

AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

F. Lagneau*, **T. Oliviéri**, **J. Marty**

Service d'anesthésie-réanimation et Samu 94, AP-HP, CHU Henri-Mondor, 51; avenue du Maréchal-De-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

* e-mail : lagneauf@wanadoo.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) est une des modalités d'administration possibles des agents anesthésiques intraveineux.
- Elle repose sur le pilotage des seringues électriques par un logiciel intégrant entre autre un modèle pharmacocinétique spécifique à chaque médicament.
- Elle est actuellement utilisable pour administrer du propofol, du rémifentanyl et du sufentanyl de manière isolée ou combinée.
- Ses bénéfices par rapport à une modalité d'administration classique sont théoriquement d'obtenir des concentrations d'agents anesthésiques plus adaptées aux besoins des patients au cours du temps.
- Ces bénéfices ne sont actuellement démontrés en pratique clinique que chez les sujets âgés ou lorsqu'un effet pharmacodynamique précis est recherché en peropératoire.
- L'AIVOC s'accompagne d'une baisse de la consommation d'agents anesthésiques lorsqu'elle est combinée à l'utilisation d'un dispositif de surveillance de la profondeur d'anesthésie.
- Le choix des valeurs des concentrations cibles de propofol doit tenir compte du modèle choisi pour son administration.
- Le choix d'une cible au site effet permet une induction plus rapide mais pourrait en théorie s'accompagner chez certains patients d'effets secondaires plus importants.
- En cas d'utilisation combinée de propofol et de rémifentanyl, l'ordre de mise en route des seringues électriques n'est pas clairement établi dans la plupart des interventions.
- Une formation pratique au bloc opératoire, en présence d'un médecin ayant l'habitude de cette pratique, semble être un plus pour débiter l'AIVOC en toute sécurité.

INTRODUCTION

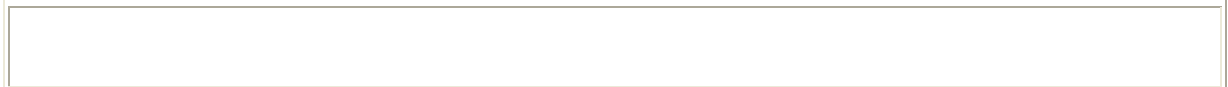
Deux systèmes de perfusion permettent actuellement d'administrer du propofol, du sufentanil ou du rémifentanil en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) : la base Priméa™ de chez Frésenius-Vial et la base Asena-PK™ de chez Alarys-Cardinal Health. Cette modalité d'administration reste néanmoins encore peu utilisée par certaines équipes en raison semble-t-il à la fois d'un manque de connaissances théoriques sur l'AIVOC et d'un manque de connaissance pratique sur les systèmes de perfusion. L'objectif de cette mise au point est donc de faire un rappel théorique sur l'AIVOC et de donner quelques conseils pratiques pour débiter cette démarche en toute sécurité.

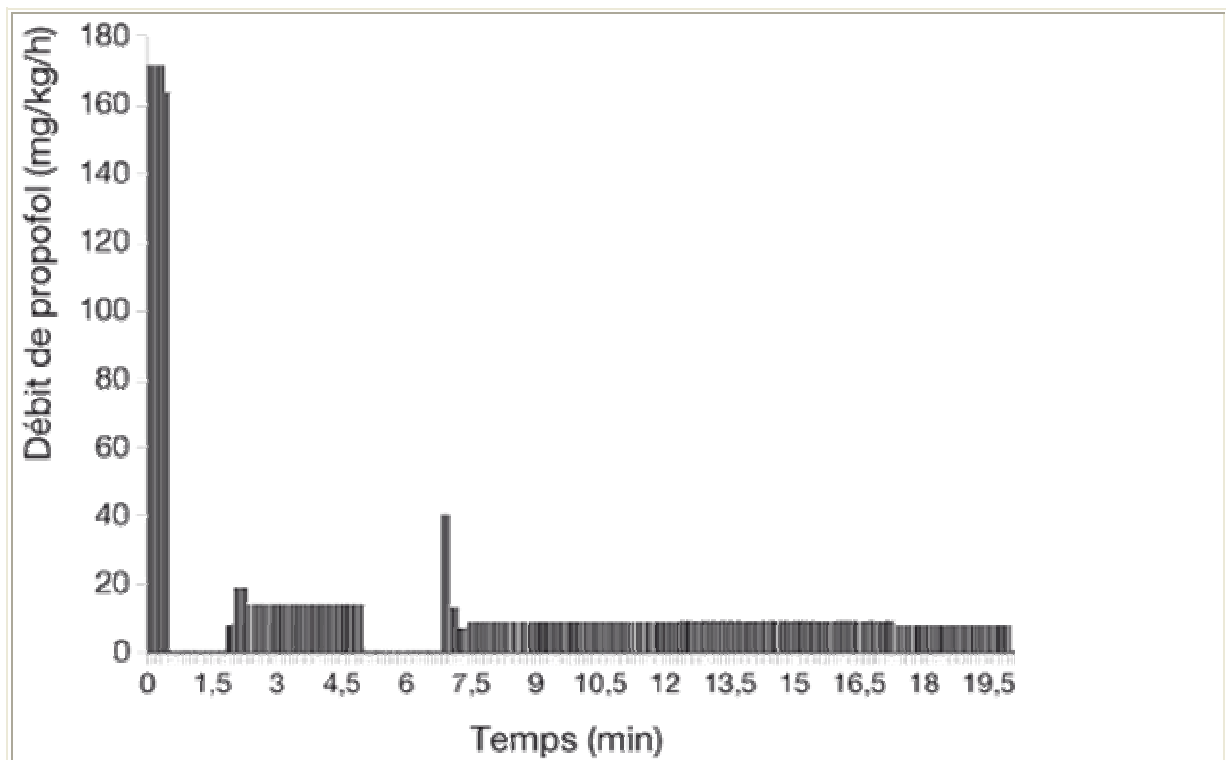
BASES THÉORIQUES DE L'AIVOC

Principe général

L'administration d'un agent anesthésique doit s'accompagner à tout moment d'un effet adapté au besoin chirurgical. Celui-ci étant variable au cours du temps, il faut dans l'idéal pouvoir faire varier à tout moment les concentrations de cet agent de manière rapide et prévisible au contact des récepteurs impliqués dans les effets recherchés. Deux modalités d'administration des agents intraveineux sont actuellement disponibles : l'administration manuelle classique dite en débit massique et l'administration à objectif de concentration. Cette dernière s'est développée, notamment grâce aux progrès de la micro-informatique, l'idée étant d'adapter très précisément les débits d'administration des médicaments pour maintenir à tout moment des concentrations adaptées aux besoins. Prenons à titre d'exemple le cas d'un geste nécessitant une anesthésie de profondeur intermédiaire pendant les cinq premières minutes de la procédure, plus légère pendant les 15 minutes suivantes, et associée à un réveil rapide en fin d'intervention, chez un patient de 35 ans pesant 70 kg et mesurant 180 cm. Imaginons que ceci corresponde très simplement à l'obtention d'une concentration de propofol de 4 µg/ml dans le cerveau pendant les cinq premières minutes puis de 3 µg/ml pendant les 15 minutes qui suivent. Le profil de débit permettant d'atteindre en théorie cet objectif est représenté sur la [figure 1](#).

Figure 1. Évolution au cours du temps du débit de propofol permettant d'obtenir une concentration cible de propofol de 4 mg/ml au site effet pendant cinq minutes, puis de 3 mg/ml pendant 15 minutes, puis une concentration nulle par la suite chez un patient de 35 ans pesant 70 kg et mesurant 175 cm (logiciel ADAPT II, modèle de Schnider).





Il semble clairement difficile, non seulement de le prévoir mentalement, mais aussi de l'afficher à tout moment sur une seringue électrique. Les systèmes d'AIVOC ne font que le faire à notre place : ils calculent à tout moment les vitesses d'administration permettant d'obtenir le plus rapidement possible les concentrations voulues en fonction de l'historique des perfusions et règlent à tout instant les vitesses requises sur les seringues concernées.

Il est donc clair que ces systèmes aboutissent toujours à des modalités de perfusions beaucoup plus précises que les administrations classiques en débit massique. Les questions qu'il faut néanmoins se poser pour rationaliser cette pratique sont de savoir si une telle précision dans la recherche des concentrations-cible est absolument nécessaire et si les calculs effectués par les logiciels sont suffisamment fiables au point d'obtenir réellement les concentrations désirées. Si les réponses à ces questions étaient toujours affirmatives, les bénéfices à l'utilisation de l'AIVOC au quotidien seraient nécessairement importants. Néanmoins, en l'état actuel des connaissances, ces réponses ne sont pas aussi claires. Il est donc encore nécessaire, pour rationaliser cette pratique par rapport à une pratique classique, d'évaluer les bénéfices cliniques à l'utilisation actuelle de l'AIVOC pour nos patients.

Une telle précision dans la recherche des concentrations optimales est-elle toujours nécessaire ?

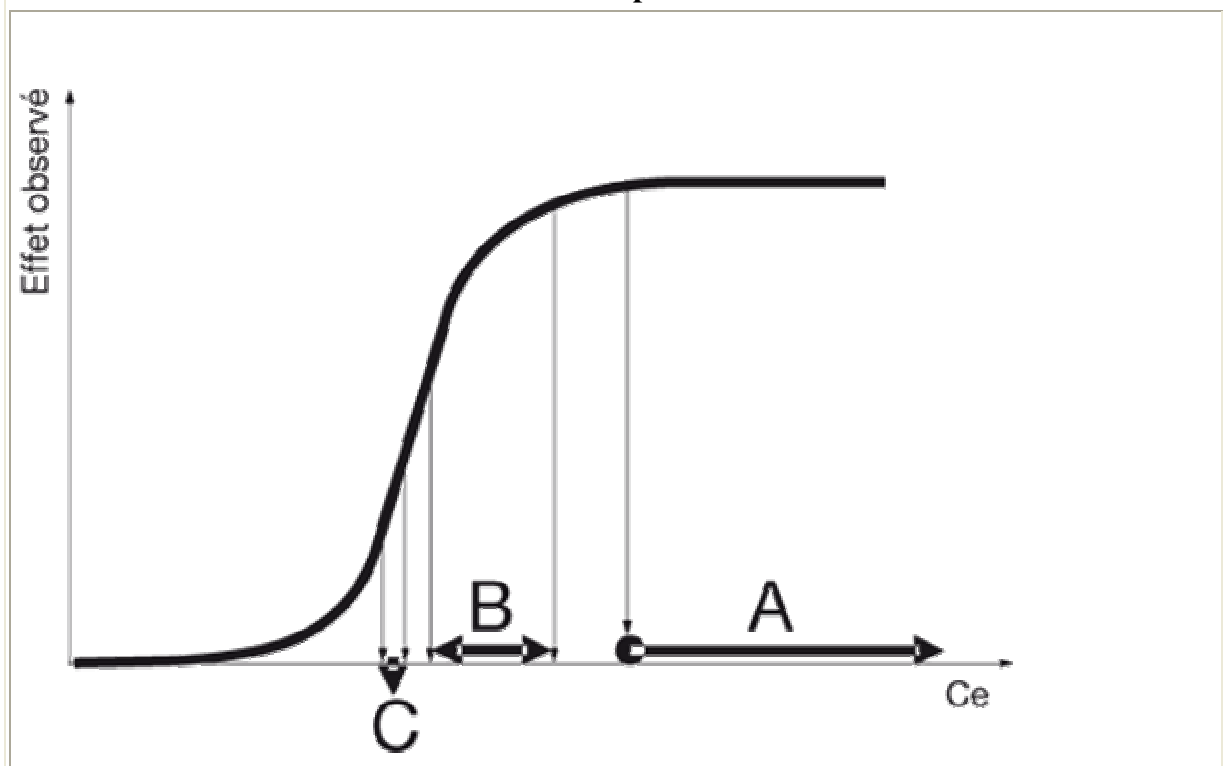
Cette question revient à définir, pour chaque médicament, l'étendue des zones de concentrations utilisables chez un patient en fonction de ses antécédents et du geste envisagé. Si cette zone thérapeutique est large, il est certainement assez facile de s'y situer même en utilisant une administration manuelle classique. Si en revanche elle est étroite, le risque d'en sortir devient élevé en administration classique et l'utilisation de l'AIVOC devrait être alors un élément facilitateur.

Prenons par exemple un geste peropératoire très douloureux ne nécessitant pas d'extubation précoce en fin d'intervention ([figure 2, exemple A](#)). L'objectif thérapeutique n'est ici que

d'obtenir une concentration de morphinique supérieure à une certaine valeur pendant toute l'intervention. Si cette concentration dépasse celle nécessaire à la réalisation de cet objectif, ce n'est pas un problème en tant que tel puisqu'il n'est pas nécessaire de récupérer une ventilation spontanée efficace en fin d'intervention. La zone thérapeutique est alors extrêmement large, n'étant en fait bornée que vers le bas. Une administration classique en débit massique permet alors facilement de remplir cet objectif. Considérons maintenant le même geste avec cette fois la nécessité d'extuber le patient sur table en fin d'intervention (*figure 2, exemple B*).

Figure 2. Étendues des zones thérapeutiques pour un agent donné en fonction des objectifs fixés.

Ce : concentration au site effet ; **A** : besoin d'une analgésie profonde en peropératoire sans nécessité d'extubation en fin d'intervention ; **B** : besoin d'une analgésie peropératoire profonde avec nécessité d'une extubation sur table en fin d'intervention ; **C** : besoin à la fois d'une analgésie peropératoire suffisante et du maintien de la ventilation spontanée.



Il est nécessaire cette fois de se situer à un niveau de concentration tel que l'effet analgésique soit majeur pendant toute l'intervention mais qu'il puisse aussi s'abaisser rapidement en fin d'intervention. Si le morphinique utilisé est maniable en débit massique, c'est-à-dire à demi-vie d'élimination courte comme le rémifentanyl, il est assez facile d'approfondir l'analgésie pendant l'intervention et de l'alléger rapidement en fin d'intervention par simple arrêt de la perfusion [1]. Une administration manuelle est alors possible. En revanche, si sa demi-vie est plus longue, comme avec le sufentanyl ou le fentanyl, il devient indispensable d'obtenir des concentrations peropératoires encadrant le genou supérieur de la courbe reliant la concentration au site effet et l'effet observé [2]. L'utilisation de l'AIVOC semble alors pleinement justifiée sur le plan théorique. Il en sera de même si une intervention nécessite par exemple à la fois l'obtention d'une analgésie efficace et le maintien d'une ventilation spontanée (*figure 2, exemple C*) avec une zone thérapeutique étroite.

Le même raisonnement s'applique à la limitation des effets secondaires des médicaments chez des patients particulièrement fragiles. Une hypotension artérielle, même transitoire, n'aura pas les mêmes conséquences chez un patient âgé, hypertendu, coronarien et insuffisant rénal que chez un patient de 18 ans sans antécédent particulier. Un contrôle plus précis des concentrations de propofol, avec un juste réglage entre les concentrations permettant d'obtenir l'effet recherché tout en limitant les effets secondaires, devrait être en théorie plus facile à obtenir en AIVOC qu'en administration manuelle.

Au total, l'AIVOC semble se justifier à chaque fois qu'un effet pharmacodynamique précis est recherché et donc qu'une concentration précise est ciblée, que cet effet soit constant ou variable dans le temps et qu'il s'agisse d'un effet désiré (hypnose, analgésie) ou redouté (hypotension artérielle, perte de la ventilation spontanée). La nécessité d'une telle précision dépendra finalement du type de geste envisagé et du terrain du patient concerné.

Les calculs effectués par les systèmes de perfusion sont-ils fiables ?

Toutes les études ayant comparé les concentrations prédites par un logiciel d'AIVOC à celles mesurées chez les patients au même instant ont montré qu'il existait toujours des erreurs d'estimation et que la précision des systèmes se situait dans les meilleurs des cas autour de 20 à 30 % [3]. Ceci n'est pas surprenant si l'on considère la variabilité interindividuelle habituellement observée sur tout paramètre biologique et donc en particulier sur les déterminants des paramètres des modèles pharmacocinétiques [1]. Est-ce une raison pour renoncer à utiliser ces systèmes ? La réponse est non : l'objectif de l'AIVOC au quotidien n'est pas de prédire la concentration réelle de médicament mais d'aider l'anesthésiste à se situer le plus rapidement possible dans la zone thérapeutique qu'il a défini. L'AIVOC permet, chez un patient donné, de construire la relation entre une cible affichée au site effet (à la limite, peu importe sa valeur et la concentration réelle qui en découle) et une intensité d'effet observé. En d'autres termes, sous réserve que le modèle soit assez précis, peu biaisé et non divergent (ce qui est le cas des modèles intégrés dans les systèmes commerciaux pour la plupart des populations de patients), l'AIVOC aide l'anesthésiste à déterminer la zone acceptable des concentrations affichables (peu importe les concentrations réelles) en fonction des impératifs qu'il s'est fixé sur les effets. De ce point de vue, la mesure objective de l'intensité des effets générés par les médicaments, par exemple par un BIS pour l'effet hypnotique, si elle n'est pas indispensable à la pratique de l'AIVOC, semble tout de même essentielle pour espérer en tirer le plus de bénéfices possibles [2]. Si cette mesure n'est pas disponible, le fait de pouvoir réellement prédire des concentrations tissulaires au sein des organes cibles deviendrait important et amènerait alors à se poser la question de l'intérêt d'utiliser des modèles différents comme par exemple des modèles physiologiques [4].

Qu'en est-il en pratique des bénéfices observés à l'utilisation de l'AIVOC par rapport à l'administration manuelle classique ?

Bien qu'un grand nombre d'études aient été publiées sur l'AIVOC, très peu se sont attachées à comparer en tant que tels ses bénéfices par rapport à ceux d'une administration manuelle des médicaments. Concernant le propofol, deux études montrent que l'utilisation de l'AIVOC permet de maintenir un effet pharmacodynamique plus précis lorsque ceci semble nécessaire et de limiter en partie l'instabilité hémodynamique périopératoire observée chez les patients âgés [5] [6]. Concernant le rémifentanyl, l'utilisation de l'AIVOC au cours de la chirurgie carotidienne permet de limiter les épisodes d'hypotension à l'induction, de maintenir une

hémodynamique plus stable pendant l'intervention et de diminuer la consommation totale de médicament [7].

Concernant les consommations peropératoires de médicaments, les premières études ont presque toutes conclu que l'AIVOC entraînait une plus grande consommation de médicament, qu'il s'agisse de propofol ou de rémifentanil [8] [9]. Néanmoins, d'autres travaux ont maintenant montré que ces consommations pouvaient être réduites en utilisant un monitoring adapté de la profondeur d'anesthésie [5] [10] [11].

Au total, plus que l'AIVOC en tant que telle, il semble que ce soit l'optimisation globale de la prise en charge anesthésique qui soit bénéfique pour les patients : l'AIVOC, si elle est probablement un plus dans l'optimisation des modalités d'administration des médicaments, ne s'accompagnera en pratique d'un réel bénéfice pour les patients que si elle est associée à un choix optimal des agents et à une gestion adaptée des cibles en fonction d'objectifs anesthésiques bien définis.

COMMENT DÉBUTER LA PRATIQUE EN TOUTE SÉCURITÉ ?

Pratique au quotidien

Une fois la décision prise de faire de l'AIVOC, il faut sélectionner un modèle pour chaque agent, choisir le type et la valeur de la cible à viser et décider de l'ordre de mise en route des différentes seringues en cas d'association médicamenteuse.

Le choix du modèle ne se pose pas pour les morphiniques puisqu'il n'en existe qu'un pour chacun d'entre eux : le modèle de Minto pour le rémifentanil et le modèle de Gepts pour le sufentanil. En revanche, deux modèles sont utilisables pour le propofol : le modèle de Marsh et celui de Schnider. L'avantage théorique du modèle de Schnider est de prendre en compte les caractéristiques démographiques de chaque patient (sexe, âge, taille, poids) dans le calcul des paramètres pharmacocinétiques. Il est donc censé mieux prédire les concentrations plasmatiques de propofol. Les médecins n'ayant jamais pratiqué l'AIVOC avant l'arrivée des bases actuelles ont donc tout intérêt à se faire d'emblée leur expérience avec ce modèle. Les choses sont différentes pour ceux ayant eu l'habitude de faire de l'AIVOC avec le Diprifusor™ et donc avec le modèle de Marsh. En effet, le fait de fixer la même cible avec chacun de ces deux modèles ne s'accompagne pas au total de l'administration d'une même dose de propofol chez le patient. Il est donc souvent nécessaire de modifier les cibles plasmatiques avec le modèle de Schnider pour espérer obtenir les mêmes effets qu'avec le modèle de Marsh, dans le sens de l'augmentation ou de la diminution en fonction des caractéristiques des patients (âge, poids, taille).

Les bases actuelles permettent également de travailler en cible plasmatique ou en cible effet. Lorsque l'on choisit une administration en cible plasmatique, le logiciel pilote la seringue électrique de telle sorte que la concentration cible soit immédiatement obtenue et maintenue dans le plasma à la valeur voulue. Il y a donc peu de risque d'observer des pics de concentration plasmatique élevés et donc en théorie peu de risque de voir survenir des effets hémodynamiques et respiratoires délétères importants. Le délai nécessaire à l'obtention d'une concentration équivalente dans le cerveau est en revanche assez long. À l'inverse, en travaillant en cible effet, le logiciel pilote la seringue pour que la concentration cible soit obtenue le plus rapidement possible dans le cerveau. Le délai d'induction est donc

théoriquement plus court mais l'accroissement rapide de la concentration cérébrale n'est possible qu'au prix d'un pic de concentration plasmatique plus élevé. Ceci n'a pas de conséquence clinique avec le sufentanil et cette modalité reste logiquement celle qu'il faut utiliser pour cet agent. En revanche, le risque d'hypotension artérielle ou d'apnée pourrait sembler plus important avec le propofol. Néanmoins, ses effets hypotenseurs sont retardés par rapport à ses effets hypnotiques [12]. Ainsi, le choix du modèle de Schnider associé à une gestion adaptée des concentrations cibles devrait permettre, en tout cas chez les sujets jeunes et sans antécédents particuliers, d'obtenir une induction rapide et relativement stable même en travaillant en cible effet [13].

Reste enfin le problème pratique de savoir quel agent débiter en premier lorsqu'on utilise une association morphinique - propofol. La réponse est simple avec le sufentanil. En effet, en raison de ses propriétés pharmacocinétiques, le délai d'obtention d'une concentration stable dans le système nerveux central est long même si l'on travaille en cible au site effet [1]. Il est donc logique de débiter l'administration du sufentanil avant celle du propofol. Les choses sont moins systématiques avec le rémifentanil. La comparaison des propriétés pharmacocinétiques du propofol et du rémifentanil ne permet pas de dire quel produit débiter systématiquement en premier. Tout dépend en fait du geste envisagé. Une étude a par exemple montré qu'il était bénéfique, pour la chirurgie carotidienne, de travailler à des concentrations relativement élevées de propofol et d'adapter les concentrations de rémifentanil en fonction de l'état hémodynamique du patient. On peut alors penser qu'il est plus logique dans ce cas de débiter par le propofol en visant un effet hypnotique donné comme un BIS entre 40 et 60 puis d'adapter les concentrations cibles de rémifentanil pour optimiser l'état hémodynamique des patients pendant l'intervention [14]. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude équivalente pour d'autres types de chirurgie. Les pratiques peuvent donc être variables d'une équipe à l'autre. Il semble néanmoins important que tous les médecins d'une même équipe se mettent d'accord pour utiliser les mêmes protocoles d'administration pour harmoniser les pratiques et ainsi espérer optimiser la prise en charge des patients.

Implantation de l'AIVOC au sein d'un service d'anesthésie

Une connaissance même parfaite de la théorie de l'AIVOC ne met pas à l'abri de difficultés pratiques lorsqu'on débute cette pratique. Il semble donc raisonnable non seulement d'organiser localement une formation théorique pour l'ensemble de l'équipe, IADE et MAR, mais également des formations pratiques sur l'AIVOC et sur les bases utilisées. À titre d'exemple, au sein de notre structure, la mise en place initiale des bases Priméa ne s'était pas accompagnée d'une utilisation large de l'AIVOC et s'était même accompagnée d'incidents sans conséquence pour les patients mais potentiellement porteurs de risque. Il a donc été décidé de mettre en place rapidement une formation théorique et pratique pour les médecins et pour les infirmiers anesthésistes du service. Une enquête interne a tout d'abord permis d'évaluer le niveau de connaissance théorique sur l'AIVOC parmi les MAR et des IADE ; d'évaluer le niveau de connaissance pratique des bases et de connaître les demandes formulées par chacun en terme de formation. Des programmes de formation ont alors été proposés à tous les membres du service, théoriques et pratiques, différenciés pour les MAR et pour les IADE, en salle de réunion et au bloc opératoire. Ce programme de formation a rapidement abouti à une utilisation beaucoup plus fréquente des bases et selon des modalités mieux adaptées au recrutement local.

CONCLUSION

Si l'AIVOC est censée améliorer les modalités d'administration des agents anesthésiques intraveineux, aucune étude ne permet de dire qu'il faille systématiquement l'utiliser à la place de l'administration manuelle classique. Cette technique est néanmoins très satisfaisante sur le plan théorique et des études montrent qu'elle présente certains avantages chez les patients fragiles ou lorsqu'un effet pharmacodynamique précis est recherché en peropératoire. Cette technique n'est néanmoins pas toujours très simple en début d'utilisation. Il semble donc raisonnable, en plus d'une formation théorique suffisante, de bénéficier si possible d'une formation pratique à cette technique, au bloc opératoire, en présence de médecins habitués à l'utiliser, pour espérer débiter cette pratique en toute tranquillité.

RÉFÉRENCES

- 1 Lagneau F, Marty J, Tod M. Pharmacologie appliquée des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). *Ann Fr Anesth Réanim* 2004 ; 23 : 986-97.
- 2 Egan T, Shafer S. Target-controlled infusions for intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 1039-41.
- 3 Servin F. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. In : Sfar, éditeur. 40^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Conférences d'actualisation. Paris : Elsevier ; 1998. p. 35-48.
- 4 Lagneau F, Marty J, Beyne P, et al. Physiological modelling for indirect evaluation of drug tissular pharmacokinetics under non-steady-state conditions: an example of antimicrobial prophylaxis during liver surgery. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2005 ; 32 : 1-32.
- 5 Passot S, Servin F, Allary R, et al. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 1212-6.
- 6 Passot S, Servin F, Pascal J, et al. A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Anesth Analg* 2005. 100 : 1338-142.
- 7 De Castro V, Godet G, Mencia G, et al. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesth Analg* 2003 ; 96 : 33-8.
- 8 Lehmann A, Boldt J, Rompert R, et al. Target-controlled infusion or manually controlled infusion of propofol in high-risk patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001 ; 15 : 445-50.
- 9 Breslin D, Mirakhor R, Reid J, et al. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anesthesia* 2004 ; 59 : 1059-63.
- 10 Kreuer S, Biedler A, Larsen R, et al. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 34-41.

11 Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, et al. Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 1096-104.

12 Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al. Comparison of the effect-site k_{e0s} of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1517-27.

13 Macquaire V, Cantraine F, Schmartz D, et al. Target-controlled infusion of propofol induction with or without plasma concentration constraint in high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 1010-6.

14 Godet G, Reina M, Raux M, et al. Anaesthesia for carotid endarterectomy: comparison of hypnotic-and opioid-based techniques. *Br J Anaesth* 2004 ; 92 : 329-34.