'intervention chirurgicale. Les délais de réveil qui ont été observés dans notre étude ne peuvent donc pas être mis en relation avec un surdosage relatif en morphinomimétiques. De plus la différence de 4 à 7 minutes apparaît trop faible pour entraîner une perte de temps significative dans l'organisation des interventions.

Les caractéristiques du réveil ont toujours été de bonne qualité. Dans chacun des deux groupes, nous n'avons observé aucun effet secondaire à type de nausées, vomissements ou agitation en postopératoire.

Sur le plan pharmacodynamique, dans les deux groupes, la concentration prédite en propofol au moment de l'ouverture des yeux se situait entre 2,1 et 2,2 µg/ml dans le compartiment plasmatique, et entre 2,2 et 2,3 µg/ml dans la biophase. Lorsque le patient était capable d'annoncer sa date de naissance, la concentration prédite était aux alentours de 2,0 µg/ml dans le compartiment plasmatique et de 2,1 dans la biophase. Plusieurs études avaient mesuré la concentration plasmatique en propofol au moment du réveil. L'administration de propofol était soit isolée, soit associée à de l'alfentanil et du protoxyde d'azote. Les valeurs rapportées ont été respectivement de 1,04 µg/ml<sup>149</sup>, 1,07 µg/ml<sup>150</sup> et 1,59 µg/ml<sup>151</sup>. Dans l'avant-dernière étude, les performances psychomotrices de ces patients ne retournaient aux valeurs pré-anesthésiques que lorsque que la concentration en propofol atteignait 0,4 µg/ml.

Les valeurs de réveil retrouvées dans notre étude apparaissent donc plus élevées que celles observées lors des études précédentes. Ces résultats pourraient s'expliquer par un protocole anesthésique différent par rapport aux autres études.

## **VIII. CONCLUSION**

L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) est une innovation thérapeutique qui permet de modifier au mieux la profondeur de l'anesthésie, en adaptant les rythmes d'administration et les concentrations en anesthésiques intraveineux, aux différents temps anesthésiques et opératoires. Les différents logiciels disponibles actuellement permettent au médecin anesthésiste d'obtenir des niveaux de concentration stable au niveau du plasma ou du site-effet ou biophase.

L'étude réalisée a comparé différents paramètres d'une anesthésie générale intraveineuse assistée par ordinateur, en comparant une cible plasmatique ou dans la biophase, au moment de l'induction, de l'insertion d'un masque laryngé, de l'incision chirurgicale et du réveil.

Dans les deux groupes, il n'y a pas été mis en évidence de perturbation significative des fonctions hémodynamiques ou respiratoires des patients, et il n'a pas été relevé de retard de réveil.

Chez les patients dont la cible était la biophase, l'induction a été plus rapide, et l'insertion du masque laryngé a été plus facile. Le masque laryngé a également été mieux toléré par les patients, chez qui on a relevé beaucoup moins de mouvements en cours d'intervention.

Ces résultats sont en faveur d'une anesthésie de meilleure qualité en cas d'anesthésie à objectif de concentration ciblant la biophase, qui permet d'obtenir de façon plus rapide, plus précise et plus reproductible la concentration correspondant à l'effet anesthésique souhaité, sans entraîner d'effets secondaires délétères.

---

## **IX- BIBLIOGRAPHIE**

- 
- <sup>1</sup> Bergman N. Early Intravenous Anaesthesia: An Eyewitness Account. *Anesthesiology*, 1990; 72: 185-186.
- <sup>2</sup> Vandam L. Histoire de l'Anesthésie. In: Miller RD, Anesthésie, New-York, Churchill Livingstone ed., 1996: 9-19.
- <sup>3</sup> Glass P, Shafer S, Jacobs J, et al. Intravenous anesthetic delivery. In: Miller RD, Anesthesia, New-York, Churchill Livingstone ed., 1996: 389-416.
- <sup>4</sup> Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur J of Pharm*, 1968; 4: 317-324.
- <sup>5</sup> Wagner J. A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1974: 691-700.
- <sup>6</sup> Hengstmann J, Stoeckel H, Schüttler J, et al. Infusion model for fentanyl based on pharmacokinetics analysis. *Br J Anaesth*, 1980; 52: 1021-1025.
- <sup>7</sup> Schwilden H. A General method for calculating the dosage-scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharm*, 1981; 20: 379-386.
- <sup>8</sup> Ausems M, Hug C, Vuyk J, et al. Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for lower abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1983; 55: 191S.
- <sup>9</sup> Ausems M, Vuyk J, Hug C, et al. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1988; 68: 851-861.
- <sup>10</sup> Ausems M, Stanski D, Hug C, et al. An Evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer- assisted infusion of alfentanil. *Br J Anaesth*, 1985; 57: 1217-1225.
- <sup>11</sup> Alvis J, Reves J, Govier A, et al. Computer-assisted continuous infusion of fentanyl during cardiac anesthesia: Comparison with a Manual Method. *Anesthesiology*, 1985; 63: 41-49.
- <sup>12</sup> Ebling W, Lee E, Stanski D, et al. Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics through computer simulation: the comparative clinical profile of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*, 1990; 72: 650-658.
- <sup>13</sup> Raemer D, Bushman A, Varvel J, et al. The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion system for alfentanil. *Anesthesiology*, 1990; 73: 66-72.
- <sup>14</sup> Crankshaw D, Boyd M, Bjorksten A, et al. Plasma drug efflux: a new approach to optimisation of drug infusion for constant blood concentration of thiopental and methohexital. *Anesthesiology*, 1987; 67: 32-41.

- 
- <sup>15</sup> Hughes M, Glass P, Jacobs J, et al. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetics models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992; 76: 334-341.
- <sup>16</sup> Coetzee J, Glen J, Wium C, et al. Pharmacokinetic model selection for target-controlled Infusions of Propofol. *Anesthesiology*, 1995; 82: 1328-1345.
- <sup>17</sup> Cockshoot I. Propofol ("Diprivan") pharmacokinetics and metabolism. An overview. *Medical Journal*, 1985; 61; suppl : 45-50.
- <sup>18</sup> Smith I, White P, Nathanson M, et al. Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesiology*, 1994; 81: 1005-1043.
- <sup>19</sup> Schuttler J, Schwilden H, Stoeckel H, et al. Pharmacokinetics-dynamics of diprivan (abstract). *Anesthesiology*, 1986; 65:A549.
- <sup>20</sup> Viviani X. Modes d'administration du Diprivan\*. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1994; 13: 524-527.
- <sup>21</sup> Scott J, Stanski D. Comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil using the EEG. *Anesthesiology*, 1984; 62: A376.
- <sup>22</sup> Scott J, Ponganis K, Stanski D. EEG quantitation of narcotic effect: The comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*, 1985; 62:234-241.
- <sup>23</sup> Lang E, Flaishon R, Sebel S, et al. Monitoring the adequacy of intravenous anaesthesia. *Anesth Pharm Rev*, 1995; 3:37-45.
- <sup>24</sup> Flaishon R, Windsor A, Sigl J, et al. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. *Anesthesiology*, 1997; 86: 613-619.
- <sup>25</sup> Doi M, Gajraj R, Mantzaridis, et al. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory potential index. *Br J Anaesth*, 1997; 78: 180-184.
- <sup>26</sup> Kearse L, Manberg P, Chamoun N, et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 1994; 81: 1365-1370.
- <sup>27</sup> Fisher D, Szenoradsky J, Wright P, et al. Pharmacodynamic modelling of vecuronium induced twitch depression. *Anesthesiology*, 1997; 86: 558-566.
- <sup>28</sup> Fisher D, Wright P. Are plasma concentration values necessary for pharmacodynamic modeling of muscle relaxants? *Anesthesiology*, 1997; 86: 567-575.
- <sup>29</sup> Nathan N, Sperandio M, Erdmann W, et al. Le Physioflex\*: ventilateur de circuit fermé autorégulé d'anesthésie par inhalation à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1997; 16: 534-540.

- 
- <sup>30</sup> Otteni JC. Anesthésie par inhalation à objectif de concentration ou anesthésie quantitative par inhalation contrôlée par ordinateur. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1997; 16: 477-478.
- <sup>31</sup> Shafer S. Principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Staff Anesthesiologists, Stanford University, May 1996.
- <sup>32</sup> Billard V, Meistelman C. Pharmacocinétique et pharmacodynamique des agents anesthésiques intraveineux. In: Gosgnach M, Chauvin M, Riou B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Anesthésie-réanimation d'aujourd'hui. Arnette ed., Paris, 1998, p 1-19.
- <sup>33</sup> Chauvin M. Principes de pharmacocinétique appliqués à l'anesthésie intraveineuse. In: Conférences d'Actualisation, 30ème congrès de la SFAR. Paris: Masson; 1987; p3-15.
- <sup>34</sup> Fiset P. Notions de pharmacocinétique. In: SAMII 1993.
- <sup>35</sup> Bühner M, Maitre P, Hung O, et al. Thiopental pharmacodynamics: defining the pseudo-steady-state serum concentration- EEG effect relation ship. *Anesthesiology*, 1992; 77: 226-236.
- <sup>36</sup> Gan T, Glass P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of intravenous anaesthesia. *Anaesth Pharm Rev*, 1995; 3: 28-36.
- <sup>37</sup> Billard V, Moulla F, Bourgain JL, et al. Hemodynamic response to induction and intubation: propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology*, 1994; 81: 1384-1393.
- <sup>38</sup> Dixon J, Roberts F, Tackley R, et al. Study of the possible interaction between fentanyl and propofol using a computer-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth*, 1990; 64: 142-147.
- <sup>39</sup> Vuyk J, Lim T, Engbers F. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during low abdominal surgery in women. *Anesthesiology*, 1995; 83:8-22.
- <sup>40</sup> Vuyk J, Bovill J. Drug interactions in anaesthesia. *Anaesth Pharm Phys Rev*, 1996; 4:111-120.
- <sup>41</sup> Vuyk J, Engbers F, Burm A. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 1996; 84:288-299.
- <sup>42</sup> Bailey J. A technique for approximately maintaining constant plasma levels of intravenous drugs. *Anesthesiology*, 1993; 78: 116-123.
- <sup>43</sup> Barvais L, Velghe-Lenelle C, et al. Infusion continue d'agents hypnotiques et analgésiques pour l'entretien de l'anesthésie. Réalisation pratique. In: Arnette ed. , Paris, Journées d'Enseignement Post-Universitaire en Anesthésie-Réanimation, 1994, p1-24.
- <sup>44</sup> O'Hara D, Bogen D, Noordergraaf A, et al. The use of computers for controlling the delivery of anaesthesia. *Anesthesiology*, 1992; 77: 563-581.



- 
- <sup>45</sup> O'Hara D, Derbyshire G, Overdyck F, et al. Closed-loop infusion of atracurium with four different anesthetic techniques. *Anesthesiology*, 1991; 74:258-263.
- <sup>46</sup> Schuttler J, Schwilden H. Closed-loop systems in clinical anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 1997; 9: 457-461.
- <sup>47</sup> Maitre P, Shafer S. A simple pocket calculator approach to predict anesthetic drug concentrations from pharmacokinetic data. *Anesthesiology*, 1990; 73: 332-336.
- <sup>48</sup> Schwilden H, Schüttler J, Stoeckel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anesthesia. *Anaesth*, 1983; 38: 51-56.
- <sup>49</sup> Barvais L, Cantraine F, Coussaert E et al. CINA: A software to Compose Infusion sheets fir IV Anesthetic drugs. *Intern J Clin Mon Comp*, 1991; 8: 225-229.
- <sup>50</sup> Hung O, Varvel J, Shafer S. Thiopental pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 1992: 237-244.
- <sup>51</sup> Glen J. The development of "Diprifusor": a TCI system for propofol. *Anaest*, 1998;53; *suppl 1*: 13-21.
- <sup>52</sup> Kenny G, White M. A portable target-controlled infusion system. *Int J Clin Mon Comp*, 1992; 9: 179-182.
- <sup>53</sup> Servin F, Billard V. Application pratique de l'AIVOC: Diprifusor\*. In: Arnette ed., Journées d'Enseignement Post-Universitaire en Anesthésie-Réanimation, 1998; 79-88.
- <sup>54</sup> Cazalaà J. Utilisation des appareils de perfusion pour l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1998, vol 17; 1: fi 9-12.
- <sup>55</sup> Gray J, Kenny G. Development of the technology for "Diprifusor" TCI systems. *Anaesth* 1998; 53; *suppl 1*: 22-27.
- <sup>56</sup> Russell D. Intravenous anaesthesia: manual infusion schemes versus TCI systems. *Anaesth*, 1998; 53; *suppl 1*: 42-45.
- <sup>57</sup> Coates D. "Diprifusor" for general and day-case surgery. *Anaesth*, 1998; *suppl 1*: 46-48.
- <sup>58</sup> Tourtier Y, Safran D. Matériopharmacovigilance: application au couple produit plus dispositif pour l'AIVOC. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1998; 17:fi 16-17.
- <sup>59</sup> Milne S, Kenny G. Future applications for TCI systems. *Anaesth*, 1998; 53; *suppl 1*: 56-60.
- <sup>60</sup> Arndt G, Reiss W, Bathke, et al. The estimated plasma concentration at witch patients are induced and awoken from general anaesthesia with propofol. *Clin Pharm Ther*, 1993; 53: 224.
- <sup>61</sup> Vuyk J, Lim T, Engbers F, et al. Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxyde for lower abdominal surgery for female patients. *Anesthesiology*, 1993; 78: 1036-1045.

- 
- <sup>62</sup> Alvis J, Reves J, Govier A, et al. Computer-assisted continuous infusion of fentanyl during cardiac anesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology*, 1985; 63: 41-49.
- <sup>63</sup> Jain U, Body S, Bellows W, et al. Multicenter study of targeted controlled infusion of propofol-sufentanil versus sufentanil-midazolam for coronary artery bypass. *Anesthesiology*, 1996; 85:522-535.
- <sup>64</sup> Bailey J, Mora C, Shafer S, et al. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularisation. *Anesthesiology*, 1996; 84: 1288-1297.
- <sup>65</sup> Bone M, Bristow. Total intravenous anaesthesia in stereotactic surgery: one year's clinical experience. *Eur J Anaesth*, 1991; 8 (1): 47-54.
- <sup>66</sup> Samra S, Sneyd R, Ross D, et al. Effects of propofol sedation on seizures and intracranial recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. *Anesthesiology*, 1995; 82: 843-851.
- <sup>67</sup> Huggins N. "Diprifusor" for neurosurgical procedures. *Anaesth*, 1998; 53, suppl 1: 53-55.
- <sup>68</sup> Tramer M, Moore A, McQuay H, et al. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia versus omitting nitrous oxide versus total intravenous anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth*, 1997; 78: 256-259.
- <sup>69</sup> Sutcliffe N, Hyde R, Martay K, et al. Use of "Diprifusor" in anaesthesia for ophthalmic surgery. *Anaesth*, 1998; 53, suppl 1: 49-52.
- <sup>70</sup> Korttila K. Intravenous anaesthesia for the ambulatory patient. In: JEPU 1994.
- <sup>71</sup> Zbinden A, Luginbühl M et al. Inhalational versus intravenous anaesthetic in day-case surgery. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 1996; 9:462-470.
- <sup>73</sup> Donnely J, Webster R, et al. Computer-controlled anaesthesia in the management of bronchopleural fistula. *Anaesth*, 1991; 46:383-384.
- <sup>74</sup> Richards A, Orton J, Gregory M, et al. Influence of ventilatory mode on target concentrations required for anaesthesia using a "Diprifusor" TCI system. *Anaesth*, 1998; 53; suppl 1; 77-81.
- <sup>75</sup> Irwin M, Campbell R, Tsui Siu Lung, et al. Patient maintained alfentanil target-controlled infusion for analgesia during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Can J Anaesth*, 1996; 43: 919-924.
- <sup>76</sup> Molnar R, Zelcer J, White P, et al. Computer-controlled propofol infusion for sedation during regional anaesthesia. *Anaesth Int Care*, 1993; 21:243.
- <sup>77</sup> Albanese J, Martin C, Lacarelle B, et al. Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology*, 1990; 73: 214-217.

- 
- <sup>78</sup> Lerailler G, Menguy E, Boulanger V, et al. Etude coût-utilité midazolam versus propofol en sédation après chirurgie aortique. In: 37ème congrès de la SFAR, R10.
- <sup>79</sup> Kenny G. Patient sedation: technical problems and developments. *Eur J Anaesth*, 1996; 13:18-21.
- <sup>80</sup> Van Den Nieuwenhuyzen M, Engbers F, Burm A et al. Target-controlled infusion of alfentanil for post-operative analgesia: a feasibility study and pharmacodynamic evaluation in the early postoperative period. *British Journal of Anaesthesia*, 1997; 7: 17-23.
- <sup>81</sup> Bideshwar K, Sudha A, Honorato F, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*, 1994, 80:104-122.
- <sup>82</sup> Fisher D. Propofol in pediatrics. *Anesthesiology*, 1994; 80: 2-5.
- <sup>83</sup> Marsh B, White M, Morton N et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*, 1991; 67: 41-48.
- <sup>84</sup> Doyle E, McFadzean W, Morton S, et al. IV anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system: comparison with inhalation anaesthesia for general surgical procedures in children. *Br J Anaesth*, 1993; 70: 542-545.
- <sup>85</sup> Fiset P, Engstrom R, Fitzgerald D, et al. The pharmacokinetics of computer-controlled alfentanil administration in children undergoing cardiac surgery. In: 1992 annual meeting of the ASA, New Orleans, LA.
- <sup>86</sup> Fisher D, Canfell P, Spellman M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. *Anesthesiology*, 1990; 73:33-37.
- <sup>87</sup> Stanski D, Maitre P. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited. *Anesthesiology*, 1990; 72: 412-422.
- <sup>88</sup> Avram M, Krejcie T, Henthorn T, et al. The relationship of age to the pharmacokinetics of early drug distribution: the concurrent disposition of thiopental and indocyanine green. *Anesthesiology*, 1990; 72: 403-411.
- <sup>89</sup> Servin F, Farinotti R, Haberer JP, et al. Propofol infusion for maintenance of anaesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1993; 78: 657-665.
- <sup>90</sup> Chassard D, Berrada K, Bryssine B, et al. Influence of body compartments on propofol induction dose in female patients. *Act Anaesth Scand*, 1996; 40: 889-891.
- <sup>91</sup> Ausems M, Stanski D, Hug C, et al. An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer-assisted infusion of alfentanil. *Br J Anaesth*, 1985; 57: 1217-1225.
- <sup>92</sup> Raemer D, Bushman A, Varvel J, et al. The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion system for alfentanil. *Anesthesiology*, 1990; 73: 66-72.

- 
- <sup>93</sup> Scott J, Ponganis K, Stanski D, et al. EEG quantitation of narcotic effect: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*, 1985; 62: 234-241.
- <sup>94</sup> Maitre P, Ausems M, Vozech S, et al. Evaluating the accuracy of using population pharmacokinetic data to predict plasma concentration of alfentanil. *Anesthesiology*, 1988; 68: 59-67.
- <sup>95</sup> Maitre P, Vozech S, Heykans J, et al. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividuan variability in patients. *Anesthesiology*, 1987; 66:3-12.
- <sup>96</sup> Hung O, Varvel J, Shafer S, et al. Thiopental pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 1992; 77: 237-244.
- <sup>97</sup> Benmalek F, Dumé L, Abhay K, et al. Evaluation de la précision des concentrations prédites lors de la perfusion de propofol assistée par ordinateur en chirurgie orthopédique. In: 38ème congrès de la SFAR, 1995, R111.
- <sup>98</sup> Crankshaw D, Morgan D, Beemer G, et al. Preprogrammed infusion of alfentanil to constant arterial plasma concentration. *Anesth Analg* 1993; 76: 556-561.
- <sup>99</sup> Benmalek F, Dume L, Abhay, et al. Evaluation de la précision des concentrations prédites lors de la perfusion de propofol assistée par ordinateur en chirurgie orthopédique. In: 37ème congrès de la SFAR, R111, Masson ed., Paris.
- <sup>100</sup> Swinhoe C, Peacock J, Glen J, et al. Evaluation of the predictive performance of a "Diprifusor" TCI system. *Anaesth*, 1998; 53, suppl 1: 61-67.
- <sup>101</sup> Cohen A. A computer-controlled syringe driver for use during anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1986; 58: 670-675.
- <sup>102</sup> Servin F. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesth*, 1998; 53; suppl 1: 82-86.
- <sup>103</sup> Kissin I. Interactions of intravenous anaesthetics: general principles. *Anaesth Pharm Rev*, 1995; 3:90-101.
- <sup>104</sup> Hui T, Short T, Hong W, et al. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology*, 1995; 82: 641-648.
- <sup>105</sup> Stanski R, Shafer S. Quantifying anesthetic drug interaction. *Anesthesiology*, 1995; 83: 1-5.
- <sup>106</sup> Vuyk J, Bovill J. Drug interactions in anaesthesia. *Anaesth Pharm Phys Rev*, 1996; 4; 111-120.
- <sup>107</sup> Vuyk J, Lim T, Engbers F, et al. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology*, 1995; 83:8-22.

- 
- <sup>108</sup> Vuyk J, Engbers F, Burm A, et al. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 1996; 84:288-299.
- <sup>109</sup> Schuttler J. Total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesth*, 1988; suppl 43: 2-7.
- <sup>110</sup> Smith C, McEwan A, Jhaveri R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology*, 1994; 81: 820-828.
- <sup>111</sup> Versichelen L, Struys M, Rolly G, et al. Influence of pre-anaesthetic medication on target propofol concentrations, using target-controlled infusions (TCI). *Br J Anaesth*, 1995; 74: suppl 1: abs 273.
- <sup>112</sup> Struys S, Versichelen L, Rolly G, et al. Influence of pre-anaesthetic medication on target propofol concentration using a "Diprifusor" TCI system during ambulatory surgery. *Anaesth*, 1998; 53, suppl 1: 68-71.
- <sup>113</sup> Billard V. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1997; 16: 250-273.
- <sup>114</sup> Viviani X, Guidon-Attali C, Granthil C, et al. Anesthésie intraveineuse assistée par ordinateur: intérêt, méthode et application. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1993; 12: 38-47.
- <sup>115</sup> Engbers F. Practical use of "Diprifusor" systems. *Anaesth*, 1998; 53: suppl 1: 28-34.
- <sup>116</sup> AIVOC: Approche pratique. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1998; 17, Formation Information, fi 1-18.
- <sup>117</sup> Vuyk J, Engbers F, Lemmens H, et al. Pharmacodynamics of propofol in female patients. *Anesthesiology*, 1992; 77:3-9.
- <sup>118</sup> Maitre P. Diprivan\*: Concentrations efficaces en fonction des variables physiologiques et des médicaments associés. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1994; 13: 505-509.
- <sup>119</sup> Glass P, Doherty M, Jacobs J et al. Plasma concentration of fentanyl with 70% nitrous oxide to prevent movement at skin incision. *Anesthesiology*, 1993; 78: 842-847.
- <sup>120</sup> Hughes M, Glass P, Jacobs J, et al. Multicompartment pharmacokinetics models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*, 1992; 76: 334-341.
- <sup>121</sup> Ausems M, Hug C, Vuyk J, et al. Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for lower abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 1983, 55, 191S.
- <sup>122</sup> Ausems M, Vuyk J, Hug C, et al. Comparison of computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1988; 68: 851-861.

- 
- <sup>123</sup> Ausems M, Stanski D, Hug C, et al. An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer-assisted infusion of alfentanil. *Br J Anaesth*, 1985; 57: 1217-1225.
- <sup>124</sup> Vuyk J, Lim T, Engbers F, et al. Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to propofol or nitrous oxide for lower abdominal surgery in female patients. *Anesthesiology*, 1993; 78: 1036-1045.
- <sup>125</sup> Egan T, Lemmens H, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new-short acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 1993; 79:881-892.
- <sup>126</sup> Drover D, Lemmens H. Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanil as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology*, 1998; 89: 869-877.
- <sup>127</sup> Viviani X, Guidon-Attali C, Martin C, et al. Anesthésie intraveineuse assistée par ordinateur: intérêt, méthodes et applications. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1993, 12: 38-47.
- <sup>128</sup> Chaudri S, White M, Kenny G, et al. Induction of anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system. *Anaesth*, 1992; 47: 551-553.
- <sup>129</sup> Struys M, De Smet T, Depoorter B, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*, 2000; 92: 399-406.
- <sup>130</sup> Blouin R, Conard P, Gross J, et al. Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology*, 1991; 75:940-944.
- <sup>131</sup> Blouin R, Seifert H, Babenco D, et al. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology*, 1993; 7:1177-1182.
- <sup>132</sup> Benumof J. Laryngeal Mask Airway: indications and contraindications. *Anesthesiology*, 1992; 77:843-846.
- <sup>133</sup> Brodrick P, Webster N, Nunn J, et al. The laryngeal mask airway. *Anaesth*, 1989, 44, 238-241.
- <sup>134</sup> Biebuyck J. The laryngeal mask airway: its use in anesthesiology. *Anesthesiology*, 1993; 79: 144-163.
- <sup>135</sup> Blake D, Dawson P, Donnan G, et al. Propofol induction for laryngeal mask airway insertion: dose requirement and cardiorespiratory effects. *Anaesth Intens Care*, 1992; 20:479-483.
- <sup>136</sup> Casati A, Fanelli G, Casaletti E, et al. The target plasma concentration of propofol required to place laryngeal mask versus cuffed oropharyngeal airway. *Anesth Analg*, 1999; 88: 917-920.

- 
- <sup>137</sup> Ludbrook G, Upton R, Grant C, et al. Cerebral effects of propofol following bolus administration in sheep. *Anaesth Intens Care*, 1996; 24:26-31.
- <sup>138</sup> Alkire M, Haier R, Barker S, et al. Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 1995; 82: 393-403.
- <sup>139</sup> Ludbrook G, Upton R, Grant C, et al. Brain and blood concentrations of propofol after rapid intravenous injection in sheep, and their relationship to cerebral effects. *Anaesth Intens Care*, 1996; 24: 445-452.
- <sup>140</sup> Rouby J, Andreev A, Léger P, et al.. Peripheral vascular effects of thiopental and propofol in humans with artificial hearts. *Anesthesiology*, 1991; 75: 32-42.
- <sup>141</sup> Robinson J, Ebert T, O'Brien T, et al. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilatation in humans. *Anesthesiology*, 1997; 86: 64-72.
- <sup>142</sup> Wallerstedt S, Bodelsson M. Effect of propofol on isolated human omental arteries and veins. *Br J Anaesth*, 1997; 78:296-300.
- <sup>143</sup> Kon Park W, Lynch C, Johns R, et al. Effects of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology*, 1992; 77: 956-963.
- <sup>144</sup> Weigo Zhou, Jerrel Fontenot H, Shi Liu, et al. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. *Anesthesiology*, 1997; 86:670-675.
- <sup>145</sup> Chumbley G, Hall G. Recovery after major surgery: does the anaesthetic make any difference? *Br J Anaesth*, 1997;78:347-348.
- <sup>146</sup> Hemelrijk J, Smith I, White P, et al. Use of desflurane for outpatient anesthesia. *Anesthesiology*, 1991, 75, 197-203.
- <sup>147</sup> Ebert T, Robinson B, Uhrich T, et al. Recovery from sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1998; 89:1524-1531.
- <sup>148</sup> Fredman B, Nathanson M, Smith B, et al. Sevoflurane for outpatient anesthesia: a comparison with propofol. *Anesth Analg*, 1995;81:823-828.
- <sup>149</sup> Adam H, Kay B, Douglas E, et al. Blood disopropofol levels in anaesthetized patients. Correlation of concentrations after single or repeated doses with hypnotic activity. *Anaesth*, 1982;37: 536-540.
- <sup>150</sup> Shafer A, Doze V, Shafer S et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusion during general anesthesia. *Anesthesiology*, 1988; 69: 348-356.
- <sup>151</sup> Schüttler J, Kloos S, Schwilden H, et al. Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesth*, 1988; 43: 2-7.

VU

NANCY, le **10 MARS 2000**

Le Président de Thèse

Professeur **C. MEISTELMAN**

NANCY, le **14 MARS 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **15 MARS 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**





---

RESUME DE LA THESE:

Dans une première partie, l'auteur rappelle l'évolution de l'anesthésie intraveineuse qui a conduit à l'apparition de l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) ainsi que les bases pharmacologiques et les modalités pratiques de ce type d'anesthésie.

Puis elle rapporte et analyse une étude prospective, randomisée, en simple aveugle, portant sur deux groupes de 34 et 35 patients qui ont reçu une anesthésie intraveineuse au propofol en ciblant soit une concentration plasmatique, soit une concentration dans la biophase ou site-effet.

Les résultats de cette étude sont en faveur d'une adaptation de l'anesthésie plus précise et plus rapide lorsque l'on choisit de diriger l'anesthésie selon la cible de la biophase.

---

TITRE EN ANGLAIS:

Target-controlled intravenous anaesthesia: effect-site concentration versus plasmatic concentration.

---

THESE : MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2000

---

MOTS CLEFS :       Anesthésie voie intraveineuse  
                          Perfusion intraveineuse  
                          Thérapeutique assistée ordinateur  
                          Propofol – Pharmacocinétique

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY cédex