

Anesthésie à objectif de concentration intraveineuse (AIVOC) et inhalée (AINOC)

Valérie Billard (valerie.billard@gustaveroussy.fr)

Service d'anesthésie et USCC. Institut Gustave Roussy; 114, rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif, France.

Points essentiels

- L'Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC) ou "Target Controlled Infusion" (TCI) consiste à choisir la concentration "cible" d'un agent anesthésique que l'on souhaite atteindre et maintenir dans le sang et au site d'action. Un logiciel, relié à la pompe de perfusion, calcule les doses correspondantes en se basant sur un modèle pharmacocinétique spécifique du médicament, puis ajuste les doses à la différence entre concentration prédictive et concentration cible.
- L'utilisation en clinique nécessite que le dispositif médical utilisé soit marqué CE pour l'AIVOC, et que les concentrations cibles figurent dans la notice d'AMM de l'agent anesthésique. C'est le cas aujourd'hui pour le propofol, le remifentanil, le sufentanil et l'alfentanil.
- L'Anesthésie Inhalée à Objectif de Concentration (AINOC) consiste à choisir la Fraction téléexpiratoire d'halogéné "cible" que l'on souhaite maintenir et à faire calculer la fraction délivrée et le débit de gaz frais par un logiciel embarqué dans la machine d'anesthésie, puis à ajuster ces paramètres à la différence entre Fet mesurée et Fet cible. Son utilisation en toute sécurité nécessite également une boucle de contrôle sur l'administration d'oxygène.
- L'AIVOC comme l'AINOC supposent que l'intensité (ou la probabilité) des effets d'un agent anesthésique évolue parallèlement à sa concentration à son site d'action. Elles permettent de titrer l'administration de cet agent par paliers de concentration et d'ajuster finement la profondeur d'anesthésie pour éviter surdosage et sous dosage tout en minimisant le nombre d'interventions humaines pour le faire.
- L'anesthésie à objectif de concentration offre un bénéfice théorique (intellectuel et pédagogique) en décomposant la relation entre dose et effets pour s'affranchir du temps et raisonner directement sur la pharmacodynamie (relation concentration-effet)
- Ses bénéfices cliniques sont difficiles à démontrer pour les agents anesthésiques modernes dont la fenêtre thérapeutique est large. Ils sont très probables pour les patients ayant une marge thérapeutique plus étroite (nécessité d'une ventilation spontanée, hémodynamique précaire, comorbidités multiples ...). Le bénéfice sur la charge de travail et le confort d'utilisation sont mis en avant dans toutes les études.
- Initiée au bloc opératoire pour l'anesthésie balancée, son utilisation pourra dans un futur proche s'étendre à l'anesthésie de populations particulières (grands obèses, petits enfants), à la sédation en anesthésie ou réanimation, à la PCA ou à l'asservissement des cibles à des paramètres de surveillance en boucle fermée.

Principe

L'anesthésie à objectif de concentration est basée sur plusieurs propriétés des agents de l'anesthésie générale

1. Ils sont directement actifs c'est-à-dire que c'est la molécule présente dans la seringue qui est responsable de l'essentiel des effets et non un de ses métabolites
2. L'intensité des effets augmente parallèlement avec la concentration de l'agent au niveau de son site d'action. Contrôler la concentration est donc nécessaire et suffisant pour contrôler l'intensité des effets.
 - Le site d'action est le système nerveux central pour les hypnotiques et les morphiniques et la jonction neuromusculaire pour les curares.
 - L'intensité des effets peut être une variable quantitative mesurable par un monitoring (paramètre EEG, bloc neuromusculaire) ou la probabilité d'un effet si celui-ci est qualitatif (dort/ ne dort pas).

Bases de pharmacocinétique

Qu'ils soient administrés par voie iv ou inhalée, les agents anesthésiques doivent d'abord diffuser dans le sang puis diffuser avec le débit sanguin vers leur site d'action en fonction de l'affinité de celui-ci et du débit de perfusion. Dans le même temps, ils se distribuent dans le reste de l'organisme en fonction de l'affinité des différents tissus et des débits de perfusion régionaux, et sont éliminés ou métabolisés. L'évolution de la concentration au site d'action est donc à chaque instant le résultat de la compétition entre la diffusion au site d'action, la distribution aux autres tissus et l'élimination.

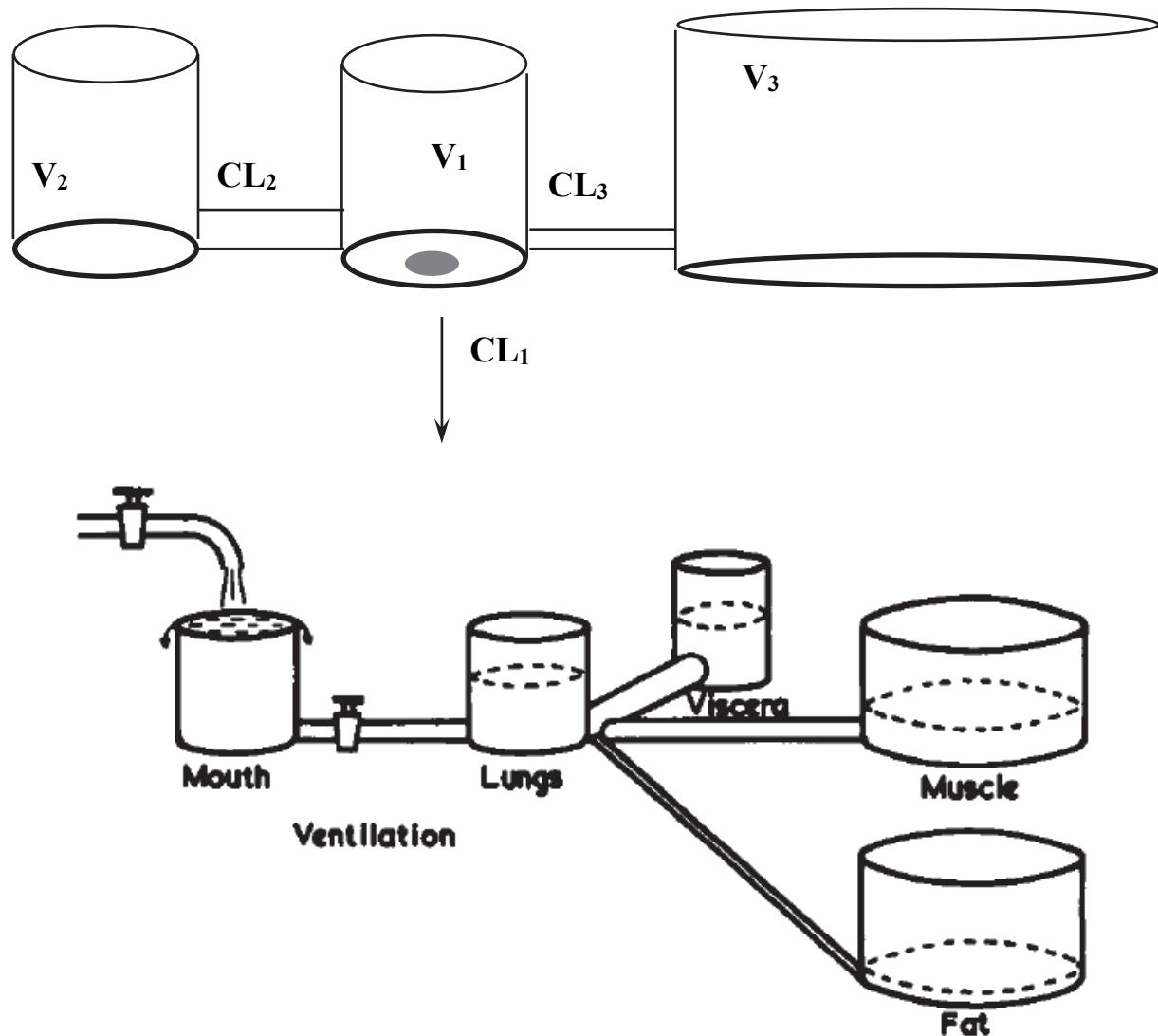
Pour contrôler la concentration dans le sang et au site d'action, il est nécessaire de bien comprendre ces cinétiques de distribution et d'élimination par exemple en les décrivant par un modèle mathématique reliant les doses administrées à la concentration au cours du temps [1]. Les équations utilisées sont similaires à celles développées en électricité (pour le transport du courant à travers des capacités et des résistances) ou à ceux décrits en mécanique des fluides.

L'organisme humain est composé de nombreux tissus et organes dont l'affinité pour chaque agent anesthésique et le débit de perfusion régional est variable. Mais il est possible de décrire l'évolution de la concentration avec une précision acceptable en regroupant d'une part les tissus richement vascularisés, dans lesquels la diffusion sera rapide, et les tissus pauvrement vascularisés dans lesquels la diffusion sera lente.

Un modèle pharmacocinétique est donc constitué par un ou plusieurs volumes virtuels de distribution (i.e. le volume équivalent d'eau capable de stocker l'agent anesthésique, ce qui reflète l'affinité) chacun étant associé à une constante de temps ou Clearance qui décrit la rapidité des échanges avec le sang ([figure 1](#)). La concentration peut alors être exprimée par une équation complexe incluant les doses administrées, les paramètres du modèle et le temps.

Les modèles pharmacocinétiques des agents anesthésiques sont caractéristiques de chaque agent anesthésique et indépendants des doses administrées. Ils ont été déterminés en faisant des dosages sanguins à intervalles réguliers après administration d'une dose parfaitement connue, puis en soumettant ces dosages à des analyses par régression. Lors de ces analyses, l'influence de covariables démographiques (poids, taille, masse maigre, âge...) sur la précision du modèle est également testée.

Figure 1.- Modèle pharmacocinétique à 3 compartiments, applicable aux agents anesthésiques utilisés par voie iv (haut). Modèle pharmacocinétique applicable aux agents anesthésiques inhalés (bas). Représentation "hydraulique".



Du modèle pharmacocinétique à l'AIVOC

Dès qu'un modèle pharmacocinétique reliant la dose à la concentration a été validé et publié, tout agent anesthésique peut théoriquement être administré en AIVOC en inversant les équations. Au lieu de fixer la dose et de calculer la concentration qui va en résulter, l'AIVOC consiste à choisir la concentration à atteindre et à maintenir dans le sang ou au site d'action appelée concentration "cible", et à faire calculer les doses correspondantes par un logiciel, intégré ou séparé, qui commande l'administration par le pousse-seringue [2].

Le logiciel agit de la façon suivante [3]:

- 1) Il calcule une dose initiale destinée à remplir le compartiment central (assimilé au volume sanguin) pour atteindre la concentration désirée sans la dépasser.

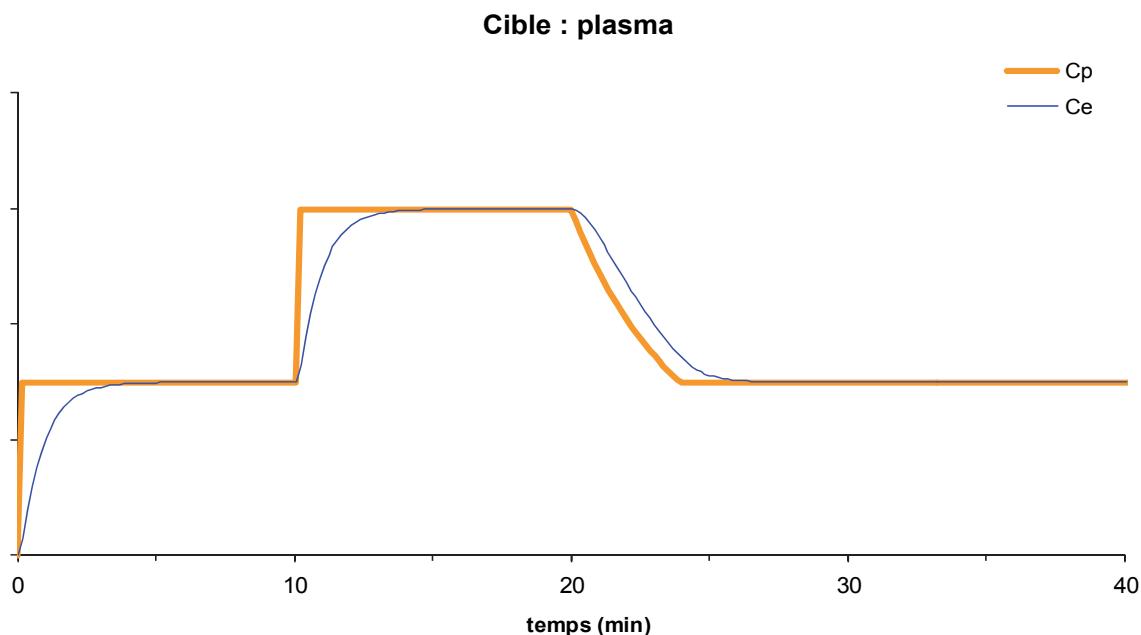
- 2) Il y ajoute une perfusion continue à vitesse constante destinée à compenser l'élimination qui commence dès que le médicament est présent dans l'organisme
- 3) Il y ajoute également une perfusion continue à débit décroissant afin de compenser la distribution aux compartiments non actifs de l'organisme, distribution qui va ralentir progressivement quand ces compartiments vont progressivement se saturer.

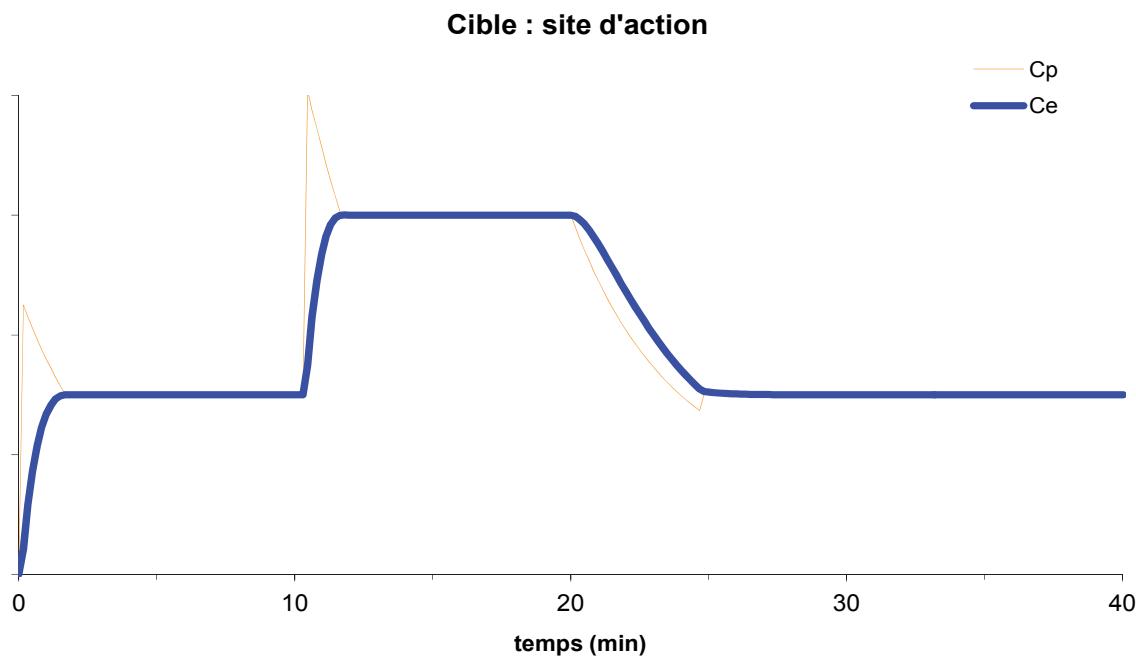
C'est le schéma "**Bolus - Elimination - Transfert**".

- 4) Si, dans un second temps, l'utilisateur souhaite augmenter la concentration cible, le logiciel calcule le bolus additionnel nécessaire pour atteindre la nouvelle cible, et réajuste la perfusion continue en tenant compte de l'historique de la perfusion et des quantités stockées (**Figure 2**).
- 5) Si l'utilisateur décide de diminuer la concentration cible, le logiciel stoppe la perfusion, calcule de façon itérative la concentration dans chaque compartiment en fonction des quantités stockées et redémarre la perfusion lorsqu'on s'approche de la nouvelle cible afin de s'y maintenir.

L'AIVOC permet donc une titration par paliers qui permet de raisonner directement sur la concentration et sur les effets qu'elle engendre (surdosage ou sous dosage) en s'affranchissant du temps : si une concentration donnée permet de placer un patient à une profondeur d'anesthésie optimale au début de sa chirurgie, la même concentration appliquée au même patient avec la même stimulation chirurgicale sera toujours optimale plusieurs heures plus tard.

Figure 2.- Comparaison entre cible au site d'action (en bas) et cible plasmatique (en haut). Le délai pour atteindre la cible au site d'action est nettement réduit en ciblant le site d'action, mais au prix d'un surdosage de la concentration plasmatique (définir Cp et Ce).





Utilisation pratique

Quels agents anesthésiques en AIVOC et avec quels modèles ?

En théorie, tous les agents anesthésiques, pour lesquels au moins un modèle pharmacocinétique a été publié, pourraient être administrés en AIVOC. Mais la pratique de l'AIVOC en routine est plus restreinte pour 2 raisons.

La première est liée à la pharmacocinétique des agents : Lorsqu'un agent s'accumule beaucoup et s'élimine lentement comme le fentanyl ou le thiopental, le fait de vouloir maintenir un plateau de concentration s'accompagne inévitablement d'un allongement exponentiel des délais de réveil, incompatible avec les pratiques de l'anesthésie.

En d'autres termes, ces agents, qui ne sont pas recommandés en perfusion continue en anesthésie, ne le sont pas non plus en AIVOC.

La deuxième condition est réglementaire et exige que les concentrations cibles recommandées figurent dans la notice d'AMM de l'agent anesthésique.

A ce jour, ces 2 conditions sont remplies pour le propofol, le sufentanil, le rémifentanil et l'alfentanil.

Pour les morphiniques, un seul modèle par morphinique est proposé dans les appareils d'AIVOC ([tableau 1](#)).

Les modèles retenus pour le sufentanil et l'alfentanil n'ont aucune covariable [4,5]. La pertinence de ce choix a été vérifiée a posteriori dans d'autres publications [6,7].

Le modèle du rémifentanil est adapté à l'âge : pour la même concentration cible, la dose délivrée en AIVOC sera donc diminuée. Mais il faut se rappeler que le patient âgé est aussi plus sensible au rémifentanil que le patient jeune. Il faudra donc aussi diminuer la concentration cible dans cette population, même si le modèle pharmacocinétique est ajusté à l'âge.

Tableau 1.- Modèles pharmacocinétiques incorporés dans les dispositifs médicaux d'AILOC.

	Modèles			Rémifentanil :	valeurs pour	(poids (IMC))
	Sufentanil [4]	Alfentanil [5]	Rémifentanil [39]	70 kg, (55 kg/m ²)	125 kg, (68 kg/m ²)	200 kg, (43 kg/m ²)
V1 (L)	14.31	2.19	5.1 – 0.0201*(age - 40) + 0.072*(LBM - 55)	5.12	6.06	4.22
V2	63.1	6.71	9.82 – 0.0811*(Age – 40) + 0.108*(LBM - 55)	9.85	11.26	8.51
V3	261.6	14.56	5.42	5.42	5.42	5.42
CL1 (L/min)	0.92	0.199	2.6 - 0.0162*(Age – 40) + 0.0191*(LBM - 55)	2.61	2.85	2.37
CL2	1.55	1.437	2.05 - 0.0301*(Age – 40)	2.05	2.05	2.05
CL3	0.33	0.247	0.0706 - 0.0113*(Age – 40)	0.07	0.07	0.07

Le modèle du rémifentanil est également adapté à la masse maigre. Malheureusement, lors de la mise sur le marché des dispositifs médicaux d'AILOC, tous les industriels ont utilisé une formule d'estimation de la masse maigre établie par James il y a 40 ans sur des patients de moins de 130 kg. Cette formule non linéaire renvoie des valeurs de masse maigre qui augmentent comme attendu dans cette gamme de valeurs. Mais, si on l'extrapole au-delà d'un IMC de 42 kg/m² chez l'homme ou 35 kg/m² chez la femme, la masse maigre diminue, puis devient négative ! Cela induit une sous-estimation du volume de distribution et de la Clearance et une réduction inappropriée des doses délivrées en AILOC avec un risque de sous-dosage. Pour limiter ce risque, les industriels ont bloqué l'utilisation du rémifentanil au-delà de 42 kg/m² (chez l'homme) ou 35 kg/m² (chez la femme) d'IMC, considérant qu'il vaut mieux perfuser le patient comme s'il était un peu moins obèse qu'il ne l'est, plutôt qu'en prenant en compte une masse maigre négative.

Pour le propofol, 2 modèles sont proposés :

- le modèle "historique" de Marsh dont la seule covariable est le poids [8].
- le modèle plus récent, en analyse de population, de Schnider, qui ajuste le modèle selon le poids, la masse maigre et l'âge [9] (**tableau 2**).

Le modèle de Marsh suppose un volume du compartiment central 4 fois plus grand que le modèle de Schnider ce qui résulte en un bolus initial plus important avec des temps d'endormissement un peu plus courts. Après la phase initiale, la vitesse de perfusion diffère peu entre les 2 modèles, chez un adulte jeune et mince.

Le modèle de Schnider prend en compte l'âge, ce qui réduit le surdosage chez les patients âgés. Il a aussi été testé chez l'enfant, avec une précision acceptable à partir de 5 ans, mais cet addendum ne fait pas encore partie de l'AMM. C'est donc, des 2, le modèle à préférer aux âges extrêmes de la vie.

Chez l'obèse, l'utilisation de la masse maigre comme covariable et surtout la limitation de ses conditions de validité en dessous de 130 kg (cf. rémifentanil) introduisent un risque de sur estimer la clearance et donc de surdosier considérablement les patients obèses.

Ce risque est pour l'instant limité en bloquant l'utilisation du modèle de Schnider à un IMC à 42 kg/m² chez l'homme et à 35 chez la femme. Mais l'utilisation du modèle de Marsh ajusté au poids vrai est une alternative tout à fait correcte chez l'obèse jeune.

Tableau 2.- Modèles pharmacocinétiques du propofol pour l'AIVOC
(P = poids, T = Taille, MM = Masse maigre)

	Modèles		Valeurs	pour 70 kg,	1m70
	Marsh [40]	Schnider [9]	Marsh	Schnider (30 ans)	Schnider (80 ans)
V1 (L)	0.228*P	4.27	15.96	4.27	4.27
V2	0.464*P	18.9 - 0.391*(age - 53)	32.5	27.89	8.34
V3	2.895*P	238	203	238	238
CL1 (L/min)	0.0271*P	1.89 + (P- 77)*0.0456 - (MM - 59)*0.0681 + (T-177)*0.0264	1.9	1.64	1.64
CL2	0.0255*P	1.29 - 0.024*(age - 53)	1.79	1.84	0.64
CL3	0.0096*P	0.836	0.67	0.836	0.836

Cibler le sang ou le site d'action ?

Le but de l'AIVOC étant d'atteindre la concentration cible aussi vite que possible, mais sans la dépasser, une AIVOC ciblant le plasma est inévitablement associée à un retard de plusieurs minutes pour atteindre la cible au site d'action. Inversement, une AIVOC ciblant le site d'action induit forcément un surdosage temporaire de la concentration plasmatique afin d'accélérer la diffusion au site d'action ([figure 2](#)). Ce surdosage n'a le plus souvent aucune conséquence clinique puisque tous les effets des agents administrés en AIVOC passent par le système nerveux central (moelle ou cerveau) ce qui a été confirmé par le fait qu'ils surviennent de façon parallèle à la concentration au site d'action.

Conceptuellement, il est donc plus logique de contrôler directement la concentration au site d'action pour contrôler sans retard l'intensité des effets.

Quel matériel pour faire de l'AIVOC ?

Comme tout dispositif médical (DM) participant aux soins, les pousse-seringues et logiciels d'AIVOC doivent être homologués pour l'AIVOC, c'est-à-dire avoir fait une démarche d'analyse de risque et d'autodéclaration conclue (en Europe) par le marquage CE.

Depuis plus de 30 ans, plusieurs logiciels prototypes dont certains très performants et robustes, ont été distribués dans le monde entier (CACII, Stanpump, PAMO, Toolbox, Rugloop, Tivatrainer ...). Mais aucun n'est marqué CE, et ces logiciels ne sont donc pas légalement autorisés à piloter l'administration des agents anesthésiques en dehors de protocoles de recherche.

En Amérique du Nord, l'utilisation est soumise à l'approbation de la Food and Drug Administration, raison pour laquelle ce continent est le seul au monde à ne pas avoir le droit de faire de l'AIVOC en pratique clinique !

Le premier DM d'AI VOC commercialisé a été le Diprifusor en 1996, qui permettait une AI VOC à cible plasmatique de propofol avec le modèle de Marsh. Il ne fonctionnait qu'avec des seringues préremplies munies d'une pastille magnétique qui permettait une reconnaissance automatique de l'agent et de la dilution (propofol, 1 ou 2%). Malheureusement, cette reconnaissance n'a pas été reconduite sur les appareils plus récents en raison du coût des seringues et le risque d'erreur de seringue ou de dilution est redevenu possible avec les appareils modernes dits "open TCI".

Plusieurs sociétés proposent aujourd'hui des pousse-seringues d'AI VOC séparés ou intégrés dans une base de perfusion (*).

- Fresenius Kabi : Base Priméa* (sortie en 2003), Injectomat (2008)
- Carefusion : PK II (2003)
- B-Braun : Perfusor Space* (2009)
- Terumo, Arcomed, Ork ...

Tous permettent de faire de l'AI VOC à cible plasmatique ou au site d'action avec au minimum le propofol, le remifentanil et le sufentanil et utilisent a priori les mêmes algorithmes.

Ils peuvent différer par leur ergonomie et leur comportement en cas de dysfonction logicielle ou matérielle.

Bonnes pratiques d'utilisation

Ces règles de bonnes pratiques peuvent se résumer en 1 pensée : pour que les concentrations prédites par l'AI VOC ne soient ni dangereuses ni absurdes, il faut que le pousse-seringue délivre au patient ce que son logiciel croit qu'il délivre et rien d'autre.

- Comme toute perfusion continue, l'AI VOC doit obéir à des règles rigoureuses de standardisation des dilutions et d'étiquetage. Le choix d'une seule dilution pour chaque agent au sein d'une équipe est recommandé. Avec une base de perfusion, il est possible de positionner la seringue de morphinique en haut et celle de propofol en bas et d'indiquer au logiciel le contraire ce qui est évité par une grande vigilance au moment des réglages.
- Il faut éviter tout bolus manuel fait en dehors du pousse-seringue d'AI VOC et qui ne sera donc pas pris en compte dans la prédiction des concentrations
- Inversement, un raccord de perfusion débranché, une voie veineuse changée pendant la perfusion occasionnent une fuite d'agent anesthésique que le logiciel croit avoir été perfusé au patient et induit un sous dosage. Si ces circonstances se présentent, il est facile de mettre d'abord la cible à 0 avant de commencer les manipulations.
- De même, une colonne d'agent anesthésique qui remonte dans la tubulure de perfusion puis est administré brutalement à la faveur d'une purge rend caduque la prédiction des concentrations et peut de plus être extrêmement délétère. L'AI VOC exige donc un espace mort réduit et une valve anti-retour en amont.
- L'AI VOC perfuse selon le modèle pharmacocinétique de chaque agent. Si d'autres médicaments sont mélangés dans la même seringue, ils seront administrés selon un modèle qui ne leur correspond pas ce qui peut être imprécis, voire dangereux.

Anesthésie Inhalée à Objectif de Concentration

L'anesthésie INhalée à Objectif de Concentration consiste à choisir la Fraction télèxpiratoire (Fet) d'halogéné qu'on souhaite maintenir et à faire calculer la fraction délivrée et le débit de gaz frais par un logiciel embarqué dans la machine d'anesthésie. Le but est de trouver le meilleur compromis entre un bas débit de gaz frais, économique et écologique, mais qui ralentit l'équilibration, et un circuit ouvert où la fraction délivrée impacte plus directement la fraction inspirée, mais au prix d'un énorme gaspillage. Après un réglage initial basé sur un modèle pharmacocinétique de l'halogéné (figure 1), l'algorithme ajuste les 2 paramètres en fonction de la différence entre la Fet cible et la Fet mesurée. En ce sens, L'AINOC constitue la première administration d'agent anesthésique en boucle fermée marquée CE.

La fraction télèxpiratoire a été choisie comme cible pour deux raisons :

- parce qu'elle est mesurable
- parce qu'elle reflète la fraction alvéolaire qui, elle-même, en fin d'expiration, est en équilibre avec la concentration sanguine [10].

Faire de l'AINOC à cible télèxpiratoire est donc presque équivalent à faire de l'AVOC à cible plasmatique, mis à part le fait que l'AVOC ajuste l'administration à une concentration prédite et l'AINOC à une concentration mesurée.

Le mode de fonctionnement des systèmes d'AINOC repose sur 2 principes, fondés sur les propriétés pharmacocinétiques des halogénés et vérifiés sur des études cliniques [11-13]:

- Pour augmenter la Fet rapidement, le levier le plus efficace consiste à surdosier la fraction délivrée (Fd) afin d'augmenter le gradient Fd / F Inspirée / Fet.
- Pour diminuer la Fet rapidement, le seul levier efficace est d'ouvrir le débit de gaz frais, en n'oubliant pas de le refermer dès que la nouvelle cible est atteinte.

Réglages en mode AINOC

Toutes les machines d'anesthésie disposant d'un mode AINOC disposent aussi d'un mode standard, où l'utilisateur règle le débit de gaz frais et la fraction délivrée dans le gaz frais, puis les ajuste comme il peut au vu de la Fet mesurée d'halogéné.

L'AINOC est donc toujours un choix.

Les bénéfices à attendre sont à la fois le contrôle de la Fet par paliers de concentrations permettant une titration fine sur les effets cliniques ou sur l'EEG (BIS) et une optimisation du circuit fermé avec des débits de gaz frais très bas sans pour autant faire inspirer un mélange hypoxique.

Quand il est disponible, ce mode doit donc être utilisé aussi souvent que possible.

Toutefois, lorsque la ventilation comporte des fuites importantes, il peut arriver que l'algorithme d'AINOC soit mis en défaut et n'arrive pas à maintenir la Fet cible, obligeant dans ce cas à repasser en mode standard. Une autre limite de l'AINOC est le changement d'halogéné au cours de la même anesthésie. Si l'analyseur détecte 2 halogénés, l'algorithme se met en alarme et repasse en mode standard.

Après avoir choisi l'AINOC, les réglages suivants doivent être renseignés [14]:

1. La Fet cible d'halogéné dont les critères de choix sont détaillés ci-dessous.

2. Les paramètres morphologiques du patient et les paramètres de ventilation. En effet, il faut savoir que le calcul de la quantité d'halogéné délivré au démarrage et à chaque changement de cible est basé selon les constructeurs soit sur la CRF (calculée d'après le poids et la taille), soit sur le volume courant. Il est donc particulièrement crucial en mode AINOC de régler ces paramètres pour chaque patient.
3. La fraction d'oxygène cible peut être inspirée ou expirée selon les constructeurs. Son réglage est crucial pour éviter à la fois l'hyperoxie, inductrice d'atélectasies et l'hypoxie, directement dangereuse. Pour atteindre cet objectif d'oxygénation, le logiciel estime la quantité d'oxygène consommée par le patient. Ceci est réalisé soit en calculant la différence de contenu en oxygène entre les branches inspiratoire et expiratoire du circuit, soit en mesurant la pression dans un ballon réservoir situé sur le circuit inspiratoire. Lorsque la consommation d'oxygène est supérieure au débit d'oxygène frais, le système ajuste directement ce débit pour maintenir la fraction d'O₂.
4. Le débit de gaz frais minimum en dessous duquel l'utilisateur ne veut pas descendre. Cette fonctionnalité a été au départ prévue pour rassurer les utilisateurs de sévoflurane qui craignaient la production de composé A et souhaitaient rester en circuit semi-fermé. Depuis, il a été bien montré que ce risque était virtuel en respectant les bonnes pratiques (fermeture du DGF en fin d'utilisation, changement de la chaux ...) et tous les experts s'accordent à autoriser des DGF aussi bas avec le sévoflurane qu'avec les autres halogénés. Par ailleurs, il est clair que le bénéfice économique et écologique de l'AINOC est directement proportionnel au DGF et qu'un circuit semi-fermé ne procure aucune économie. Dans la mesure où le réglage de la FO₂ cible assure la sécurité en termes d'oxygénation, il est donc recommandé de régler le débit de gaz frais minimum en automatique. L'algorithme descendra donc aussi bas que possible tout en maintenant la FO₂ cible.

Quelles concentrations choisir ?

Pour choisir les concentrations, il faut se rappeler que l'anesthésie générale a pour but de procurer 2 principaux effets :

- La perte de conscience et l'amnésie sont assurées surtout par l'hypnotique (propofol ou halogéné) avec un renforcement faible par le morphinique.
 - o La concentration qui assure la perte de conscience est de l'ordre de 2.5 à 3.5 µmol/L pour le propofol et de 1/3 à 1/2 MAC pour les halogénés.
- L'immobilité et l'absence de réponse aux stimulations douloureuses sont assurées par le morphinique avec une importante synergie de l'hypnotique.
 - o Pour une stimulation donnée, plusieurs couples de concentrations hypnotique/morphinique se répartissant sur une isobole, permettent de maintenir un niveau d'anesthésie optimal. La position sur cette isobole (excès de morphinique, excès d'hypnotique ou synergie maximale) est la base de la stratégie de l'anesthésie balancée. Elle fait intervenir la crainte d'une tolérance aigue aux morphiniques, le délai d'équilibration de chaque agent et le temps de décroissance qui permet d'estimer le délai de réveil, affiché sur l'appareil d'AIVOC.
 - o La balance hypnotique / morphinique et la navigation sur les isoboles de profondeur d'anesthésie peuvent être guidées par la représentation superposée et en temps réel des concentrations prédites pour un patient donné et des

isoboles de probabilité[15] sur un logiciel spécifique, relié aux pompes et à la machine d'anesthésie.

Les concentrations de morphiniques sont résumées dans le **tableau 3**.

Tableau 3.- Concentrations recommandées selon le contexte et doses correspondantes.

	Rémifentanil		Sufentanil		Alfentanil	
	Concentration cible (ng/ml)	Vitesse ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Concentration cible (ng/ml)	Vitesse ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)	Concentration cible (ng/ml)	Vitesse ($\mu\text{g}/\text{min}$)
Induction /Intubation	3 - 6	0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ puis 0,1-0,3	0,3 - 0,4	0,2 - 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	100-200 ng/ml	10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$
Préparation	0 - 2	0,05 - 0,1	0 - 0,1	Stop après bolus	0 - 30	Stop après bolus
Incision	2 - 4	0,07 - 0,15	0,1 - 0,2	0,1 - 0,2	30-50 ng/ml	40 puis 20
Chirurgie cardiaque	5 - 20	0,15 - 0,6	0,4 - 2	0,4 - 2	200 - 400	40 - 80
abdominale	3 - 8	0,1 - 0,3	0,15 - 0,6	0,15 - 0,6	120-250	20 - 40
cervico faciale	2 - 5	0,05 - 0,2	0,1 - 0,3	0,1 - 0,3	50-100	10 - 20
périphérique	2 - 4	0,05 - 0,15	0,05 - 0,2	0,05 - 0,2	30 - 50	10
VS / extubation	1	-	0,1	-	50	-

Bénéfices et performances de l'anesthésie à objectif de concentration

Le premier bénéfice de l'AVOC est conceptuel et pédagogique.

En décomposant la relation dose → effet en relation dose → concentration→ effet, il aide l'utilisateur à visualiser l'impact du médicament qu'il administre sur le niveau d'anesthésie et la cinétique de distribution / élimination des doses administrées.

En offrant des paliers de concentration, l'AVOC permet de raisonner sur la relation concentration→effet en s'affranchissant des délais d'action de chaque médicament. Elle a donc constitué une aide précieuse pour décrire les interactions hypnotique/morphinique [16,17] ou pour étudier l'influence de comorbidités sur les besoins.

L'AVOC comme la perfusion continue permet de diminuer la variabilité de la concentration et des effets, qui est maximum avec une administration par bolus [18,19].

En pratique clinique, le principal bénéfice de l'AVOC a porté sur le ressenti par les professionnels, avec une impression (\pm subjective) de mieux contrôler l'anesthésie [20-22] et de mieux anticiper le réveil [21].

Cette impression était associée à une réduction objective de la charge de travail en diminuant le nombre de réglages [20,22,23].

Du point de vue du patient, peu d'études ont fait l'effort de comparer une administration en AVOC avec un groupe contrôle manuel. Il a quand même été décrit une titration plus fine en AVOC permettant de maintenir une ventilation spontanée [24], et un meilleur contrôle hémodynamique chez le patient âgé [25] ou fragile [26].

L'impact sur les doses administrées et variable selon la durée de perfusion et le degré d'exigence du contrôle de l'anesthésie.

En ce qui concerne l'AINOC, toutes les machines d'anesthésie atteignent la F_et cible en moins de 3 minutes, mais leur performance en terme de dépassement de la cible peut varier selon les constructeurs.

L'impact sur le contrôle de l'anesthésie a été peu étudié. En comparant l'AInOC avec une anesthésie manuelle à objectif de pression artérielle et de BIS, Lortat Jacob et al. [27] n'ont pas mis en évidence d'amélioration de ce contrôle en mode AINOC, mais ont retrouvé une diminution par 3 du nombre de réglages pour arriver au même résultat clinique.

Ils ont également montré une réduction de la consommation d'halogéné et de N₂O, au-delà de la première ½ h d'utilisation [27]. Cette économie est d'autant plus marquée que la durée d'administration est longue [28].

Perspectives de développement

Née pour le propofol à l'entretien de l'anesthésie, l'AVOC s'est élargie dès la disponibilité des pompes et de cibles recommandées aux morphiniques d'anesthésie et en particulier au rémifentanil que son profil ON / OFF oblige à administrer en continu.

L'AVOC de propofol ou de morphinique a ensuite été proposée pour la sédation en ventilation spontanée, où la précision de la titration est apparue particulièrement utile entre apnée et réveil [29]. Elle pourrait s'appliquer à la sédation en réanimation même si cette utilisation est aujourd'hui peu répandue.

Quelques expériences de PCA (pour Analgésie) [30] ou de PCS (pour sédation) [31,32] en AVOC ont été décrites, mais on est encore loin du marquage CE.

D'autres médicaments pourraient être administrés en AVOC comme le midazolam en réanimation [33,34] ou les curares. Des modèles complets pharmacocinétiques/pharmacodynamiques étant disponibles, il est même imaginable d'administrer les curares non pas à objectif de concentration, mais à objectif d'effet en fixant comme cible un degré de bloc neuromusculaire. Bien entendu, le degré de curarisation doit rester quantifiable (i.e. < 100%) pour ajuster la boucle ce qui exclut les blocs très profonds.

Enfin, l'AVOC peut faire l'objet d'une boucle fermée asservi à un paramètre quantitatif comme le BIS et plusieurs équipes en Europe en ont déjà démontré la faisabilité [35-37]. L'utilisation de cet asservissement automatique améliore la durée passée dans la fourchette de BIS recommandée (40-60). Elle améliore potentiellement aussi la stabilité hémodynamique [36].

On peut espérer que le développement de ces boucles apportera une amélioration supplémentaire à la stabilité et/ou à la maniabilité d'anesthésie tout en minimisant le nombre d'interventions humaines. Le développement, l'analyse de risque et le marquage CE restent à faire.

Conclusion

L'anesthésie à objectif de concentration consiste à optimiser les schémas d'administration des agents anesthésiques afin d'obtenir un niveau d'anesthésie simple c'est-à-dire stable et titrable par paliers. Cette optimisation peut être réalisée automatiquement par un logiciel dédié relié au dispositif médical qui administre ces agents.

Si son intérêt sur l'ergonomie et la charge de travail est démontré, les bénéfices cliniques à attendre sont très probables, surtout pour les patients fragiles à marge thérapeutique étroite.

Sa bonne utilisation nécessite la compréhension des concepts et du comportement pharmacocinétique des médicaments concernés. Inversement, la visualisation simultanée des doses administrées et des concentrations correspondantes aide l'utilisateur à appréhender cette pharmacocinétique.

RÉFÉRENCES

1. Lagneau F, Tod M, Marty J. [Clinical applications of intravenous anaesthetics pharmacology: the example of hypnotics and opioids]. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). Ann Fr Anesth Reanim 2004 ; 23 : 986-97
2. Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviand X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration [Target-controlled intravenous anesthesia]. Ann Fr Anesth Reanim 1997 ; 16 : 250-73
3. Egan TD. Target-controlled drug delivery: progress toward an intravenous "vaporizer" and automated anesthetic administration. Anesthesiology 2003 ; 99 : 1214-9
4. 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
5. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharmacol Exp Ther 1987 ; 240 : 159-66
6. Sigmond N, Baechtold M, Schumacher PM, Hartwich V, Schnider TW, Luginbuhl M. Pharmacokinetic parameter sets of alfentanil revisited: optimal parameters for use in target controlled infusion and anaesthesia display systems. Br J Anaesth 2013 ; 111 : 197-208
7. Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aime M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. Anesthesiology 2003 ; 98 : 65-73
8. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. Anesthesiology 1995 ; 82 : 1328-45
9. 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

10. Papper EM. The pharmacokinetics of inhalation anaesthetics: clinical applications. Br J Anaesth 1964 ; 36 : 124-8
11. Coetzee JF, Stewart LJ. Fresh gas flow is not the only determinant of volatile agent consumption: a multi-centre study of low-flow anaesthesia. Br.J.Anaesth. 2002 ; 88 : 46-55
12. Quenet E, Weil G, Billard V. Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhalés : débit de gaz frais ou fraction délivrée? Ann Fr Anesth Reanim 2008 ; 27 : 900-8
13. Hendrickx JF, De Wolf A. Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. Handb.Exp.Pharmacol. 2008 ;159-86
14. Tay S, Weinberg L, Peyton P, Story D, Briedis J. Financial and environmental costs of manual versus automated control of end-tidal gas concentrations. Anaesth Intensive Care 2013 ; 41 : 95-101
15. Gin T. Clinical pharmacology on display. Anesth Analg 2010 ; 111 : 256-8
16. Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill JG. Propofol Anesthesia and Rational Opioid Selection: Determination of Optimal EC50-EC95 Propofol-Opioid Concentrations that Assure Adequate Anesthesia and a Rapid Return of Consciousness. Anesthesiology 1997 ; 87 : 1549-62
17. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. Anesth Analg 2000 ; 90 : 161-7
18. Hu C, Horstman DJ, Shafer SL. Variability of target-controlled infusion is less than the variability after bolus injection. Anesthesiology 2005 ; 102 : 639-45
19. Masui K, Upton RN, Doufas AG, Coetzee JF, Kazama T, Mortier EP et al . The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: a comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data. Anesth Analg 2010 ; 111 : 368-79
20. Servin FS. TCI compared with manually controlled infusion of propofol: a multicentre study. Anaesth. 1998 ; 53 Suppl 1 : 82-6
21. Ecoffey C, Viviand 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. Ann Fr Anesth Reanim 2001 ; 20 : 228-45
22. 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
23. Newson C, Joshi GP, Victory R, White PF. Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. Anesth Analg 1995 ; 81 : 486-91

24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. Singaravelu S, Barclay P. Automated control of end-tidal inhalation anaesthetic concentration using the GE Aisys Carestation. *Br J Anaesth* 2013 ; 110 : 561-6
29. Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanil target-controlled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. *Anesth Analg* 2009 ; 108 : 852-7
30. Schraag S, Kenny GN, Mohl U, Georgieff M. Patient-maintained remifentanil target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 365-8
31. Maurice-Szamburski A, Loundou A, Auquier P, Girard N, Bruder N. Effect of patient-controlled sedation with propofol on patient satisfaction: a randomized study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013 ; 32 : e171-e175
32. Stonell CA, Leslie K, Absalom AR. Effect-site targeted patient-controlled sedation with propofol: comparison with anaesthetist administration for colonoscopy. *Anaesth.* 2006 ; 61 : 240-7
33. Somma J, Donner A, Zomorodi K, Sladen R, Ramsay J, Geller E et al . Population pharmacodynamics of midazolam administered by target controlled infusion in SICU patients after CABG surgery. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1430-43
34. 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
35. Kenny GN, Mantzaridis H. Closed-loop control of propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 223-8
36. Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van d, V, Van den BR, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 6-17

37. Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K et al . Titration of Propofol for Anesthetic Induction and Maintenance Guided by the Bispectral Index: Closed-loop versus Manual Control: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 686-95
38. Mapleson WW. The use of analogs in the teaching of the pharmacokinetics of the inhalation anesthetic agents. *Int.Anesthesiol.Clin.* 1971 ; 9 : 65-97
39. 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 remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 10-23
40. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991 ; 67 : 41-8