

Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration

Dr V. Billard*

Le principe de l'AIVOC est basé sur les constatations suivantes [1]:

- ☞ L'intensité des effets des agents anesthésiques intraveineux varie parallèlement avec la concentration au niveau de leur site d'action. C'est la pharmacodynamique. Contrôler et ajuster l'intensité des effets pour éviter surdosage et sous-dosage revient à contrôler la concentration.
- ☞ Pour chaque dose administrée, la concentration correspondante varie au cours du temps en fonction de l'équilibre entre distribution et stockage dans les organes et tissus, passage de la barrière hémato - encéphalique et élimination [2]. C'est la pharmacocinétique.

Il est possible d'exprimer la relation entre la dose et la concentration par une équation mathématique qui fait intervenir le temps et un ensemble de coefficients constituant un modèle pharmacocinétique [3]. Ce modèle dépend avant tout du médicament, et pour certains du poids, de la taille, du sexe ou de l'âge. Un ou plusieurs modèles pharmacocinétiques ont été publiés pour tous les agents anesthésiques intraveineux (tableau 1).

Tableau 1 : modèles pharmacocinétiques utilisables pour l'AIVOC

Médicament	1 ^{er} auteur	Population étudiée	Covariables
Propofol	Marsh [4] Schnider [5] Kataria [6]	Adultes jeunes 26-81 ans 3-11 ans	Poids Poids, âge, taille Poids
Sufentanil	Gepts [7]	Adultes	-
	Minto [8]	20-85 ans	Poids, âge, taille
Alfentanil	Maitre [9]		-
Midazolam	Zomorodi [10]	Adultes (USI)	-

A partir du moment où la relation dose - concentration était bien décrite, le développement clinique de l'AIVOC a pu s'appuyer sur 2 partenaires agissant en parallèle :

- ☞ Les compagnies pharmaceutiques propriétaires des produits ont défini les concentrations à recommander correspondant aux doses recommandées et ont fait les démarches réglementaires pour incorporer officiellement ces concentrations à la notice du médicament (AMM).
- ☞ Les industriels fabriquant les pousse - seringues ont travaillé sur les modalités de programmation des machines afin que l'anesthésiste ne règle pas la dose administrée mais la concentration à maintenir dans le sang ou le système nerveux central du patient en se servant des modèles pharmacocinétiques déjà publiés. Ils ont ensuite satisfait aux obligations d'homologation de ces machines (analyse de risque et marquage CE).

L'AIVOC consiste donc à régler la concentration à maintenir ("concentration cible") et à faire calculer par le pousse-seringue les doses correspondantes de façon itérative (toutes les 1 à 10 sec).

* Correspondance : Institut Gustave Roussy ; 94805 Villejuif
Mail : billard@igr.fr

Cette modalité ne doit pas être confondue avec l'administration des médicaments en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ qui n'est pas de l'AIVOC puisqu'il s'agit toujours de doses injectées et non de concentrations prédites.

Le premier dispositif d'AIVOC mis sur le marché en 1996 a été le Diprifusor™ (Astra Zeneca) qui permet d'administrer le propofol chez l'adulte en choisissant la concentration plasmatique. Cet appareil a été accueilli comme un progrès clinique, facile à utiliser moyennant une formation spécifique courte [11]. Plusieurs études ont décrit les capacités cliniques de l'AIVOC propofol à améliorer la stabilité hémodynamique [12] ou à maintenir la ventilation spontanée [13], tout en diminuant le nombre d'interventions humaines de réglage [14].

Plus récemment, une démarche similaire a été faite pour le sufentanil et le rémifentanil, morphiniques d'anesthésie de profil cinétique très différent :

- ☞ Le sufentanil a un délai d'action après un bolus long (5 à 6 minutes) et surtout une grande affinité pour les graisses qui induit le stockage d'une fraction importante de la dose administrée et une diminution lente de sa concentration surtout après administration prolongée. Il doit donc être utilisé à faible concentration pour ne pas retarder le réveil et être évité lorsqu'une réversibilité peropératoire rapide de ses effets est nécessaire (tableau 2).
- ☞ Le rémifentanil a un délai d'action court (< 2 min.) et ne s'accumule pas grâce à son élimination rapide par les pseudoestérases plasmatiques et tissulaires. Il peut donc être utilisé à plus forte concentration sans retarder le réveil.

L'administration en AIVOC telle que proposée aujourd'hui par la base Priméa™ (Frésenius-Vial) ou la pompe Asena™ (Alaris) permet de tirer le meilleur parti de ces deux médicaments sans pour autant supprimer leurs différences.

Par exemple, l'affichage sur l'écran de l'évolution des concentrations prédites dans le futur permet de visualiser la différence de délai d'équilibration entre sufentanil et rémifentanil et de prévoir l'intubation au pic de concentration de chacun.

L'affichage du temps de décroissance (c'est-à-dire le temps nécessaire pour passer de la concentration actuelle à la concentration supposée de réveil) permet d'estimer la quantité de sufentanil stockée et d'ajuster la concentration cible en conséquence. Ainsi, sachant que la concentration de réveil du sufentanil est de l'ordre de 0.1 ng/ml, maintenir la concentration d'entretien en dessous de 0.2 ng/ml permet d'éviter les retards de réveil après une anesthésie de plusieurs heures [15].

Peu de publications ont comparé l'AIVOC de morphinique avec une administration classique. Le premier bénéfice observé a été l'amélioration de la stabilité hémodynamique [16,17].

Parallèlement, l'AIVOC de propofol s'est aussi enrichie avec la possibilité de choisir directement comme cible la concentration au site d'action (ce qui raccourcit le temps d'endormissement) ou la disponibilité d'un modèle pharmacocinétique adapté aux sujets âgés.

Enfin, la description des interactions entre hypnotique et morphinique a également progressé et s'applique de façon différente aux différentes composantes de l'anesthésie.

La perte de conscience dépend surtout de l'hypnotique et faiblement du morphinique. C'est pourquoi quelle que soit la concentration de morphinique ajoutée, il faut rester au dessus de la concentration de réveil pour ne pas avoir de mémorisation peropératoire (tableau 2).

Le contrôle de la réponse aux stimulations douloureuses dépend lui des 2 médicaments permettant de définir plusieurs stratégies thérapeutiques efficaces :

- hypnotique à haute concentration + morphinique à basse concentration
- hypnotique concentration moyenne + morphinique concentration moyenne (synergie maximale)
- hypnotique concentration basse + morphinique à haute concentration.

Parmi les critères de choix entre ces stratégies, le délai d'action après un bolus et les temps de décroissance à la fin de la chirurgie, affichés par l'appareil d'AIVOC constituent des aides utiles à la décision médicale et à l'enseignement.

Tableau 2 : Ordre de grandeur des concentrations cibles nécessaires en AIVOC et doses de morphinique correspondantes.

	Rémifentanil		Sufentanil		Propofol
	Concentration cible (ng/ml)	Vitesse (µg/kg/min)	Concentration cible (ng/ml)	Vitesse (µg/kg/h)	Concentration cible (µg/ml)
Induction / intubation	4 - 6	0.5-1 µg/kg puis 0.1 - 0.3	0.3 - 0.4	0.2 - 0.3 µg/kg	4 - 6
Préparation	0 - 2	0 - 0.1	0.05 - 0.1	Stop après bolus	2 - 4
Incision	2 - 4	0.05 - 0.15	0.1 - 0.2	0.1 - 0.2	3 - 4
Chirurgie cardiaque	5 - 20	0.15 - 0.6	0.4 - 2	0.4 - 2	1.5 - 2
Chirurgie abdominale	5 - 15	0.15 - 0.45	0.15 - 0.6	0.15 - 0.6	4 - 10
Chirurgie ORL	2 - 5	0.05 - 0.15	0.1 - 0.3	0.1 - 0.3	3 - 6
Chirurgie périphérique	2 - 4	0.05 - 0.15	0.1 - 0.2	0.1 - 0.2	3 - 5
Reprise VS / réveil	< 1		0.1		1 - 2

Références

1. Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviand X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration [Target-controlled intravenous anesthesia]. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997 ; 16 : 250-73
2. Pénot C, Billard V, Sautier P, Servin F. L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration; bases théoriques, applications pratiques. In : JEPU, ed. XXème réunion de perfectionnement des infirmières et infirmiers anesthésistes. Paris : Arnette ; 1998. p 49-64
3. Billard V, Mavoungou P, Shafer SL. Bases pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la perfusion à objectif de concentration. In : Coriat P, ed. Nouvelles techniques d'anesthésie générale. Paris : Arnette ; 1998. p
4. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991 ; 67 : 41-8
5. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale D, Shafer SL et al . The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 1170-82

6. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY et al . The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 104-22
7. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A et al . Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 1194-204
8. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJM, Gambus PL et al . Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 10-23
9. Maitre PO, Vozech S, Heykants J, Thomson JA, Stanski DR. Population pharmacokinetics of alfentanil: average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability. *Anesthesiology* 1987 ; 66 : 3-12
10. Zomorodi K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R, Ramsay J et al . Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1418-29
11. Ecoffey C, Viviani X, Billard V, Cazalaa JB, Molliex S, Servin F et al . AIVOC avec le propofol ; formations et pratiques au bloc opératoire : résultat d'une enquête prospective. [Target controlled infusion (TCI) anesthesia using propofol. Assessment of training and practice in the operating room]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001 ; 20 : 228-45
12. Passot S, Servin F, Pascal J, Charret F, Auboyer C, Molliex S. A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 1338-42
13. Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades JM, Auboyer C et al . Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 1212-6
14. Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. *Anaesth.* 1998 ; 53 Suppl 1 : 82-6
15. Hentgen E, Houfani M, Billard V, Capron F, Ropars JM, Travagli JP. Propofol-sufentanil anesthesia for thyroid surgery: optimal concentrations for hemodynamic and electroencephalogram stability, and recovery features. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 597-605, table
16. Billard V, Deleuze A, Penot C, Lohberger C, Kolb F, Elias D. [Sufentanil in balanced anesthesia: need to predict concentrations for dose optimization]. Sufentanil en anesthésie balancée : Intérêt de prédire les concentrations pour optimiser les doses. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : 237-42
17. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanil in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanil requirement. *Anesth Analg* 2003 ; 96 : 33-8, table