

ANESTHESIE INTRA VEINEUSE

A OBJECTIF DE CONCENTRATION (A.I.V.O.C.) :

BASES PHARMACOLOGIQUES

B. Plaud*, C. Meistelman**, *Département d'Anesthésie-Analgésie-Réanimation, Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France, **Service d'Anesthésie-Réanimation-Chirurgicale, Hôpitaux de Brabois, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France.

INTRODUCTION

L'essor de l'anesthésie intraveineuse totale est lié à la mise à disposition de molécules aux caractéristiques pharmacologiques compatibles avec ce type d'anesthésie et au développement du concept d'objectif de concentration. Ce dernier permet une meilleure stabilité de l'anesthésie ainsi qu'une meilleure prédiction du réveil. C'est l'Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration : A.I.V.O.C. Le mode de prescription n'est donc plus en dose initiale et d'entretien d'agent anesthésique mais en concentration cible plasmatique. Cette dernière varie en fonction du temps chirurgical et anesthésique (intensité du stimulus), des médicaments associés (morphiniques, N₂O), des caractéristiques du patient (âge), peut être ajustée à tout moment. Par ailleurs un dispositif de perfusion continue

assisté par ordinateur, et spécifique au propofol, a récemment été mis sur le marché : le Diprifusor®. Il tient compte de certaines caractéristiques du patient (poids, âge) et à partir de paramètres pharmacocinétiques intégrés dans le logiciel, il calcule automatiquement le débit de perfusion pour atteindre et maintenir une concentration plasmatique cible fixée par le praticien. A côté de ce seul dispositif actuellement homologué, il existe des logiciels permettant le même type d'approche, dite à objectif de concentration qui peut être plasmatique (Cp) ou au site d'action (Ce). Dans les deux cas, le principe de fonctionnement de ces dispositifs d'administration des agents intraveineux (anesthésiques, morphiniques et même curares) permet une administration à concentration constante. Cela impose aux utilisateurs de l'A.I.V.O.C. de ne plus raisonner en doses mais en concentrations en s'intéressant à deux relations fondamentales. D'une part la relation entre la dose administrée et la concentration (le plus souvent plasmatique) qui en résulte, c'est l'étape dite pharmacocinétique. D'autre part la relation entre la concentration et l'effet pharmacologique, c'est l'étape dite pharmacodynamique.

1. NOTIONS DE PHARMACOCINETIQUE APPLIQUEES A L'A.I.V.O.C.

1.1. MODELE PHARMACOCINETIQUE : UTILISATION POUR L'A.I.V.O.C.

Les nombreux modèles pharmacocinétiques décrits dans la littérature trouvent une utilisation clinique pour définir et calculer automatiquement des schémas posologiques rationnels qui sont implantés dans des dispositifs de perfusion intraveineuse continue. L'anesthésiste choisit une concentration cible de propofol, de morphinique pour l'intubation, l'incision, la fermeture cutanée. La pharmacocinétique du produit employé est incorporée dans les dispositifs de perfusion. Ces modèles pharmacocinétiques décrivent mathématiquement la manière dont l'organisme dispose du médicament. Le modèle est souvent une somme d'exponentielles (2 ou 3 pour les agents anesthésiques). Pour une exponentielle correspond un coefficient et un exposant. L'inverse de l'exposant est une demi-vie : initiale, intermédiaire ou terminale. Le coefficient est la contribution relative d'une demi-vie au devenir global de l'agent [1]. La forme polyexponentielle du modèle pharmacocinétique peut être transformée en forme compartimentale plus accessible. Les paramètres fondamentaux du modèle compartimental sont alors les suivants :

- les volumes de distribution (central et périphérique d'équilibration rapide et lente). Le compartiment central représente le volume de distribution instantanée qui est presque superposable au compartiment sanguin. Les compartiments périphériques sont composés des tissus et des organes dans lesquels la cinétique et l'importance de l'accumulation ou de la disparition de l'agent sont différentes de celles du compartiment central. Dans le modèle tricompartmental, les deux compartiments périphériques peuvent correspondre grossièrement aux tissus splanchniques et aux muscles (équilibration rapide) et au tissu adipeux

(équilibre lente). La somme des volumes des compartiments est le volume apparent de distribution à l'équilibre (V_{dss}). Plus le volume de distribution est grand, plus la concentration plasmatique atteinte est faible pour une dose initiale donnée,

- la clairance systémique représente la vitesse à laquelle le médicament s'élimine définitivement du compartiment central (par métabolisme ou excrétion). Les vitesses de circulation entre le sang et les tissus peuvent également être étudiés.

Le processus de distribution et d'élimination sont artificiellement séparés. En réalité l'un et l'autre débutent simultanément.

Cette représentation compartimentale est arbitraire et ne représente qu'une transformation mathématique de fonctions polyexponentielles. L'interprétation physiologique qui peut en être faite est un moyennage approximatif (exceptée peut être pour le V_{dss} et la clairance systémique).

1.2. DEMI-VIE APPARENTE OU CONTEXTUELLE

C'est un nouveau concept pharmacocinétique. La demi-vie terminale ou d'élimination fait partie du modèle pharmacocinétique. Elle a été très utilisée pendant longtemps en anesthésie [2]. Elle représente la pente finale de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques et définit la cinétique d'élimination pour des concentrations faibles justifiant son peu d'intérêt en anesthésie. Par ailleurs, interpréter un allongement de demi-vie au cours d'une pathologie (insuffisance rénale ou hépatique), déduire des durées prévisibles d'action ou encore comparer des molécules entre elles peut conduire à des conclusions totalement erronées [1]. L'utilisation de cette demi-vie terminale supposerait d'être à l'état d'équilibre, situation où la quantité de médicament entrant dans l'organisme est égale à celle qui est éliminée. Ceci est rarement observée en anesthésie car les durées d'administration sont courtes. Hughes et al. ont décrit un nouveau paramètre pharmacocinétique très utile en anesthésie : le temps de demi-décroissance des concentrations dans le compartiment central ou demi-vie apparente ou dépendante du contexte, le contexte étant la durée de la perfusion. C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié à l'arrêt de la perfusion (Context Sensitive Half-Time ou C.S.H.T.). C'est un paramètre global qui tient compte de tous les volumes et clairances et non de la seule demi-vie d'élimination [1, 3]. Ce paramètre témoigne de l'accumulation éventuelle dans l'organisme en reflétant la contribution des phénomènes de redistribution et d'élimination, en tenant compte de la durée d'administration du médicament. Il permet donc de comprendre la relation entre la durée de perfusion et le profil de réveil. La figure 1 représente ce temps de demi-décroissance en fonction du temps pour la plupart des agents d'anesthésie. La comparaison des trois morphiniques fait apparaître une différence concernant le fentanyl. Ce dernier voit son temps de demi-décroissance augmenté de manière significative à partir de deux heures de perfusion par rapport au sufentanil et à l'alfentanil. Ceci témoigne de l'importance des phénomènes de redistribution du fentanyl. Il est intéressant de voir également que le thiopental ne se prête pas à la

perfusion continue, son temps de demi-décroissance augmentant pour des perfusions très courtes. Ceci correspond à l'intuition clinique puisque cet agent n'est jamais utilisé en perfusion continue (confirmation théorique d'une réalité quotidienne).

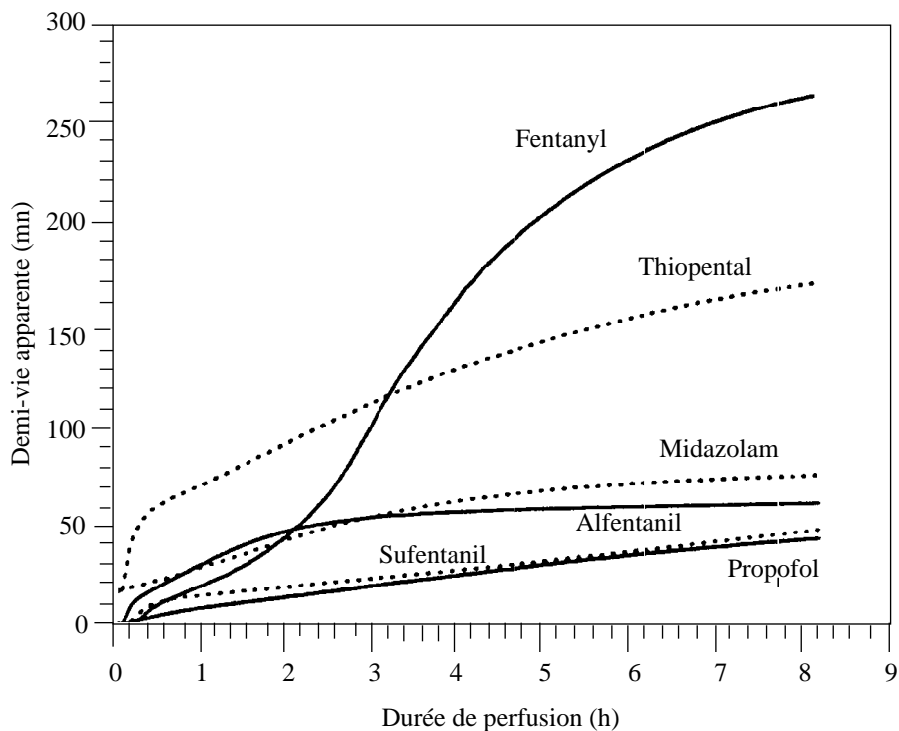


Figure 1

Simulation du temps nécessaire pour une diminution de 50 % de la concentration plasmatique (demi-vie apparente ou temps de demi-décroissance) après des durées variables de perfusion continue pour différents hypnotiques et morphiniques. D'après Hugues [3]

1.3. APPLICATION CLINIQUE DE LA DEMI-VIE APPARENTE

L'intérêt en pratique clinique serait de prédire le réveil par le temps de décroissance à l'arrêt de la perfusion. Si le temps de demi-décroissance est utile pour comparer les agents entre eux, il n'est pourtant pas très utilisable en pratique clinique pour estimer le temps de réveil et donc choisir le moment d'arrêt de la perfusion. Pour cela il faut connaître le pourcentage de décroissance de la concentration de l'agent nécessaire au réveil et le temps requis pour cette décroissance. Dans le cas du réveil ce n'est pas nécessairement une décroissance de 50 % (pourcentage choisi pour définir la C.S.H.T.) qui est importante mais 80 ou à l'inverse 20 %. Pour répondre à ce problème, un nouveau paramètre est récemment

apparu : le temps de décroissance à l'arrêt de la perfusion (decrement time) [4]. C'est le temps nécessaire à l'arrêt de la perfusion pour que la concentration diminue du niveau où elle est à la concentration moyenne de réveil. Ce temps dépend comme la C.S.H.T. de la durée de perfusion, mais aussi du niveau de concentration à l'arrêt de la perfusion (Tableau I). Une concentration élevée à la fermeture par rapport à la concentration de réveil allonge le délai de réveil à l'arrêt de la perfusion. Ce paramètre a donc une grande importance en pratique clinique. Il peut être calculé par le logiciel de perfusion assistée en précisant la concentration de réveil comme était fixée la concentration cible à l'induction de l'anesthésie. En pratique pour obtenir une disparition rapide de l'effet il est nécessaire de travailler pendant l'entretien de l'anesthésie à la concentration la plus basse, surtout si la perfusion a été longue. Des intervalles de concentrations plasmatiques efficaces pour les agents anesthésiques en association avec du protoxyde d'azote sont donnés dans le tableau I. Leur utilisation est à moduler en fonction de l'âge du patient, de la prémédication et des associations médicamenteuses.

Tableau I

Intervalles de concentrations plasmatiques efficaces pour les agents anesthésiques. D'après Glass [7].

Agent	Incision	Chirurgie majeure	Stimulus Chirurgie mineure	Ventilation spontanée	Réveil	Sédation, analgésie
Alfentanil (ng/mL)	200 à 300	250 à 450	100 à 300	< 200	-	25 à 75
Fentanyl (ng/mL)	3 à 6	4 à 8	2 à 5	< 2	-	1 à 2
Sufentanil (ng/mL)	0,3 à 1,5	0,5 à 2	0,3 à 1,5	< 0,2	-	0,02 à 0,2
Propofol (µg/mL)	3 à 5	4 à 7	3 à 5	-	1 - 3	1 à 2

Les concentrations sont données en association avec du protoxyde d'azote, selon la prémédication ces concentrations peuvent varier.

2. RELATIONS PHARMACOCINETIQUE / PHARMACODYNAMIQUE

2.1. LE COMPARTIMENT EFFET

Si la concentration plasmatique atteint un pic quasi instantanément il n'en est pas de même pour la concentration où le médicament agit et un délai est nécessaire pour que cette concentration s'élève et induise son effet : c'est l'hystérésis. Celle-ci est la manifestation clinique du fait que le plasma n'est pas le lieu d'action des agents d'anesthésie. Et tout ce qui a été dit précédemment était uniquement basé sur des concentrations plasmatiques. Il n'est pas possible de mesurer la concentration au site

d'action. Mais à partir des données de concentrations plasmatiques et des mesures simultanées de l'effet on peut grâce à la modélisation mathématique décrire l'évolution de concentrations calculées dans le compartiment effet en fonction du temps. Ainsi le site d'action est le compartiment fictif qui relie l'évolution dans le temps de la concentration plasmatique de l'agent à l'évolution dans le temps de l'effet [5]. Toute analyse pharmacodynamique postule qu'il existe une relation entre la concentration au site d'action et l'effet pharmacologique, c'est-à-dire qu'une valeur de concentration correspond un seul niveau d'effet [5]. La relation concentration-effet peut être linéaire ou plus complexe avec un effet maximal. La puissance relative des agents les uns par rapport aux autres est déterminée par la comparaison des EC_{50} (concentration responsable de 50 % de l'effet maximum) [4]. Comme les paramètres pharmacocinétiques, elles sont caractéristiques d'un agent anesthésique et d'un effet. Elles peuvent être modifiées par des covariables (âge, sexe, alcoolisme, ethnie) ou les médicaments associés.

2.2. CONCENTRATION CIBLE DANS LE COMPARTIMENT EFFET

En combinant la relation pharmacocinétique et pharmacodynamique, on peut déterminer la concentration nécessaire pour un niveau d'effet donné et ajuster le schéma d'administration pour atteindre cette concentration.

Pour des modalités d'administration simples (bolus, perfusion à vitesse constante), elle estime la concentration correspondante à chaque instant ce qui permet de se situer par rapport à la concentration désirée. Ceci permet par exemple de faire coïncider le stimulus (intubation, incision chirurgicale) avec le pic de concentration [4]. A l'inverse, la connaissance de la relation dose-concentration permet de fixer une concentration souhaitée (concentration cible) et de déterminer par le calcul les bolus et la vitesse de perfusion qui permet d'atteindre rapidement cette concentration puis de la maintenir. Si la concentration obtenue n'est pas jugée suffisante ou si l'effet clinique recherché n'est pas obtenu, la concentration cible peut être augmentée. Cela se traduit par un nouveau bolus et des vitesses de perfusion plus rapides. A l'inverse si la concentration (ou le niveau de sommeil) est jugé excessif, et qu'une concentration cible plus basse est recherchée, le seul moyen utilisable est de stopper momentanément la perfusion. Le délai au bout duquel on atteindra cette nouvelle cible peut être assez long si l'élimination est lente ($CL1$ faible) ou si l'agent s'est beaucoup accumulé dans l'organisme (V_{dss} important), et ce surtout si la perfusion a été de longue durée.

Actuellement aucun dispositif de perfusion à objectif de concentration n'est homologué en intégrant une concentration cible fixée au site d'action. Il existe par contre des logiciels permettant d'effectuer une simulation sur cette concentration cible (logiciel Stanpump®).

3. A.I.V.O.C. : REALISATION PRATIQUE

L'objectif de l'administration d'un anesthésique est de produire l'effet anesthésique souhaité. Dans l'idéal, l'induction est rapide avec peu d'effets hémodynamiques, l'entretien sans heurt et le réveil précoce en fin d'anesthésie. Pour obtenir ce résultat plusieurs modes d'administration sont possibles. La technique de l'administration itérative en bolus entraîne un risque de sous ou de surdosage [6]. Au contraire, la perfusion continue suit au plus près les besoins anesthésiques. Pourtant elle nécessite de connaître les niveaux de concentration plasmatique correspondant à un temps anesthésique et/ou chirurgical : intubation, incision, fermeture cutanée, reprise d'une ventilation spontanée. Mais actuellement la mesure de la profondeur d'anesthésie est imprécise car essentiellement basée sur des critères cliniques. L'utilisation de l'EEG est encore du domaine de la recherche. Ainsi que nous l'avons vu précédemment, il est nécessaire de raisonner sur des concentrations plasmatiques moyennes cibles (concentrations dites d'objectif) qui ont une probabilité de donner l'effet clinique voulu (Tableau I). Les schémas posologiques en A.I.V.O.C. sont établis à partir du modèle pharmacocinétique connu en recherchant une évolution des concentrations plasmatiques (appelées prédites) en fonction du temps. Au cours de l'A.I.V.O.C., l'anesthésiste fixe la concentration cible (uniquement plasmatique pour l'instant) à un programme informatique qui a en mémoire toutes les équations du modèle pharmacocinétique, le poids et l'âge du patient. Les modèles étant complexes, l'ordinateur est indispensable pour avoir une modification en temps réel du débit de perfusion en fonction du temps anesthésique. Ce programme est relié au système de perfusion pour donner les consignes de vitesse d'administration et calcule à intervalles réguliers, la concentration prédite dans chaque compartiment. Les ajustements sont ainsi plus fréquents, plus précis et automatisés. Par exemple, en cas d'anesthésie insuffisante par rapport à la stimulation, le programme calcule le bolus additionnel et la vitesse de perfusion résultante en tenant compte des volumes de distribution mais aussi de tout l'historique de la perfusion (niveaux de « remplissage » des compartiments et gradients de concentrations entre ces compartiments). Si l'anesthésie doit être allégée ou arrêtée, une concentration cible plus basse ou nulle est fixée, l'ordinateur arrête la perfusion définitivement ou la redémarre quand le nouveau plateau est atteint. Comme nous l'avons vu plus haut il est important de connaître le niveau de concentration où l'on se trouve pour prédire le réveil avec le temps de décroissance. Ceci montre bien l'intérêt de raisonner en terme de concentrations afin d'obtenir rapidement et durablement des concentrations et un niveau d'anesthésie plus stable qu'avec les modalités d'administrations simples et de bien prédire le réveil.

CONCLUSION

Il est important actuellement de raisonner en concentration cible (plasmatique ou site d'action) plutôt qu'en dose unitaire et schémas posologiques pré-établis. A partir de ces concentrations fixées par le clinicien, le programme calcule les débits de perfusions correspondants et surtout peut les adapter en permanence en fonction du stade anesthésique ou chirurgical. Ce type d'approche permet de réduire les épisodes de sous ou surdosage (meilleure stabilité) et de diminuer les modifications de débits de perfusion et de mieux prédire le réveil. Il est probable que ces dispositifs en boucle dite « ouverte » et actuellement uniquement basée sur une cible plasmatique fixée par le médecin, évoluent vers des systèmes où la cible sera au site d'action avec une boucle dite « fermée » (la mesure continue de l'effet influera directement et automatiquement sur le niveau de cible et donc sur le débit de perfusion).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Shafer SL, Stanski DR. Improving the clinical utility of anesthetic drugs pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992;76:327-30
- [2] Fisher DM. (Almost) Everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! *Anesth Analg* 1996;83:901-3
- [3] Hughes MA, Glas PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetics models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-41
- [4] Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53-63
- [5] Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to *d*-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:358-71
- [6] Ausems ME, Vuyk J, Hug CCJ, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68:851-61
- [7] Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG. Systèmes d'administration des agents intraveineux. In: Miller RD, ed. *Anesthésie*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 1996:389-416

