

Anesthésie à objectif de concentration IV et inhalé

L. Ottolenghi, L. Stecken, S. Rouillet, F. Sztark*

Service d'anesthésie-réanimation I, Groupe Hospitalier Pellegrin-Tripode, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex

***Auteur correspondant** : Pr F. Sztark

Email : francois.sztark@chu-bordeaux.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) d'un agent anesthésique intraveineux repose avant tout sur le choix du modèle pharmacocinétique adéquat.
- Les dispositifs médicaux actuels d'AIVOC permettent aujourd'hui l'administration non seulement du propofol, mais aussi des morphiniques (rémifentanil, sufentanil).
- Le modèle de Schnider pour le propofol intègre plusieurs covariables dont l'âge du patient. Il pourrait être utilisé également chez l'enfant.
- Le modèle de Gepts pour le sufentanil a été validé, sans influence de covariables, dans une large population. Les concentrations cibles au site d'action sont en moyenne de 0,2 à 0,6 ng/ml en chirurgie générale.
- Le modèle de Minto pour le rémifentanil tient compte de l'âge du patient et de sa masse maigre. Les concentrations cibles au site d'action sont en moyenne de 2 à 6 ng/ml.
- l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration permet de cibler directement une concentration téléexpiratoire d'agent halogéné. Des techniques de rétrocontrôle adaptent automatiquement la fraction délivrée de l'agent et le débit de gaz frais pour atteindre et maintenir cette concentration cible.
- L'intégration des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans les nouvelles stations d'anesthésie permettra d'afficher les interactions entre hypnotiques et morphiniques et de comprendre comment gérer au mieux une anesthésie balancée.
- Les développements futurs permettront peut-être l'administration automatique des agents anesthésiques en boucle fermée.

L'effet pharmacologique recherché lorsqu'on administre un agent médicamenteux (en anesthésie : hypnotique, morphinique, curare) est fonction de la concentration de la molécule au niveau de son site d'action. Le raisonnement en objectif de concentration doit être implicite même lors d'une administration en débit massique.

L'un des avantages de l'anesthésie par inhalation est la possibilité de mesurer les concentrations alvéolaires (assimilables à l'équilibre aux concentrations au site d'action) des agents inhalés et de raisonner en termes de relation concentration/effet. Ceci n'était pas possible avec les agents intraveineux jusqu'au développement des dispositifs d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) qui permettent de prédire (mais pas de mesurer) une concentration plasmatique ou au site d'action. L'AIVOC est un mode d'administration d'un agent intraveineux où le praticien choisit une concentration cible (plasmatique ou au site d'action) afin d'obtenir un effet pharmacodynamique donné ; c'est le dispositif utilisé qui détermine, en fonction d'un modèle pharmacocinétique, le bolus et la vitesse de perfusion pour atteindre et maintenir cette concentration cible (**Fig. 1**) [1]. Outre les aspects techniques (interface, pousse-seringue), l'AIVOC repose avant tout sur le choix du bon modèle pharmacocinétique.

À la différence de l'AIVOC, l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration ne repose pas sur un modèle pharmacocinétique puisque les concentrations des agents inhalés sont mesurables, mais sur des techniques de rétrocontrôle permettant de contrôler la fraction téléexpiratoire d'halogénés [2].

PHARMACOCINÉTIQUE DES AGENTS INTRA VEINEUX

La cinétique de la plupart des agents anesthésiques obéit à un modèle pharmacocinétique à trois compartiments : un compartiment central (sang circulant et tissus richement vascularisés) et deux compartiments périphériques où l'agent se distribue plus ou moins rapidement [3]. Ces modèles peuvent être entièrement décrits par le volume des compartiments (V) et/ou les constantes de transfert (k) entre les différents compartiments (**Fig. 2**). Les valeurs de ces différents paramètres peuvent être fixes ou dépendantes d'un certain nombre de covariables (poids, âge, masse maigre ...). Le modèle pharmacocinétique d'un médicament est établi à partir de l'évolution de ses concentrations plasmatiques (partie intégrante du compartiment central) en fonction du temps.

L'effet recherché d'un agent anesthésique varie en fait selon sa concentration cérébrale. Le transfert entre le sang et le système nerveux cérébral n'est pas instantané. Le délai d'action de la molécule est estimé par la mesure d'un effet pharmacodynamique (analyse EEG, par exemple) ; il est décrit par une constante de transfert k_{e0} qui relie la concentration plasmatique (C_p) à la concentration au site d'action (C_e). En mode AIVOC, il est ainsi possible de cibler directement le site d'action de façon à atteindre aussi rapidement que possible le niveau d'effet recherché et sans le dépasser.

DISPOSITIFS MÉDICAUX POUR L'AIVOC

Le Diprifusor™ a été le premier système d'AIVOC commercialisé [4]. Il était réservé uniquement à l'administration en mode AIVOC de propofol (Diprivan® en seringue préremplie). Les nouveaux dispositifs médicaux permettent aujourd'hui l'administration en mode AIVOC non seulement du propofol, mais aussi des morphiniques (réfifentanol, sufentanil). C'est le cas de la base Priméa™ (Fresenius Vial) ou des pousse-seringues AlarisPK™ (Cardinal Health) ou Perfusor Space™ (B.Braun). Concernant le propofol, le praticien a le choix désormais entre le modèle pharmacocinétique de Marsh, comme dans le Diprifusor™, ou celui de Schnider ; il peut également décider de travailler en concentration cible plasmatique ou au site d'action. Enfin, ces nouveaux dispositifs autorisent l'emploi de tous types de seringue (20 ml, 50 ml ...).

Avant toute utilisation, il est important de bien connaître les caractéristiques de chacun des modèles pharmacocinétiques, en particulier la valeur de la k_{e0} . Celle-ci peut être modifiée comme c'est le cas dans la base Priméa™ où la k_{e0} associée au modèle de Marsh a été fixée à $1,21 \text{ min}^{-1}$ de façon à retrouver le délai d'obtention du pic plasmatique du propofol à 1,7 min (**Fig. 3**) [5].

AIVOC DU PROPOFOL

Le Diprifusor™

Le Diprifusor™ était réservé à l'administration du propofol chez le sujet de plus de 15 ans pour une anesthésie générale. Le modèle pharmacocinétique utilisé est celui de Marsh qui dérive du modèle de Gepts pour le propofol [6]. Il a été établi chez des adultes jeunes de classe ASA I ou II. La seule covariable prise en compte est le poids du patient ; il a un biais de -7% et une précision de 18% environ. Chez l'enfant, ce modèle n'est pas valide et ne doit pas être utilisé ; en revanche, chez le sujet âgé ou fragile, son utilisation est possible à condition de réduire les concentrations cibles et de réaliser une induction par titration.

Le modèle de Schnider

Ce modèle a été validé chez des patients de 18 à 81 ans et pesant de 44 à 123 kg [7,8]. Il a été construit par une analyse pharmacocinétique de population avec comme covariables : l'âge, le poids, la taille, le sexe et la masse maigre. Les paramètres du modèle de Schnider sont comparés à ceux du modèle de Marsh dans le **tableau 1**.

Le modèle de Schnider apparaît intéressant chez le sujet âgé où le modèle de Marsh est pris en défaut. De plus, il permet de cibler la concentration de propofol au site d'action avec un meilleur contrôle de la vitesse d'induction (**Fig. 4**) [9-11]. En parallèle de la modélisation pharmacocinétique, la pharmacodynamique du propofol a été étudiée : le temps d'obtention du pic d'action après un bolus est de 1,7 minutes ce qui correspond à une valeur de k_{e0} de $0,456 \text{ min}^{-1}$ [8]. Dans le modèle de Marsh du Diprifusor™, avec une valeur de la k_{e0} à $0,26 \text{ min}^{-1}$, le délai calculé du pic d'action après un bolus était proche de 4 minutes, ce qui était beaucoup trop long (**Fig. 3**).

Quel modèle en pédiatrie ?

Plusieurs modèles pharmacocinétiques du propofol, comme celui de Kataria [12], ont été élaborés spécifiquement en pédiatrie. Cependant les performances de tels modèles ont été peu évaluées en pratique clinique [13]. Rigouzzo et al. [14] ont récemment montré que le modèle de Schnider, élaboré initialement chez l'adulte, donnait les meilleurs résultats chez l'enfant de plus de 6 ans. L'intégration d'une nouvelle covariable, le statut pubère ou non, dans le modèle, permettrait son utilisation de façon aisée et performante chez l'enfant et l'adulte jeune.

AIVOC DES MORPHINIQUES

Les morphiniques ont été parmi les premiers agents à être administrés avec un objectif de concentration. Les premiers travaux datent des années 80 ; ils ont montré d'emblée l'intérêt de ce mode d'administration pour assurer une meilleure stabilité hémodynamique. Les avantages reconnus de l'AIVOC avec les morphiniques sont [15,16] : une plus grande rapidité d'obtention du contrôle thérapeutique ; un moindre risque d'atteindre des concentrations toxiques ; moins d'effets indésirables ; une réduction de la durée d'hospitalisation.

Le critère de choix du morphinique repose beaucoup plus sur les paramètres pharmacocinétiques que sur les propriétés pharmacodynamiques. Parmi les différents morphiniques utilisés en peropératoire, seul le fentanyl ne doit pas être administré en AIVOC en raison de son accumulation beaucoup trop importante et de sa faible maniabilité. Le sufentanil bénéficie de l'AIVOC qui permet une titration plus facile et la visualisation des concentrations au site d'action. L'AIVOC avec le sufentanil permet de prévenir une augmentation incontrôlée des concentrations plasmatiques source de dépression respiratoire et/ou de retard de réveil. De par ses propriétés pharmacocinétiques, le rémifentanyl est parfaitement adapté à l'administration de type AIVOC en permettant une adaptation rapide de l'analgésie.

Sufentanil

Le modèle de Gepts est le plus souvent utilisé, c'est lui qui a été implanté dans les dispositifs d'AIVOC commercialisés [17]. Il a été obtenu à partir d'une analyse pharmacocinétique de population chez des sujets âgés de 14 à 68 ans et de poids 47 à 94 kg (**Tableau 2**). Cette étude a montré la linéarité du modèle et l'absence d'influence des covariables (âge, poids, masse maigre). En pratique, compte tenu d'un délai d'obtention du pic de concentration au site d'action long (6 min), il faut piloter le système en ciblant le site d'action. Les concentrations cibles sont en moyenne de 0,2 à 0,6 ng/ml en chirurgie générale. La reprise de respiration spontanée se fait en dessous d'une concentration de 0,15 ng/ml environ, en fonction des concentrations parallèles de l'hypnotique associé.

Rémifentanyl

Pratiquement seul le modèle de Minto a été utilisé en mode AIVOC ; c'est lui qui est implanté dans les divers logiciels et dispositifs d'AIVOC [18,19]. Il a été obtenu chez des sujets âgés de 20 à 85 ans et de poids 45 à 110 kg (Tableau 2). Une influence de l'âge et de la masse maigre a été mise en évidence avec en particulier une diminution de 25 % du volume de distribution et de 33 % de la clairance entre 20 et 85 ans. Le rémifentanyl, compte tenu de sa rapidité d'effet (pic

d'action à 1,5 min), peut être piloté en cible plasmatique ou au site d'action. Les concentrations cibles sont en moyenne de 2 à 6 ng/ml.

INTÉRÊTS CLINIQUES DE L'AIVOC

Très peu d'études ont en fait comparé en tant que tels les bénéfices cliniques de l'AIVOC par rapport à ceux d'une administration manuelle des médicaments. Une méta-analyse de la *Cochrane Library* ne permettait pas de conclure en 2008 [20]. Intuitivement, on peut penser que le bénéfice le plus important de l'AIVOC est observé lorsqu'un effet pharmacodynamique précis, ou une titration individuelle, sont recherchés (**Fig. 5**). Concernant le propofol, deux études montrent que l'utilisation de l'AIVOC permet de maintenir une ventilation spontanée et de limiter l'instabilité hémodynamique périopératoire observée chez les patients âgés [21,22]. De même en sédation, l'AIVOC avec du propofol à faible concentration (< 2 µg/ml) permet de maintenir en toute sécurité le niveau de sédation désiré [23].

Concernant le rémifentanyl, l'utilisation de l'AIVOC en 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 [15]. Comme le propofol, le rémifentanyl peut bénéficier de l'AIVOC pour la sédation. Par exemple, au cours de l'intubation sous fibroscopie, la sédation à objectif de concentration avec le propofol ou le rémifentanyl permet de limiter le risque d'apnée et d'adapter le niveau de sédation ou d'analgésie au geste en cours [24,25].

ANESTHÉSIE PAR INHALATION A OBJECTIF DE CONCENTRATION

Si l'un des avantages de l'anesthésie par inhalation est la possibilité de mesurer les concentrations alvéolaires des agents, la généralisation du circuit semi-fermé avec les halogénés actuels rend difficile le contrôle de la fraction téléexpiratoire de l'agent (Fet) [26]. Classiquement, l'évaporateur est placé à l'extérieur du circuit anesthésique et l'ajustement précis des concentrations de l'agent inhalé nécessite une adaptation du débit de gaz frais et de la fraction délivrée par la cuve de l'agent volatil.

Développement de l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration

Le Physioflex™ (Dräger Medical) a été le premier appareil d'anesthésie en circuit fermé autorégulé qui permettait de réaliser une anesthésie par inhalation à objectif de concentration (AINOC) [27]. L'halogéné était injecté dans le circuit sous forme liquide à l'aide d'un pousse-seringue ; le liquide anesthésique s'évaporait instantanément et la concentration de l'anesthésique s'équilibrait rapidement dans tout le circuit où un débit continu de gaz de 70 l/min était assuré par une turbine.

Le respirateur ZEUS® (Dräger Medical) a profité de l'expérience du PhysioFlex™, pour proposer un mode d'administration des agents halogénés et des gaz vecteurs avec un objectif de concentration. Cette plate-forme d'anesthésie est équipée d'une turbine réactive et puissante (débit de pointe maximum de 180 l/min) qui permet de ventiler les poumons en mode volume contrôlé, en mode pression contrôlée, avec une aide inspiratoire, et en mode *AutoFlow* (mode

pression contrôlée à volume garanti). À la différence du PhysioFlex™, l'agent halogéné n'est plus injecté dans le circuit sous forme liquide, mais sous forme de vapeur via une unité de vaporisation équipée d'une valve d'injection électronique (Fig. 6). Le réglage des gaz peut se faire soit de façon classique en fixant manuellement le débit de gaz frais (Mode DGF manuel) et la fraction délivrée, soit en choisissant directement un objectif de concentration (DGF asservi). Dans ce dernier cas, l'anesthésiste cible une concentration téléexpiratoire d'agent halogéné et une fraction inspirée cible d'O₂ d'air ou de N₂O et l'appareil calcule selon un algorithme, la quantité d'agent et de gaz à administrer en tenant compte de la consommation du patient.

D'autres constructeurs (Air Liquide, GE Healthcare) ont fait des choix différents en gardant un évaporateur classique et en proposant des systèmes de rétrocontrôle adaptés à leur circuit. Par exemple, le respirateur Felix® AInOC associe deux mélangeurs électroniques pour obtenir et contrôler la FIO₂ et la fraction téléexpiratoire d'agent halogéné (Fig. 7) [28].

Ces respirateurs sont ainsi capables de maintenir constante une concentration cible d'halogéné ou de la faire varier avec une rapidité comparable à celle d'un circuit ouvert tout en dispensant l'anesthésiste d'adapter les débits de gaz frais.

Validation de l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration

Très peu d'études sont encore disponibles concernant l'utilisation des respirateurs à objectif de concentration. Struys et al. [29] ont comparé, sur poumon artificiel, le mode conventionnel du ZEUS® avec un DGF de 1 ou 6 l/min et le mode asservi. Les résultats confirment qu'en mode asservi, l'évolution en fonction du temps des concentrations de l'halogéné (desflurane ou sévoflurane) est rapide et indépendante du DGF ; la concentration cible est atteinte sans surdosage et maintenue parfaitement stable. Globalement, le mode asservi procure la même maniabilité qu'un circuit ouvert traditionnel avec une consommation d'agent anesthésique bien moindre.

Une étude clinique a comparé les deux modes du ZEUS® (classique avec DGF à 1 l/min *versus* mode asservi) au cours d'une anesthésie sous desflurane et rémifentanyl [30]. Un même niveau de stabilité de l'anesthésie (BIS et pression artérielle) était obtenu, en mode asservi, avec une consommation de desflurane plus de deux fois moindre et un nombre d'ajustements sur le respirateur par l'anesthésiste significativement réduit.

Induction par inhalation à objectif de concentration

L'induction par inhalation de sévoflurane est une alternative à la voie intraveineuse et permet, comme avec le propofol, de n'utiliser qu'un seul agent hypnotique pour l'ensemble de l'anesthésie. Elle reste très peu pratiquée chez l'adulte à la différence de l'enfant [31].

Sur le Physioflex™, le contrôle de la concentration en halogéné s'effectue sur la fraction inspirée. L'injection du sévoflurane dans le circuit du Physioflex™ sous forme liquide est interrompue dès que les volumes injectés dépassent une limite de sécurité, ce qui empêchait de réaliser une induction par inhalation. Dans la plate-forme d'anesthésie ZEUS®, le contrôle des concentrations d'halogéné s'effectue sur la fraction expirée. Si le ZEUS® n'a pas été développé initialement pour la pratique de l'induction par inhalation, son principe de fonctionnement n'est pas incompatible avec la réalisation d'une induction par inhalation à objectif de concentration. Nouette-Gaulain et al. [32] ont montré qu'il était possible avec le ZEUS® de faire une induction

par inhalation à objectif de concentration, en volume courant et sans saturation préalable du circuit. L'apparition du sévoflurane dans le circuit inspiratoire est observée à partir de 36 s en moyenne et la fraction cible de sévoflurane (4 %) est obtenue au bout de 130 s.

En pédiatrie, le mode AInOC du Felix[®] a été comparé au mode traditionnel lors de l'induction ; le nombre d'ajustements nécessaires par l'anesthésiste et les épisodes de surdosage étaient significativement moindres avec le mode objectif de concentration [28].

Ainsi la technique d'induction par inhalation se trouve très simplifiée avec le seul choix pour l'anesthésiste de la concentration cible de sévoflurane. En revanche, les fuites éventuelles peuvent entraîner une consommation plus ou moins importante d'agents halogénés pendant cette phase d'induction.

QUELS DÉVELOPPEMENTS FUTURS A ATTENDRE

Systèmes en boucle fermée

Les dispositifs d'AIVOC actuels sont dits des systèmes à boucle ouverte : c'est l'anesthésiste qui fixe et adapte une concentration cible. Dans un système en boucle fermée, le changement de consigne (concentration cible ou débit d'un pousse seringue classique) est réalisé automatiquement en fonction d'un paramètre physiologique ou issu d'un monitoring : pression artérielle, index bispectral... Pour l'instant, il ne s'agit encore que de prototypes non commercialisés en cours d'évaluation [33,34]. Ces systèmes pourraient être particulièrement intéressants lorsqu'une titration précise d'un effet est recherchée en évitant les sur- ou sous-dosages.

Évolution des respirateurs à objectif de concentration

Après l'apparition des évaporateurs calibrés qui ont apporté une certaine précision dans la composition du mélange inhalé, puis du concept de circuit fermé qui a amorti cette précision par souci de pollution et d'économie, la nouvelle étape technologique proposée aujourd'hui permet à nouveau de contrôler la composition du mélange dans un large volume incluant à la fois le circuit du respirateur et la circulation du patient. Cette étape est basée sur la modélisation de la pharmacologie des vapeurs et sur des techniques industrielles de rétrocontrôle. Cette concentration alvéolaire (et sanguine) étant bien contrôlée, la diffusion au système nerveux central où agissent les halogénés représente l'étape suivante dont le contrôle précis fera sûrement l'objet des innovations du futur.

Interactions pharmacodynamiques hypnotiques morphiniques

Le concept d'interaction pharmacodynamique est l'un des piliers de l'anesthésie équilibrée qui associe des agents de classes différentes, d'actions complémentaires, additives ou synergiques, avec l'objectif d'obtenir le bénéfice optimal de chaque médicament, tout en limitant leurs effets indésirables [35]. Les interactions entre hypnotiques et morphiniques au cours d'une anesthésie sont synergiques lors des stimulations nociceptives.

Le monitoring de ces interactions médicamenteuses pourrait devenir une aide significative à la conduite de l'anesthésie en permettant un ajustement précis des doses administrées de chacun des agents [36].

En pratique, les concentrations (prédites ou mesurées) des agents anesthésiques concernés doivent être recueillies automatiquement en temps réel. L'affichage des interactions repose alors sur la confrontation de ces concentrations avec différents modèles d'interaction.

Deux prototypes de monitoring sont en phase finale de développement :

- Le Smart Pilot View™ (Dräger medical) présente l'état des interactions en temps réel par un point qui se déplace sur un graphe à deux dimensions représentant plusieurs isoboles correspondant à des niveaux de profondeur d'anesthésie différents ;

- Le Navigator™ (GE Healthcare) affiche en temps réel, sur des courbes séparées, les concentrations d'hypnotique et de morphinique en indiquant dans quelle zone d'interaction elles se situent.

Ce nouveau type de monitoring à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique constitue au moins un outil d'enseignement performant qui permet de comprendre comment gérer au mieux une anesthésie équilibrée. Les études cliniques à venir permettront de préciser l'impact d'un tel monitoring en pratique courante.

CONCLUSION

Nous avons la possibilité aujourd'hui d'administrer en objectif de concentration les différents hypnotiques (propofol, gaz halogénés) et morphiniques (sufentanil, rémifentanil). L'anesthésie à objectif de concentration doit permettre d'optimiser encore plus l'administration de ces agents en permettant une titration individuelle précise de chacun des agents. Les nouveaux dispositifs d'AIVOC sont évolutifs et pourront utiliser à l'avenir d'autres modèles (par exemple, modèle pédiatrique pour le propofol) ou d'autres molécules (alfentanil, midazolam ...). La connaissance des modèles pharmacocinétiques utilisés reste essentielle. L'anesthésie par inhalation à objectif de concentration est en plein développement avec des solutions différentes selon les constructeurs. À terme, l'ensemble des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques seront intégrés dans une véritable station de pilotage de l'anesthésie.

REFERENCES

1. Billard V, Cazalaà JB, Servin F, Viviani X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16:250-73.
2. Nouette-Gaulain K, Billard V, Sztark F. L'anesthésie par inhalation à objectif de concentration. In: JEPU, editor. Paris; 2006. p 17-20.
3. Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:986-97.
4. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 1998;53 Suppl 1:13-21.

5. Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2003;99:324-33.
6. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67:41-8.
7. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, 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.
8. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502-16.
9. Macquaire V, Cantraine F, Schmartz D, Coussaert E, Barvais L. Target-controlled infusion of propofol induction with or without plasma concentration constraint in high-risk adult patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1010-6.
10. Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment--controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology* 2000;92:399-406.
11. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PS. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol: what predicts loss of consciousness? *Anesthesiology* 1999;90:92-7.
12. 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.
13. Constant I, Rigouzzo A. Which model for propofol TCI in children. *Paediatr Anaesth*;20:233-9.
14. Rigouzzo A, Servin F, Constant I. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of propofol in children. *Anesthesiology*;113:343-52.
15. De Castro V, Godet G, Mencia G, Raux M, Coriat P. Target-controlled infusion for remifentanyl in vascular patients improves hemodynamics and decreases remifentanyl requirement. *Anesth Analg* 2003;96:33-8.
16. Walton RT, Harvey E, Dovey S, Freemantle N. Computerised advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002894.
17. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanyl. *Anesthesiology* 1995;83:1194-204.
18. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997;86:10-23.
19. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997;86:24-33.
20. Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006059.
21. 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.

22. 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.
23. Biais M, Nouette-Gaulain K, Sztark F. La sédation en anesthésie. In: Sfar, editor. Conférences d'actualisation. 51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier Masson SAS; 2009. p 1-8.
24. Sztark F, Francon D, Combes X, Herve Y, Marciniak B, Cros AM. Intubation difficile : quelles techniques d'anesthésie ? Place en fonction du contexte. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:26-32.
25. Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanyl target-controlled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. *Anesth Analg* 2009;108:852-7.
26. Schober P, Loer SA. An innovative anaesthesia machine: the closed system. *Curr Op Anaesthesiol* 2005;18:640-4.
27. Nathan N, Sperandio M, Erdmann W, Westerkamp B, Van Dijk G, Scherpereel P, et al. Le Physioflex: ventilateur de circuit fermé autorégulé d'anesthésie par inhalation à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16:534-40.
28. Fritsch N, Nouette-Gaulain K, Bordes M, Semjen F, Meymat Y, Cros AM. Target-controlled inhalation induction with sevoflurane in children: a prospective pilot study. *Paediatr Anaesth* 2009;19:126-32.
29. Struys MM, Kalmar AF, De Baerdemaeker LE, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, et al. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Br J Anaesth* 2005;94:306-17.
30. Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmacoeconomical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine. *Anaesthesia* 2009;64:1229-35.
31. Nathan N, Bazin JE, Cros AM. Induction par inhalation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:884-99.
32. Nouette-Gaulain K, Lemoine P, Cros AM, Sztark F. Induction par inhalation de sévoflurane à objectif de concentration chez l'adulte avec le respirateur ZEUS. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:802-6.
33. Absalom AR, De Keyser R, Struys MM. Closed loop anesthesia: are we getting close to finding the holy grail? *Anesth Analg*;112:516-8.
34. Liu N, Chazot T, Hamada S, Landais A, Boichut N, Dussaussoy C, et al. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanyl guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth Analg*;112:546-57.
35. Shafer SL, Hendrickx JF, Flood P, Sonner J, Eger EI, 2nd. Additivity versus synergy: a theoretical analysis of implications for anesthetic mechanisms. *Anesth Analg* 2008;107:507-24.
36. Billard V. Monitoring continu des interactions médicamenteuses. In: JEPU, editor. Paris; 2010. p 91-6.

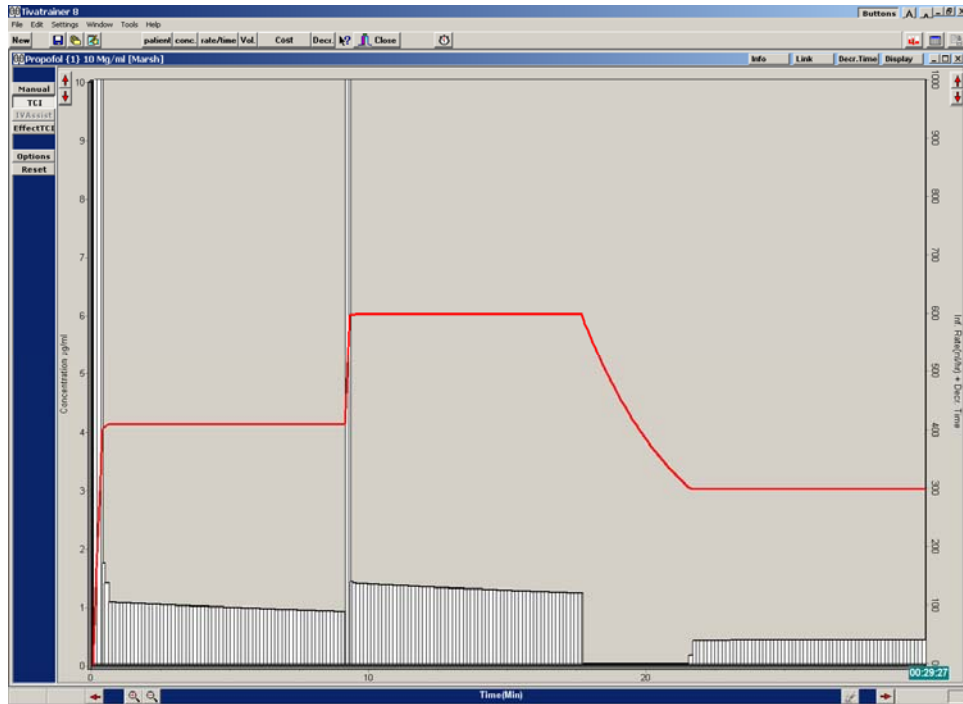


Figure 1. Variations du débit de perfusion (barres blanches) lors d'une AIVOC propofol (modèle de Marsh) ciblant une concentration plasmatique de 4, 6 puis 3 µg/ml. Simulation réalisée avec TIVAtrainer® (http://www.eurosiva.org/TivaTrainer/tivatrainner_main.htm).

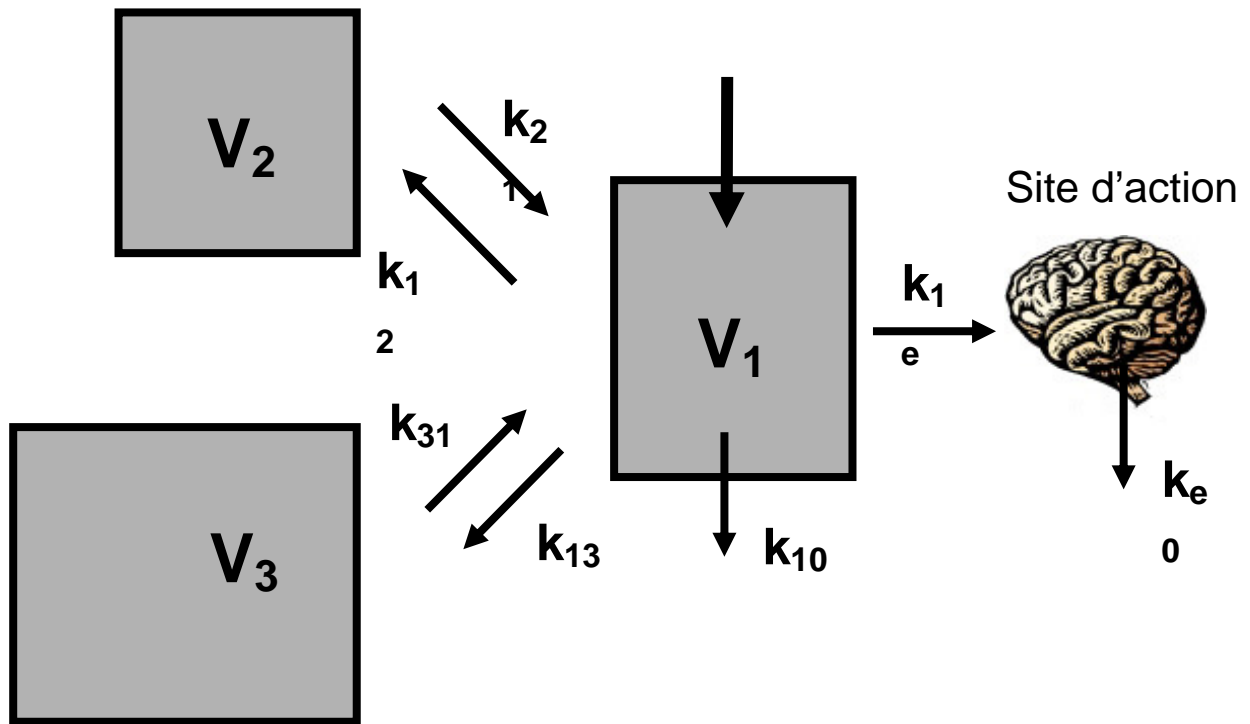


Figure 2. Représentation schématique d'un modèle à trois compartiments défini par les volumes (V_1 , V_2 , V_3) et les constantes de transfert (k_{10} , k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31}) ; k_{e0} caractérise la cinétique du médicament au niveau du site d'action.

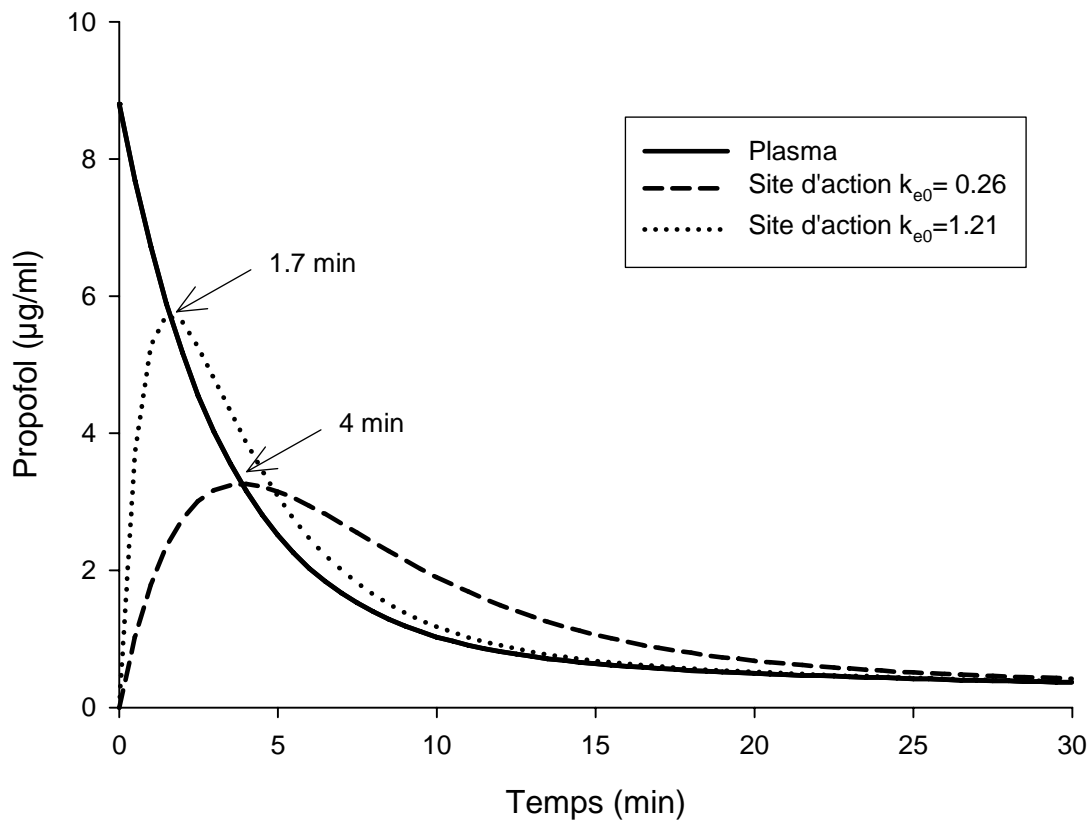


Figure 3. Evolution de la concentration du propofol dans le plasma (trait plein) et au site d'action (trait pointillé) après injection d'un bolus en fonction de la k_{e0} .

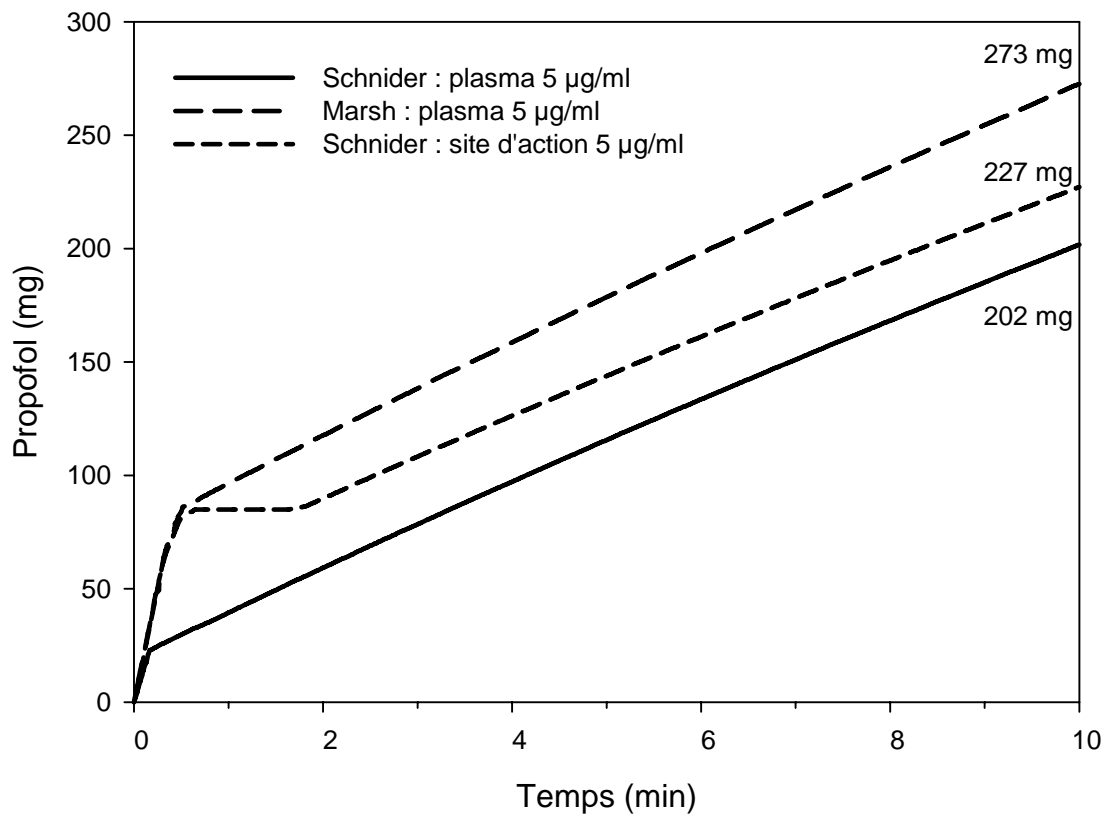


Figure 4. Dose cumulée de propofol perfusé chez un patient (40 ans, 70 kg, 170 cm) pour une concentration cible de 5 µg/ml en fonction du modèle ou de la cible (plasmatique ou au site d'action).

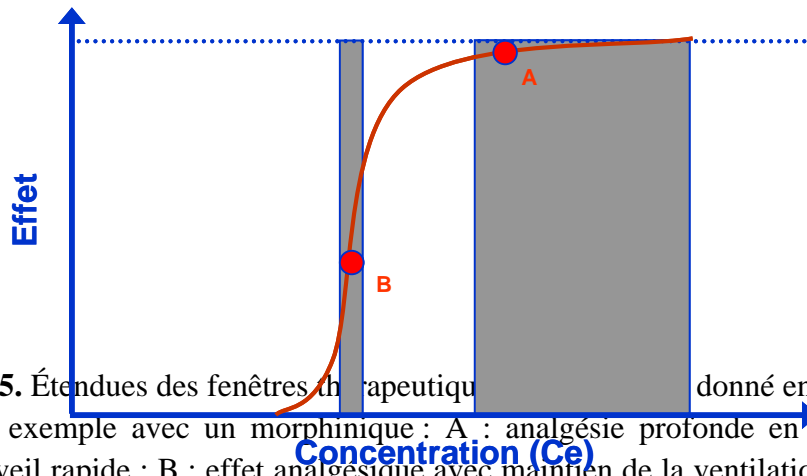
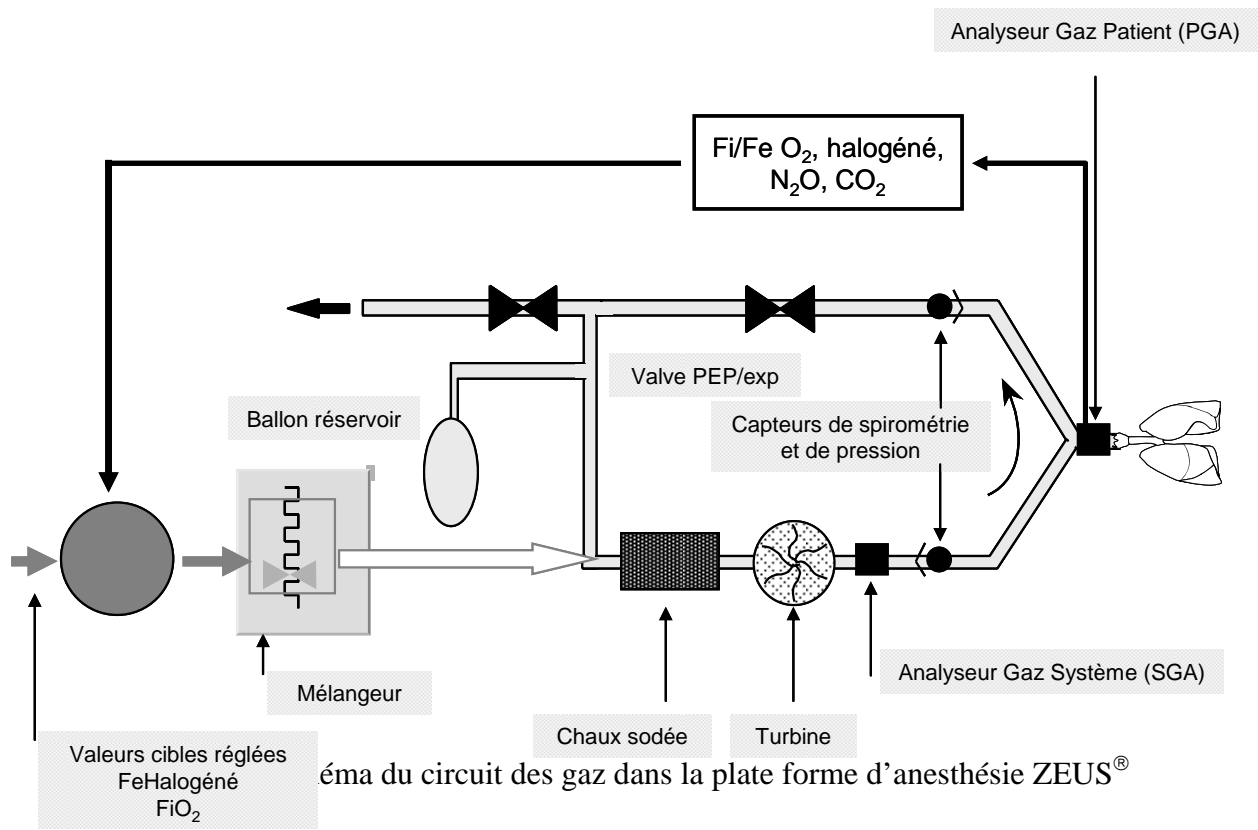
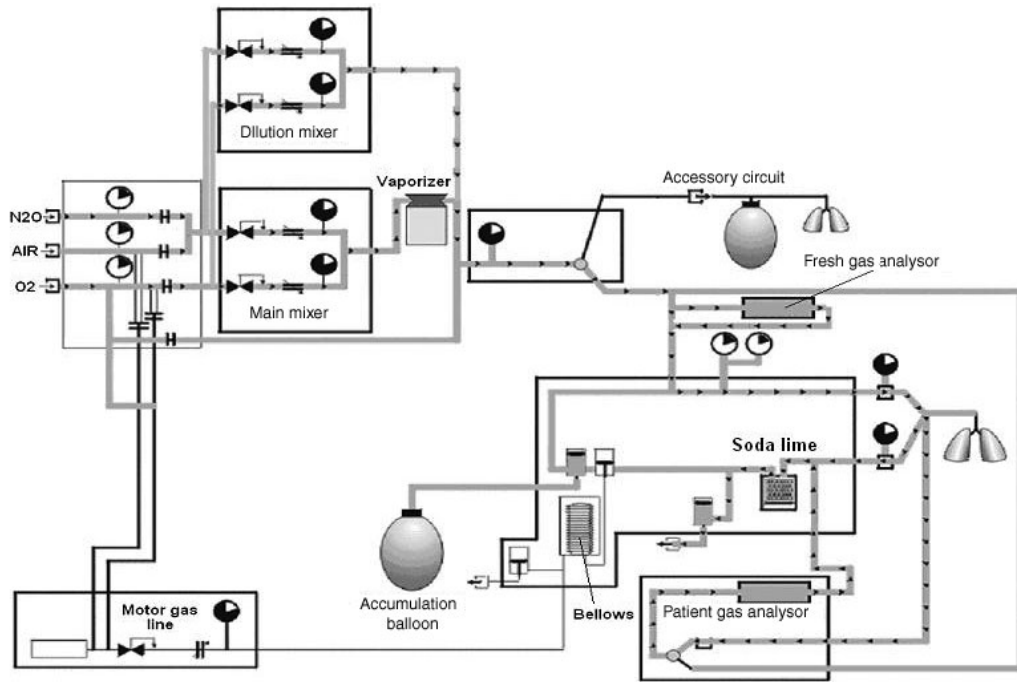


Figure 5. Étendues des fenêtres thérapeutiques données en fonction de l'effet recherché. Par exemple avec un morphinique : A : analgésie profonde en peropératoire sans nécessité de réveil rapide ; B : effet analgésique avec maintien de la ventilation spontanée où les bénéfices potentiels de l'AIVOC sont attendus.













	Flow sensor		Extern connection		On/Off E.V
	Pressure sensor		Extern Connection		3 lines E.V
	Pneumatic valve		Manometer		

Figure 7. Schéma du circuit des gaz dans la station d'anesthésie FELIX® AInOC (d'après)

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques des modèles de Marsh (Diprifusor[®]) et de Schnider pour le propofol.

	Modèle de Marsh [5]	Modèle de Schnider [6,7]
V1 (litres)	0,228.poids	4,27
k ₁₀ (min ⁻¹)	0,119	0,0443+0,0107.(poids-77) – 0,0159.(LBM-59) + 0,0062.(taille-177)
k ₁₂ (min ⁻¹)	0,112	0,302-0,0056.(âge-53)
k ₁₃ (min ⁻¹)	0,0419	0,196
k ₂₁ (min ⁻¹)	0,055	[1,29-0,024.(âge-53)] / [18,9- 0,391.(âge-53)]
k ₃₁ (min ⁻¹)	0,0033	0,0035
k _{e0} (min ⁻¹)	0,26	0,456

Poids et masse maigre (LBM) en kg ; âge en années ; taille en cm.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques des modèles de Gepts (sufentanil) et de Minto (rémifentanil).

	Sufentanil Modèle de Gepts [13]	Rémifentanil Modèle de Minto [14,15]
V1 (litres)	14,3	$5,1-0,0201.(\hat{\text{age}}-40) + 0,072.(\text{LBM}-55)$
k_{10} (min^{-1})	0,0645	$[2,6-0,0162.(\hat{\text{age}}-40) + 0,0191.(\text{LBM}-55)] / V1$
k_{12} (min^{-1})	0,1086	$[2,05-0,0301.(\hat{\text{age}}-40)] / V1$
k_{13} (min^{-1})	0,0229	$[0,076-0,00113.(\hat{\text{age}}-40)] / V1$
k_{21} (min^{-1})	0,0245	$[2,05-0,0301.(\hat{\text{age}}-40)] / [9,82-0,0811.(\hat{\text{age}}-40).0,108.(\text{LBM}-55)]$
k_{31} (min^{-1})	0,0013	$[0,076-0,00113.(\hat{\text{age}}-40)] / 5,42$
k_{e0} (min^{-1})	0,112	$0,595-0,007.(\hat{\text{age}}-40)$

Poids et masse maigre (LBM) en kg ; âge en années.