

# Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

## 1 - Pharmacocinétique et pharmacodynamique

L'effet d'un agent anesthésique (pharmacodynamique) est proportionnel à sa concentration sur ses sites récepteurs. Ainsi pour moduler l'effet pharmacodynamique d'un médicament, il suffit de diminuer, d'augmenter ou de maintenir sa concentration au niveau plasmatique et d'attendre sa distribution sur les sites effecteurs.

### 1.1 Relation concentration et effet

Chez un sujet donné l'effet souhaité est constant, pour une concentration fixe. Il est alors nécessaire de modifier cette concentration en fonction de la stimulation chirurgicale. L'âge est un facteur important de la relation dose effet.

### 1.2 Intérêt de la pharmacocinétique

#### 1.2.1 Surdosage et sous dosage

En pratique il est difficile de connaître la concentration plasmatique d'un agent anesthésique intraveineux après son injection. Nous sommes ainsi trop souvent en sur dosage ou sous dosage. Notre décision lors d'une anesthésie totale intraveineuse (TIVA) de réinjecter ou de ne pas réinjecter est souvent dictée par des manifestations cliniques, tachycardie, ou bradycardie hypertension ou hypotension, reprise de ventilation spontanée, mouvements du patient, qui restent les principaux éléments de surveillance qualitatifs de l'anesthésie.

Cette relative imprécision pour le choix du moment de réinjection (ignorance du niveau de décroissance plasmatique du produit injecté) fait souvent préférer l'anesthésie inhalatoire qui fournit une mesure précise du «stade d'anesthésie» (M.A.C.) par affichage de la concentration alvéolaire télé expiratoire du gaz utilisé.

### **1.2.2 Détermination de la concentration plasmatique**

Les concentrations plasmatiques d'un agent intraveineux ne peuvent être mesurées en continu, mais elles peuvent être calculées en permanence par des équations mathématiques complexes, traitées par ordinateur (modèles pharmacocinétiques expérimentaux).

### **1.3 Le modèle pharmacocinétique**

Lorsqu'un médicament est injecté dans le sang, il se dilue et se distribue dans tous les tissus de l'organisme. Le devenir de ce médicament, peut être traduit de façon mathématique (modèle pharmacocinétique).

#### **1.3.1 Modèle à trois compartiments**

Chaque compartiment est caractérisé par son volume. Lorsque le médicament est injecté, il va se répartir dans le sang et les tissus fortement vascularisés (compartiment central) puis, de ce compartiment, va se distribuer vers deux autres compartiments, le premier à équilibration rapide (tissu digestif et musculaire), le second à équilibration plus lente (tissu adipeux)...

L'agent circule entre le compartiment central et les compartiments périphériques, puis quitte ces compartiments pour rejoindre le compartiment central où il sera éliminé (effet lié aux concentrations).

#### **1.3.2 La biophase ou site d'action**

En pratique l'installation des effets pharmacologiques d'un médicament est toujours en décalage avec les concentrations plasmatiques. Pour que l'agent anesthésique intraveineux agisse, il est nécessaire que la barrière hémato-encéphalique soit franchie et que les sites récepteurs (sites effecteurs) soient atteints par la molécule choisie. Ce temps de passage, nommé hystérésis, ne doit pas être négligé.

En effet, le but d'une anesthésie est avant tout de saturer des récepteurs spécifiques au niveau du système nerveux central, et non de diluer un médicament au niveau plasmatique.

Afin que le temps de passage hémato-encéphalique soit comptabilisé, un quatrième compartiment, appelé site d'action, biophase ou compartiment effet, a été décrit, et intégré au calcul pharmacocinétique.

Un compartiment site d'effet va comptabiliser le temps nécessaire au passage de l'agent vers ses récepteurs.

Cette notion de site d'action est importante, la concentration effet est reliée à la concentration plasmatique par une constante d'équilibration. Elle est déterminée par comparaison de la concentration plasmatique mesurée et de l'effet observé.

### **1.3.3 Les modèles pharmacocinétiques**

Pour un agent donné, il est possible d'écrire plusieurs modèles mathématiques de sa distribution et d'obtenir les concentrations prédites (calculées) du médicament, sur une échelle de temps, pour une même population.

Un échantillonnage plasmatique est réalisé sur cette même échelle de temps, les concentrations mesurées dans le sang sont ensuite confrontées aux mesures calculées, afin d'établir la pertinence du modèle pharmacocinétique.

La performance des prédictions (calcul) est obtenue par l'analyse de la précision du modèle (dispersion des dosages par rapport aux valeurs calculées), et de la mesure du biais (tendance à sous-estimer ou à surestimer les concentrations).

La performance du modèle, sera bonne, si ces deux paramètres (précision et biais) ont une valeur faible. Elle ne s'applique que pour l'agent étudié et pour une population homogène.

## **2 - La demi-vie contextuelle et la décroissance**

Grâce à l'étude des courbes d'un modèle pharmacocinétique, il est possible de visualiser le devenir d'un médicament et ainsi de prédire son élimination. Tous les auteurs sont formels sur la nécessité de ne pas prendre la demi-vie d'élimination du produit comme élément de prédiction de son élimination. En effet, le calcul de la demi-vie ne prend pas en compte les phases de redistribution, des compartiments périphériques vers le compartiment central. Il est préférable de se fier à la demi-vie contextuelle d'élimination, qui est le temps nécessaire, après l'arrêt de l'administration du médicament, pour que la concentration sanguine diminue de moitié.

### **2.1 La demi-vie contextuelle**

Ce paramètre est influencé par la durée de la perfusion, les phénomènes de redistribution et d'accumulation du produit utilisé. Il représente le temps nécessaire pour que la concentration sanguine du produit chute de moitié à l'arrêt de sa perfusion.

La connaissance de la demi-vie contextuelle ou Context Sensitive Half Time (CSHT) est d'une aide certaine pour le choix de l'hypnotique et/ou du morphinique, en fonction de la durée de perfusion prévue et du délai de réveil souhaité.

## **2.2 Le temps de croissance**

Plus la demi-vie contextuelle est courte après administration prolongée et plus le délai d'élimination est court.

Un paramètre, a été décrit, comme le délai nécessaire pour que la concentration plasmatique décroisse depuis sa valeur de fin de perfusion à la valeur supposée de réveil ou d'absence d'effet : le temps de décroissance.

## **3 - Anesthésie intraveineuse à objection de concentration**

### **3.1 Historique**

C'est en 1968 que les premières équations mathématiques, établies sur des paramètres pharmacocinétiques, furent capables de maintenir une concentration plasmatique stable d'un agent intraveineux. En 1980 les premiers modèles expérimentaux de perfusion contrôlée par ordinateur vont animer les laboratoires de nombreuses équipes dans le monde. Les progrès de la micro-informatique, la qualité des perfuseurs modernes ont permis de commercialiser en 1997 le premier système d'AIVOC intégré dans le pousse seringues de Diprifusor® (laboratoire Astra Zeneca). En 2003 l'arrivée sur le marché de la console de contrôle Orchestra® (laboratoire Fresenius Vial) gère plusieurs perfuseurs en AIVOC.

### **3.2 Réglementation**

Il y a deux possibilités de pratiquer l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration, actuellement en France. Pour certaines équipes travaillant sur la base de protocoles de recherche clinique, l'AIVOC pourra être réalisée avec des logiciels et des dispositifs médicaux n'ayant pas le marquage CE, mais également avec des médicaments n'ayant pas toujours dans leur dossier d'AMM l'agrément pour une utilisation en mode de concentration plasmatique. Cette pratique est attractive par les possibilités d'associer plusieurs médicaments (hypnotique morphinique...) en mode AIVOC, attractive également par la multiplicité des logiciels (AIVOC sur la biophase, AIVOC et synergie médicamenteuse) et reste donc réservée à des équipes de recherche qui "construisent" l'avenir de la technique .

L'autre possibilité est celle qui respecte la réglementation du 14 juin 1998 et qui précise qu'il est de la responsabilité de l'utilisateur de n'envoyer que des dispositifs médicaux ayant obtenu le marquage CE (appareil de perfusion logiciel), le choix est alors extrêmement faible, le logiciel d'AIVOC disponible au marquage CE étant Diprifusor R du laboratoire Astra Zeneca dédié à l'administration du propofol. Ce logiciel est intégré dans certains pousse

seringues (Alaris Médical Système R Fresenius Vial Medical R Sims Graseby R et modèle de Marsh). L'autre est l'orchestra® (laboratoire Fresenius Vial) qui permet le pilotage de plusieurs seringues en objectif de concentration (hypnotique, morphinique) par adjonction d'un module de contrôle possédant plusieurs modèles pharmacocinétiques. Cette dernière est intéressante, elle permet l'utilisation de génériques et donc une réduction des coûts de l'anesthésie-intraveineuse.

### **3.3 Déroulement d'une anesthésie en AIVOC**

L'anesthésie est totalement automatisée, le logiciel, le microprocesseur et le pousse seringue n'ayant qu'un but : obtenir et maintenir la consigne de concentration plasmatique demandée par l'anesthésiste. Les effets pharmacodynamiques sont corrélés à la concentration plasmatique avec un léger décalage correspondant au passage du propofol du compartiment central vers le site d'action. Ce décalage peut être quantifié, il est alors possible d'obtenir à tout moment, la concentration du propofol au niveau cérébral. Il est possible d'obtenir pour chaque patient anesthésié en comparant les réponses obtenues aux valeurs de la concentration cérébrale lors de la perte de connaissance, de l'intubation, de l'incision, de stimuli chirurgicaux, une échelle de réponse et de définir sa sensibilité au propofol associée ou non à d'autres médicaments de l'anesthésie.

#### **3.3.1 Induction**

Il faut, après avoir saisi le poids et l'âge du patient, choisir son mode d'induction, soit un mode rapide ou de façon plus douce une induction titrée. Ces valeurs étant choisies, la concentration cible validée (4 à 6 microg/ml pour le propofol) il va falloir surveiller la valeur de concentration au site effet (cérébral) pour tester la sensibilité du sujet et noter la perte de connaissance (hystérésis de 1.5 à 2 minutes pour le propofol) afin de pouvoir programmer la concentration supposée de réveil et obtenir le temps de décroissance.

#### **3.3.2 Entretien sous AIVOC**

La concentration et l'effet étant liés, l'intubation, l'incision, ne pourront être possibles sans augmenter la valeur de concentration, ou alors il est nécessaire d'utiliser en complément un morphinique pour inhiber la douleur de l'intubation et de l'incision. Sans utilisation de l'index Bispectral (BIS), l'entretien se fera à la valeur la plus proche de la perte de connaissance (sans descendre à une valeur inférieure à 2 microg/ml limite de mémorisation per anesthésique pour le

propofol). Les modifications de stimulations chirurgicales imposeront une modification de concentration ou une réinjection de morphiniques en cas d'analgésie insuffisante. Les morphiniques et le protoxyde d'azote diminuent les besoins en hypnotiques.

Il existe une forte interaction entre rémifentanyl (R) et propofol (P). Pour une hypnose adaptée et une stabilité hémodynamique, les concentrations effet en P décroissent avec des doses croissantes en R. La concentration minimum au site d'action pour assurer la narcose en fonction de l'analgésie se situe entre 2 et 4 microg/ml pour le propofol <sup>1</sup>.

### **3.3.3 Le réveil sous AIVOC**

Le réveil se fait par une redistribution de l'agent hypnotique du site d'action vers le compartiment central. Dès l'arrêt de la perfusion, le temps de décroissance va diminuer pour être proche de zéro à l'ouverture des yeux, mais à ce stade, nous avons également un léger décalage entre la valeur plasmatique et la valeur au site d'action, il faut attendre que la concentration cérébrale soit à la valeur de concentration supposée de réveil.

La concentration de réveil est inversement corrélée à l'âge et est en moyenne supérieure chez les femmes <sup>2</sup>.

### **3.3.4 Index Bispectral (BIS) et AIVOC**

L'utilisation du BIS semble permettre une diminution des concentrations de propofol (P), des délais de réveil plus rapide et une diminution de la consommation d'éphédrine <sup>3</sup>.

Par contre quand on utilise un logiciel de perfusion asservi au BIS, on remarque que l'algorithme (Infusion Toolbox 95<sup>®</sup>) est pour l'instant imparfait <sup>4</sup>. En effet pour un objectif BIS à 50, sur 10 patients, 3 ont un BIS inférieur à 40 et 3 ont une chute tensionnelle < à 30%. Dans la boucle de contrôle peut-être serait-il intéressant d'intégrer les paramètres hémodynamiques.

### **3.3.5 Avantages de l'AIVOC**

- Plus facile à utiliser que l'administration intraveineuse classique
- La concentration est maintenue au niveau désiré sans intervention de l'opérateur
- Grande facilité d'ajustement du niveau d'anesthésie par bolus et/ou arrêt de la perfusion et reprise à la concentration désignée
- Stabilité de l'anesthésie, prise en compte des effets d'accumulation et de redistribution
- Compensation automatique par bolus, après suspension de la perfusion (changement de seringue) et retour de la concentration choisie.

- Meilleure gestion du temps de réveil, par ajustement au niveau le plus bas, de la concentration au site d'action (pas de surdosage ni de sous dosage).

#### **4 - Conclusion**

Parmi les techniques d'anesthésie intraveineuse, la technique à objectif de concentration plasmatique séduit par sa souplesse de dosage résultant des progrès de la micro informatique et d'une meilleure connaissance de la pharmacocinétique des agents de l'anesthésie.

Le développement de nouveau matériel avec marquage CE permet l'utilisation de génériques en AIVOC et réduit le coût de l'anesthésie intraveineuse versus inhalatoire.

- 1) *Albi-Feldzer A. et col AFAR 2003.*
- 2) *Viviand X. et col AFAR 2003.*
- 3) *Canas P. et col AFAR 2003.*
- 4) *Liu N. et col AFAR 2003.*