

Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques)

F. Lagneau ¹, M. Tod ², J. Marty ¹

¹ Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy cedex, France ; ² Pharmacie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France
e-mail : franck.lagneau@bjn.ap-hop-paris.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les données pharmacologiques classiques ne permettent pas d'apprécier simplement le devenir d'un médicament dans l'organisme en particulier en anesthésie.
- L'utilisation de modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques a largement contribué à la compréhension des phénomènes observés en pratique clinique. L'intégration de ces modèles dans des logiciels adaptés est à la base de l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.
- Plusieurs paramètres découlant de ces approches permettent d'optimiser le choix des hypnotiques et des morphiniques en fonction du contexte.
- La demi-vie d'équilibration dans le compartiment effet ($T_{1/2ke0}$) est intéressante car indépendante de la dose administrée. Elle ne traduit pas nécessairement le délai d'action du médicament à l'induction anesthésique.
- Le temps d'accès au pic de concentration dans le compartiment effet (T_{peak}) est un meilleur reflet de ce délai d'action.
- Le choix des concentrations cibles est essentiel pour l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. En fonction du contexte, on peut cibler une concentration plasmatique ou une concentration au site d'action.
- Les demi-vies contextuelles et surtout les temps de décroissances participent au choix du protocole anesthésique optimal, en particulier pour les morphiniques.
- Les conséquences d'une coadministration d'un hypnotique et d'un morphinique sur les différents effets observés doivent être prises en compte. Pour un couple de médicaments donné, elles peuvent être différentes en fonction de l'effet considéré.
- L'automatisation des systèmes d'administration devrait à terme rendre l'anesthésie

intraveineuse au moins aussi performante que l'anesthésie inhalatoire.

· Contrairement à certaines idées reçues, le rôle de l'anesthésiste et en particulier son expertise pharmacologique reste essentiel dans l'utilisation de ces nouvelles modalités d'administration.

Plusieurs facteurs contribuent au choix d'un protocole anesthésique. Les propriétés pharmacologiques des produits sont bien sûr essentielles. Mais les habitudes des praticiens jouent également, en particulier le ressenti quant aux facilités d'administration des agents. De ce point de vue, les anesthésiques volatils halogénés se sont longtemps imposés pour l'entretien de l'anesthésie. La mise sur le marché d'agents intraveineux dits à cinétique rapide associée au développement d'outils informatiques adaptés a clairement modifié les pratiques. Il est désormais possible d'administrer les agents intraveineux en ciblant à tout moment une concentration donnée et donc une intensité d'effet adaptée. Parallèlement, de nouveaux concepts pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont apparus. Les paramètres qui en découlent sont censés aider le clinicien à choisir les agents les plus adaptés au contexte. Pourtant, ces paramètres sont souvent perçus comme résultants d'approches mathématiques complexes et restent ainsi peu utilisés en pratique. L'objectif de cet exposé est donc de rappeler simplement les concepts pharmacologiques dont découlent ces paramètres en prenant l'exemple du propofol et des morphiniques utilisés en anesthésie.

LIMITES DES DONNÉES PHARMACOLOGIQUES CLASSIQUES

Les propriétés pharmacologiques fondamentales d'un médicament permettent théoriquement de prédire son devenir dans l'organisme, son effet thérapeutique et ses effets secondaires. Ces propriétés sont sa formule biochimique, son caractère acide ou basique, son pK_A , son caractère hydrophile ou lipophile, sa fixation protéique, son métabolisme, ses voies d'élimination et ses effets pharmacodynamiques. Si ces propriétés permettent parfois de comprendre ce que l'on observe chez certains patients, elles sont complexes et ne permettent pas de se faire une idée simple du devenir du médicament dans l'organisme. Les paramètres pharmacocinétiques classiques (volumes de distribution, clairances et demi-vies) sont censés faciliter cette analyse. Malheureusement, l'interprétation peut en être également difficile [1]. L'amalgame est parfois fait entre des volumes de distribution élevés et la nécessité d'injecter une dose importante pour obtenir un effet donné, une clairance d'élimination dépendante du foie ou du rein et l'allongement de la durée d'action chez l'insuffisant rénal ou hépatique, une demi-vie d'élimination longue et une longue durée d'action. L'exemple du thiopental est démonstratif de ce point de vue. Alors que son élimination est lente (sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 9 heures) et dépendante du fonctionnement hépatique, sa durée d'action est courte après injection d'un bolus unique chez le sujet sain et chez l'insuffisant hépatique [2]. Manifestement, ce qui se passe dans le sang n'est pas le reflet direct de ce qui se passe dans le cerveau. C'est à partir de ce constat, que certains modèles pharmacocinétiques se sont développés.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DES MODÈLES PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES

Modélisation pharmacocinétique compartimentale

Après injection d'un bolus intraveineux, la concentration d'un médicament augmente instantanément dans le sang circulant. Ceci génère un gradient de concentration entre le sang

et les tissus. Ce gradient favorise le passage du médicament du sang dans les tissus jusqu'à l'obtention d'un équilibre de concentration. Cette distribution progressive du médicament dans les tissus est en grande partie responsable de la baisse initiale de la concentration sanguine. Ce phénomène se produit d'abord dans les organes les mieux vascularisés. Dans ces organes, l'équilibre de concentration est obtenu rapidement. En revanche, la diffusion dans les organes moins bien vascularisés se poursuit après l'obtention de ce premier équilibre. Par conséquent, la baisse progressive de la concentration sanguine secondaire à la diffusion dans les organes moins bien vascularisés suffit à inverser le gradient de concentration entre les tissus richement vascularisés et le sang. La concentration dans les tissus richement vascularisés s'abaisse alors par simple redistribution du médicament vers les tissus moins bien perfusés. À terme, un équilibre de concentration s'établit entre le sang et l'ensemble des tissus (équilibre de distribution). La baisse ultérieure de la concentration sanguine et donc des concentrations tissulaires ne peut se poursuivre que par élimination du médicament hors de l'organisme.

Les modèles pharmacocinétiques compartimentaux ne font que mettre en équation ces phénomènes [3]. Ils comportent classiquement un compartiment central et un ou plusieurs compartiments périphériques ([figure 1](#)).

Le compartiment central représente les tissus dans lesquels le médicament se répartit instantanément (sang circulant et tissus très bien perfusés). Chaque compartiment périphérique schématise un ensemble de tissus dans lesquels le médicament se distribue plus ou moins rapidement : tissus à distribution rapide, tissus à distribution moins rapide, tissus à distribution lente. Cette schématisation ne traduit pas la réalité physiologique. Ces compartiments sont fictifs. Leurs volumes sont calculés par régression pour décrire au mieux, d'un point de vue mathématique, l'évolution des concentrations sanguines observées. Ces volumes ne correspondent donc pas aux volumes réels des tissus correspondants. Néanmoins, l'assimilation de ces compartiments à des groupes d'organes plus ou moins bien vascularisés facilite la compréhension intuitive de ces modèles. La vitesse de diffusion du médicament du sang vers ces groupes tissulaires (et inversement) est matérialisée par des constantes de vitesse (k). Ces microconstantes (par opposition aux macroconstantes décrivant la décroissance plasmatique du médicament) représentent la fraction de dose passant d'un compartiment à l'autre par unité de temps. Si la microconstante de diffusion d'un compartiment i vers un compartiment j (k_{ij}) est égale à $0,2 \text{ min}^{-1}$, ceci signifie que 20 % de la dose présente dans le compartiment i à l'instant t passera dans le compartiment j en une minute. En prenant l'exemple d'un modèle à 3 compartiments (un compartiment central (compartiment 1 par convention) et deux compartiments périphériques (compartiments 2 à distribution rapide et compartiment 3 à distribution plus lente), quatre microconstantes décrivent la distribution du médicament : k_{12} exprime la rapidité de diffusion du compartiment 1 vers le compartiment 2, k_{21} celle du compartiment 2 vers le compartiment 1, k_{13} celle du compartiment 1 vers le compartiment 3 et k_{31} celle du compartiment 3 vers le compartiment 1 ([figure 1](#)). Les valeurs de k_{12} et de k_{21} peuvent être différentes, de même que celles de k_{13} et k_{31} . Le même principe s'applique à l'élimination du médicament hors de l'organisme. Classiquement, cette élimination se fait à partir du compartiment central. Elle est décrite par convention par la microconstante k_e (e pour élimination) ou k_{10} (du compartiment 1 vers l'extérieur ou compartiment 0). Ces modèles compartimentaux dits mammillaires (le médicament ne peut passer d'un compartiment périphérique à un autre qu'en passant par le compartiment central) sont donc entièrement décrits par les volumes des compartiments (V_1 , V_2 et V_3 dans le cas d'un modèle à 3 compartiments) et par les microconstantes correspondantes (k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31} , k_e). Ces modèles sont classiquement utilisés pour décrire la pharmacocinétique des principaux agents anesthésiques intraveineux ([tableau 1](#)). En

introduisant simplement les équations différentielles correspondantes dans des logiciels adaptés, on peut simuler l'évolution au cours du temps des concentrations du médicament dans les différents compartiments après injection d'un bolus intraveineux et/ou administration d'une perfusion continue ([figure 2](#)).

Figure 1. Représentation d'un modèle pharmacocinétique tri-compartimental. Ce modèle est paramétré par les volumes de ses compartiments (V_1 , V_2 , V_3), par ses constantes de transfert (k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31}) et par sa constante d'élimination (k_e ou k_{10})

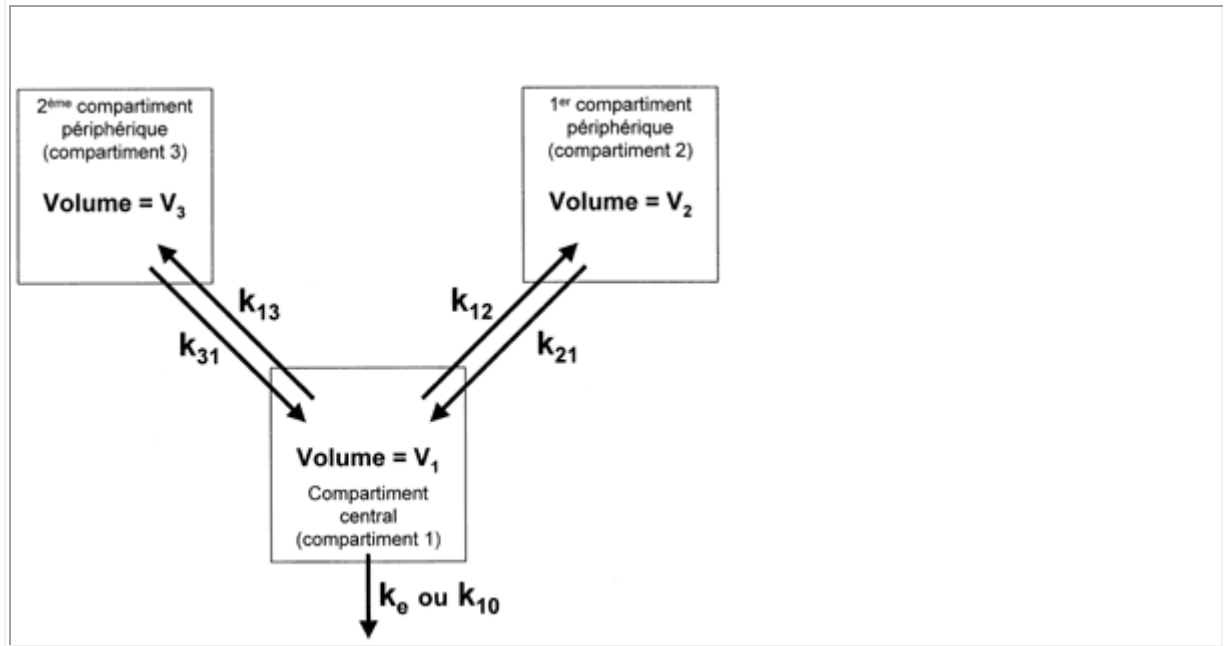


Tableau I. Paramètres pharmacocinétiques du propofol et des principaux morphiniques utilisés en anesthésie. Les volumes sont exprimés en litres (L) (* en $L \cdot kg^{-1}$) et les constantes de vitesse en min^{-1} .

	Propofol		Fentanyl		Sufentanil	Alfentanil		Rémifentanil	
	[50]	[51]	[52]	[53]	[29]	[55]	[52]	[56]	[9]
V_1	16,9	0,268*	12,7	0,09*	14,3	8,9	2,19	7,1	0,067*
V_2	35,1	0,52*	50,3	0,41*	63,1	13,8	6,7	15,6	0,124*
V_3	214,9	2,931*	295,2	3,3*	261,6	12,1	15	10,2	0,0655*
k_{12}	0,114	0,1105	0,38	0,47	0,1086	0,104	0,654	0,3234	0,362
k_{21}	0,055	0,057	0,096	0,1	0,0245	0,0673	0,209	0,1468	0,195
k_{13}	0,0419	0,0514	0,179	0,23	0,0229	0,017	0,118	0,0222	0,013
k_{31}	0,0033	0,0046	0,008	0,01	0,0013	0,0126	0,018	0,0155	0,014
k_{10}	0,119	0,118	0,049	0,08	0,0645	0,0398	0,089	0,3955	0,0509
k_{e0}	0,2 [6] 0,2-0,22 [7] 0,459 [8]		0,147 [52]		0,112 [54]	0,770 [54]		0,516 [9] 0,924 [57]	

Certains modèles pharmacocinétiques sont parfois décrits par des constantes caractérisant la courbe de décroissance plasmatique ou sanguine du médicament. Cette décroissance est d'allure poly-exponentielle. Un modèle à 2 compartiments (un compartiment central et un compartiment périphérique) générera une courbe de décroissance plasmatique d'allure bi-exponentielle qui n'est autre qu'une somme de deux exponentielles :

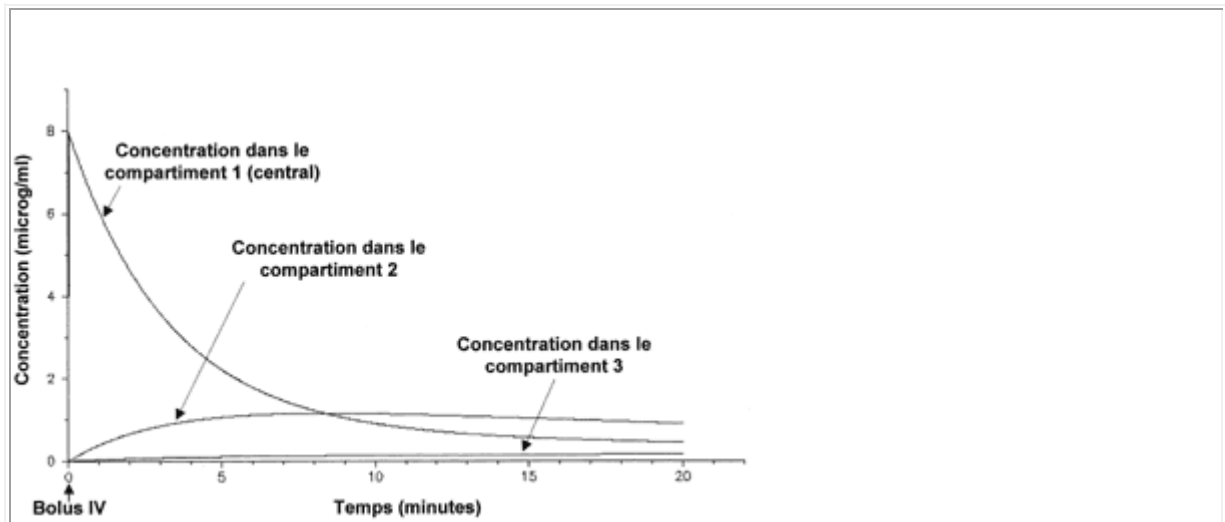
$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

La décroissance initiale est sous l'influence de la distribution. Elle est paramétrée par les constantes A et α . La décroissance secondaire (ou terminale pour un modèle à 2 compartiments) est sous l'influence de l'élimination. Elle est paramétrée par les constantes B et β . Ces quatre paramètres (A, α , B, β) peuvent être obtenus directement par analyse graphique de la courbe de décroissance plasmatique, par analyse mathématique de cette courbe ou par calcul à partir des microconstantes paramétrant le modèle bicompartimental sous-jacent. Il en est de même pour les paramètres pharmacocinétiques classiques (clairances de distribution et d'élimination, volume central, volume de distribution à l'équilibre, demi-vies de distribution et d'élimination).

Notion de compartiment effet

Alors que l'injection d'un bolus intraveineux s'accompagne d'une augmentation immédiate de la concentration sanguine du médicament, l'effet ne s'observe qu'après un certain délai. A contrario, cet effet peut persister alors que la concentration sanguine s'est déjà largement abaissée. Ces délais correspondent aux temps nécessaires à la diffusion du médicament du sang vers l'organe cible et inversement. Ainsi, à une même intensité d'effet peuvent correspondre deux concentrations sanguines différentes (hystérèse) ([figure 3](#)). Cette difficulté peut être contournée en intégrant dans le modèle classique un compartiment supplémentaire appelé compartiment effet [\[4\]](#). Dans ce compartiment, à une concentration donnée correspond une intensité d'effet donnée. Bien qu'il ne s'agisse pas réellement d'une modélisation du cerveau dans le cas d'un hypnotique, on peut imaginer que les concentrations qui y règnent sont assimilables aux concentrations cérébrales. La pénétration du médicament dans ce compartiment est régie par la microconstante k_{1e} . Sa sortie est paramétrée par la microconstante k_{e0} . Pour des raisons mathématiques sur lesquelles nous n'insisterons pas, on considère que seul K_{e0} influence la cinétique du médicament dans ce compartiment. Cette approche mathématique implique entre autre de pouvoir quantifier l'effet étudié. À chaque effet d'un médicament (effet hypnotique, effet hypotenseur) correspondent un compartiment effet et une microconstante k_{e0} spécifiques. Pour un médicament donné, la microconstante k_{e0} caractérisant son effet hypnotique peut être différente de celle caractérisant par exemple son effet hémodynamique [\[5\]](#). L'outil sélectionné pour quantifier l'effet étudié (index bispectral, autres méthodes d'analyse du signal électroencéphalographique, potentiels évoqués auditifs) influence directement l'estimation de k_{e0} [\[6\]](#) [\[7\]](#). Il en est de même de l'approche mathématique utilisée (approche paramétrique par modélisation pharmacocinétique compartimentale versus approche non paramétrique par analyse du pic d'effet) [\[8\]](#). Ainsi, pour un même médicament, les valeurs de k_{e0} peuvent différer d'une étude à l'autre ([tableau I](#)).

Figure 2. Évolution en fonction du temps des concentrations dans les différents compartiments après injection d'un bolus intraveineux de 150 mg de propofol (Simulation à l'aide du logiciel ADAPT II. Constantes de Kazama et al. [\[18\]](#)).



La [figure 4](#) représente un modèle classique à trois compartiments intégrant un compartiment effet. Les concentrations observées dans chaque compartiment après injection d'un bolus intraveineux de propofol sont simulées sur la [figure 5](#).

Figure 3. Évolution de l'effet mesuré en fonction de la concentration plasmatique après injection d'un bolus intraveineux. Une même intensité d'effet (E) peut être observée pour deux concentrations plasmatiques différentes (C_1 , C_2).

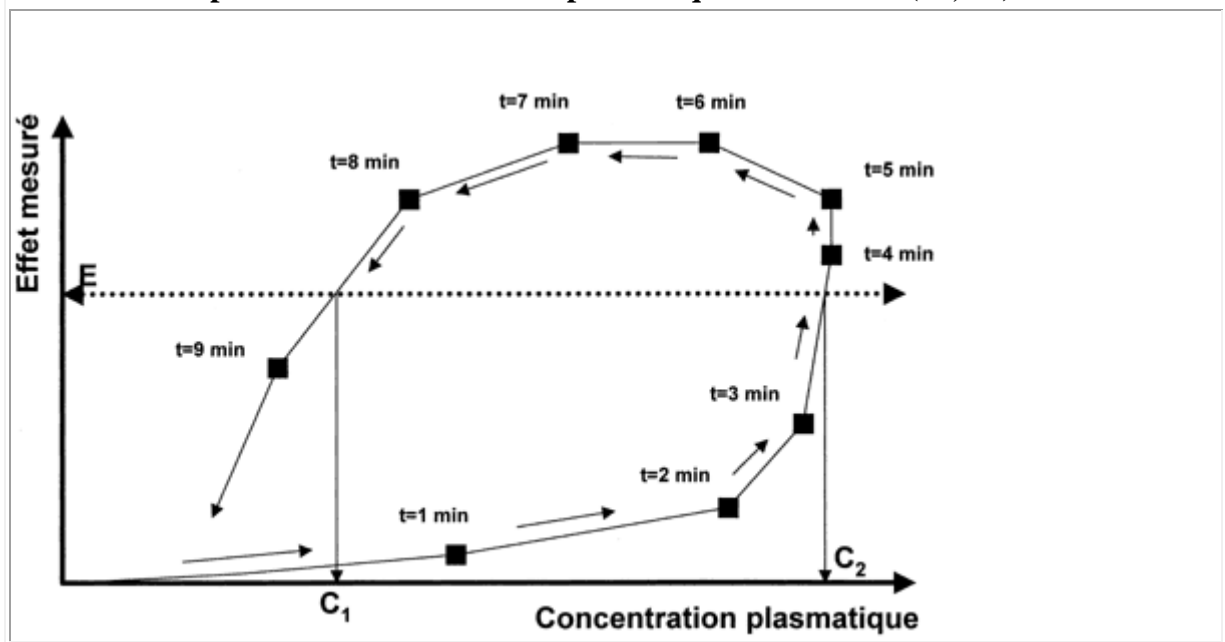


Figure 4. Représentation d'un modèle pharmacocinétique tricompartmental associé à un compartiment effet. Ce modèle est paramétré par les volumes de ses compartiments (V_1 , V_2 , V_3), par ses constantes de transfert (k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31}), par sa constante d'élimination (k_{10}) et par k_{e0} .

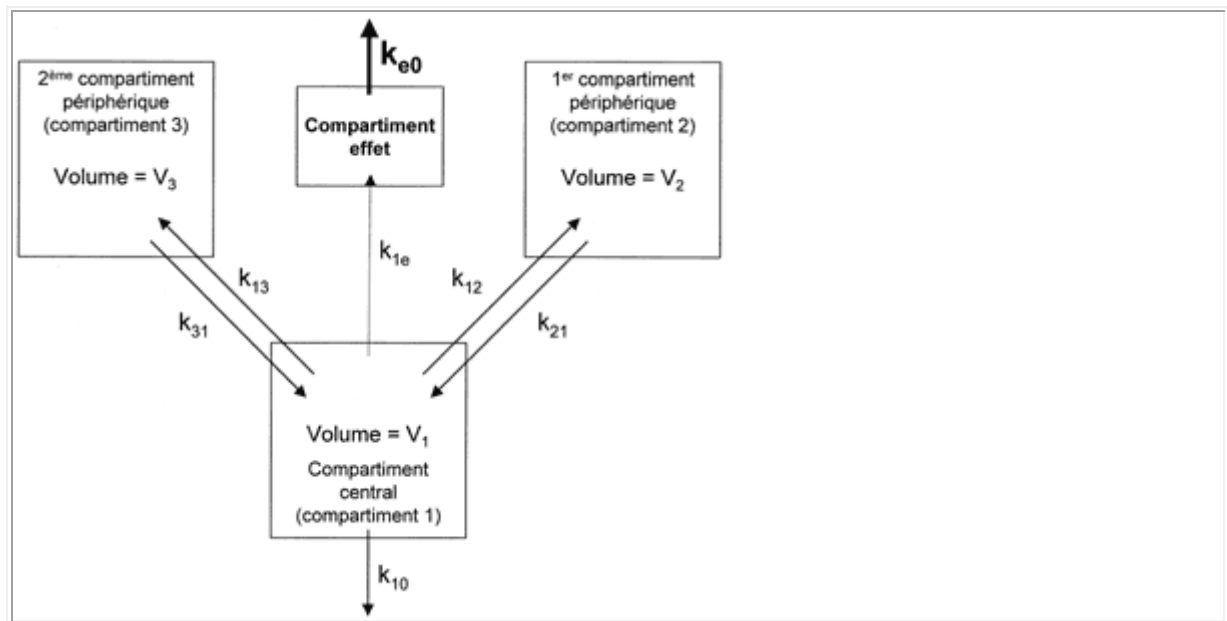
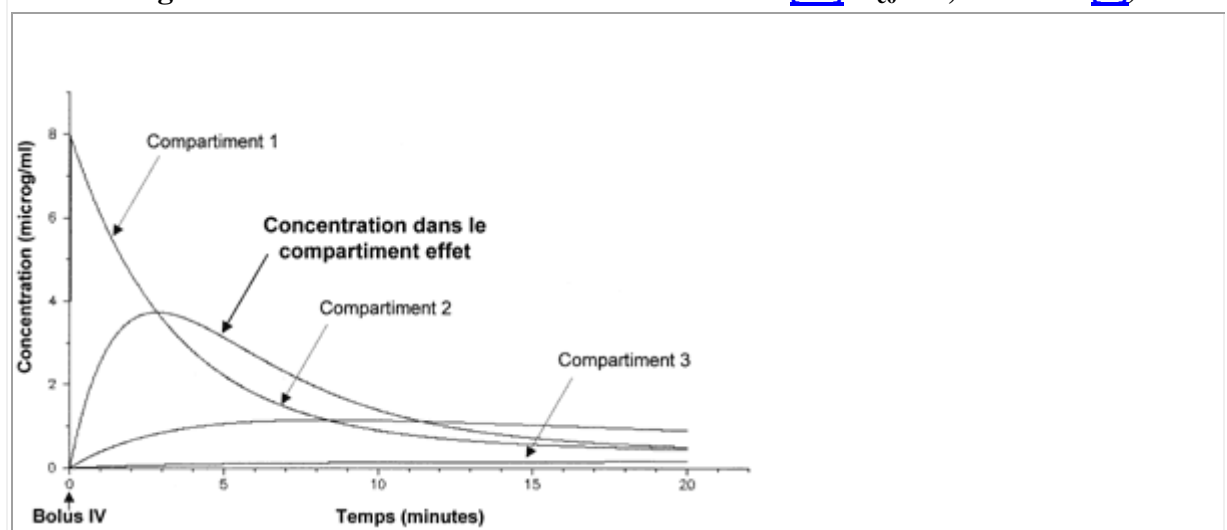


Figure 5. Évolution en fonction du temps des concentrations dans les différents compartiments après injection d'un bolus intraveineux unique de 150 mg de propofol. Un compartiment effet (ou site d'action) est intégré dans le modèle (simulation à l'aide du logiciel ADAPT II. Constantes de Kazama et al. [18]. $k_{e0} = 0,459 \text{ min}^{-1}$ [8]).



Relation pharmacocinétique-pharmacodynamique

L'application clinique de ces modèles serait limitée si l'on s'en tenait à des analyses de concentrations. C'est l'effet observé qui nous intéresse en pratique clinique. Comme nous venons de le voir, à une concentration donnée dans le compartiment effet, est associée une intensité d'effet donnée, que l'on soit ou non à l'équilibre de distribution. Les anesthésiques intraveineux agissant essentiellement par fixation sur des récepteurs, la courbe reliant la concentration $C(t)$ à l'effet $E(t)$ est une sigmoïde ou courbe de Hill :

$$E(t) = E_{\max} \cdot C(t)^{\gamma} / [CE_{50}^{\gamma} + C(t)^{\gamma}]$$

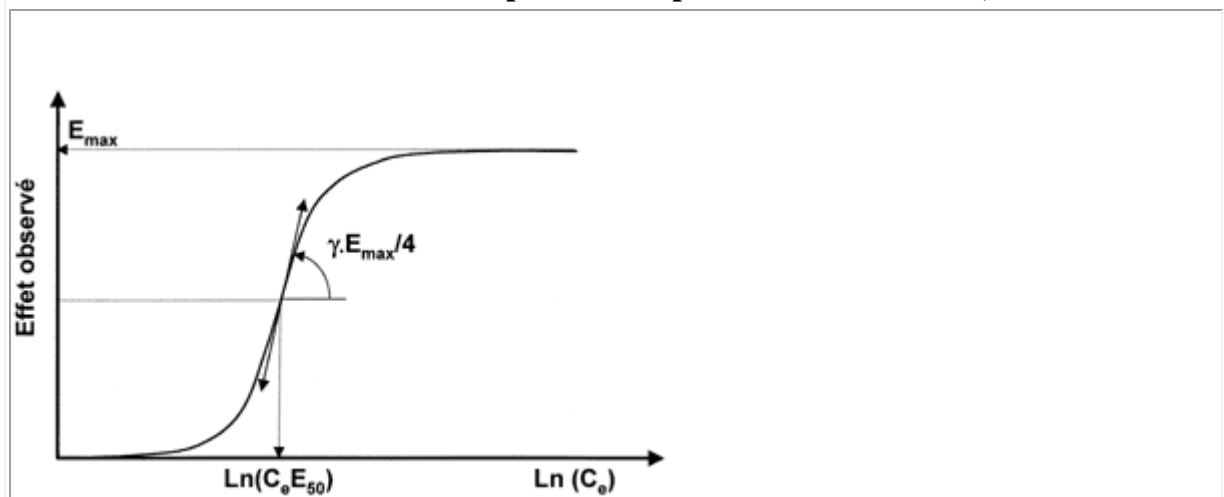
Trois paramètres caractérisent cette courbe : l'effet maximum observable (E_{max}), la concentration permettant d'obtenir 50 % de l'effet maximum (CE_{50}) et le gradient ou « coefficient de Hill » (γ). Ces paramètres peuvent être appréciés graphiquement sur la courbe reliant l'effet au logarithme népérien de la concentration (*figure 6*). Ces paramètres peuvent être influencés entre autre par le terrain : la pression artérielle chute plus lentement mais de manière plus importante avec le propofol chez le sujet âgé que chez le sujet jeune [5]. L'âge influence également la réponse EEG au propofol et au rémifentanyl [8] [9].

En couplant un modèle pharmacocinétique à un modèle pharmacodynamique (modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique ou modèle PK-PD), il est possible de prédire l'effet théorique d'un protocole d'administration donné. À l'inverse, il est possible de déterminer le protocole d'administration optimal permettant d'obtenir un effet donné, c'est-à-dire permettant d'atteindre et de maintenir une concentration cible dans le plasma ou dans le compartiment effet (concentration au site d'action). C'est le principe de l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC). Le Diprifusor™ a été le premier système de ce type à être commercialisé pour le propofol.

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES CARACTÉRISANT LES EFFETS OBSERVÉS

Lorsque l'on injecte un anesthésique intraveineux, le protocole d'administration (dose initiale, doses des réinjections et/ou mise en route d'une perfusion continue) est censé procurer un effet d'intensité donnée, apparaissant rapidement, se prolongeant le temps de l'acte envisagé et devant parfois disparaître dès la fin de l'intervention. Certains paramètres tirés des modèles PK-PD tels que nous les avons décrits précédemment permettent de caractériser ces différentes étapes.

Figure 6. Relation entre l'effet observé et le logarithme népérien de la concentration au site d'action. Cette courbe est paramétrée par les constantes E_{max} , CE_{50} et γ .



Paramètres caractérisant l'apparition de l'effet

L'effet observé à un instant t donné est lié à la concentration dans le compartiment effet au même instant. Il est donc utile dans un premier temps d'analyser l'évolution de cette

concentration. Deux paramètres sont essentiels de ce point de vue : le temps d'accès à l'équilibre de concentration au site d'action et le délai d'apparition du pic de concentration. Le temps d'accès à l'équilibre de concentration au site d'action correspond au temps nécessaire à l'obtention d'une concentration stable dans le compartiment effet lorsqu'une concentration constante est d'emblée maintenue dans le compartiment central. On démontre facilement que ce temps d'accès à l'équilibre est égal à 5 à 7 demi-vies d'élimination du médicament dans le compartiment effet ($T_{1/2ke0}$) ([figure 7](#)). Cette demi-vie d'élimination (exprimée classiquement en minutes) dépend directement de la microconstante k_{e0} (d'où son nom) :

$$T_{1/2ke0} = \ln(2)/k_{e0} = 0,693/k_{e0}$$

On pourrait être tenté de relier ce paramètre au délai d'obtention du pic de concentration au site d'action. Ceci est faux lorsqu'il s'agit d'administrations en bolus. La simulation présentée sur la [figure 8](#) le démontre. Cette simulation a été réalisée à l'aide du logiciel ADAPT II (University of South California, San Francisco, États-Unis) en introduisant les équations différentielles de deux modèles à 3 compartiments (un compartiment central et deux compartiments périphériques) associés à un compartiment effet. Les paramètres des deux modèles sont résumés dans le [tableau II](#). La valeur de k_{e0} est la même pour les médicaments A et B. Cette simulation représente les profils de concentration obtenus après injection d'un même bolus de chacun des deux médicaments. Le pic de concentration au site d'action est plus précoce après injection du médicament B, alors que les valeurs de k_{e0} (et donc de $T_{1/2ke0}$) sont identiques. Ceci s'explique par une décroissance plasmatique plus rapide du médicament B en raison de sa distribution plus rapide dans les compartiments périphériques. Le délai d'obtention du pic de concentration au site d'action (T_{peak}) après injection d'un bolus dépend donc de k_{e0} mais également des autres paramètres du modèle pharmacocinétique (microconstantes, volumes des compartiments). T_{peak} est donc un paramètre caractérisant plus globalement le comportement pharmacocinétique initial d'un médicament dans le compartiment effet. Il est indépendant de la dose injectée. Est-ce à dire que ce paramètre reflète directement le délai d'obtention du pic d'effet après injection d'un bolus ? La réponse est oui mais uniquement dans certains cas. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la relation liant la concentration au site effet et l'effet lui-même est une sigmoïde. Si la dose injectée génère une concentration maximale dans le compartiment effet (C_{peak}) inférieure à la concentration permettant d'obtenir l'effet maximum observable (E_{max}), le pic d'effet sera obtenu au moment du pic de concentration dans le compartiment effet ([figure 9](#)). En revanche, si la dose injectée est plus élevée et qu'elle génère des concentrations au site effet dépassant la concentration permettant d'obtenir E_{max} , le pic d'effet sera obtenu plus tôt ([figure 9](#)). Ceci ne fait que traduire ce que l'on observe en pratique clinique : l'augmentation de la dose injectée permet de raccourcir le délai d'obtention de l'effet recherché. Néanmoins, $T_{1/2ke0}$ et T_{peak} sont des paramètres essentiels pour caractériser le comportement initial d'un médicament d'un point de vue pharmacocinétique, voire d'un point de vue pharmacodynamique dans certains cas. L'influence du terrain sur ces paramètres a été peu étudiée. Concernant les morphiniques, ceci s'explique en partie par l'absence de mesure directe de l'effet observé. Concernant le propofol, une étude récente a clairement montré que l'âge pouvait influencer le délai d'apparition de l'hypotension artérielle et donc les paramètres $T_{1/2ke0}$ et T_{peak} correspondants [\[5\]](#).

Figure 7. Évolution de la concentration de propofol au site effet lorsque la concentration est d'emblée maintenue constante à $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ dans le compartiment central. La valeur de k_{e0} est fixée à $0,459\cdot\text{min}^{-1}$ [\[8\]](#). $T_{1/2ke0}$ est égal à $\ln 2/0,459 = 1,51$ min. L'équilibre de concentration au site d'action est obtenu en environ 11 minutes, soit 7 fois $T_{1/2ke0}$

(simulation à l'aide du logiciel ADAPT II).

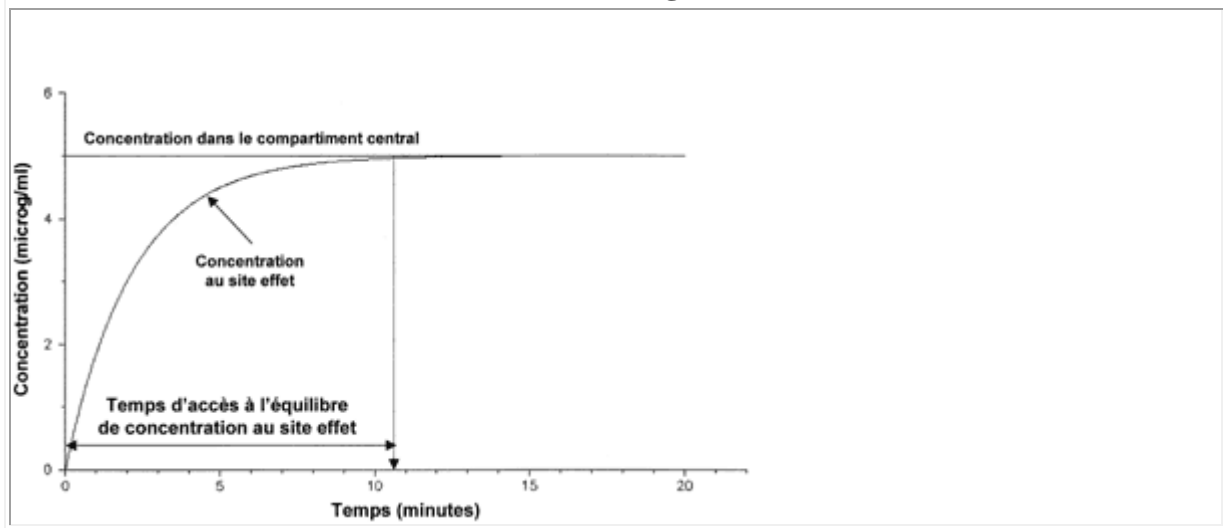


Figure 8. Délais d'obtention des pics de concentrations aux sites d'action. Les valeurs de k_{e0} sont identiques pour les deux médicaments A et B. Les autres microconstantes sont en revanche différentes. La distribution plus rapide du médicament B explique les différences observées (simulation à l'aide du logiciel ADAPT II).

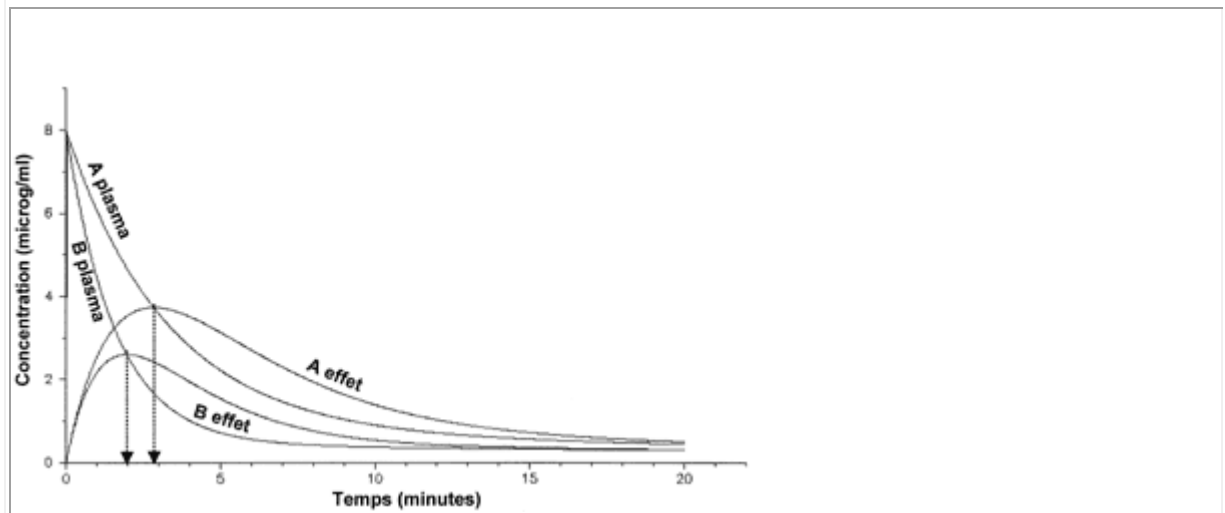


Tableau II. Paramètres pharmacocinétiques choisis pour la simulation présentée sur la [figure 8](#) (médicament A, médicament B).

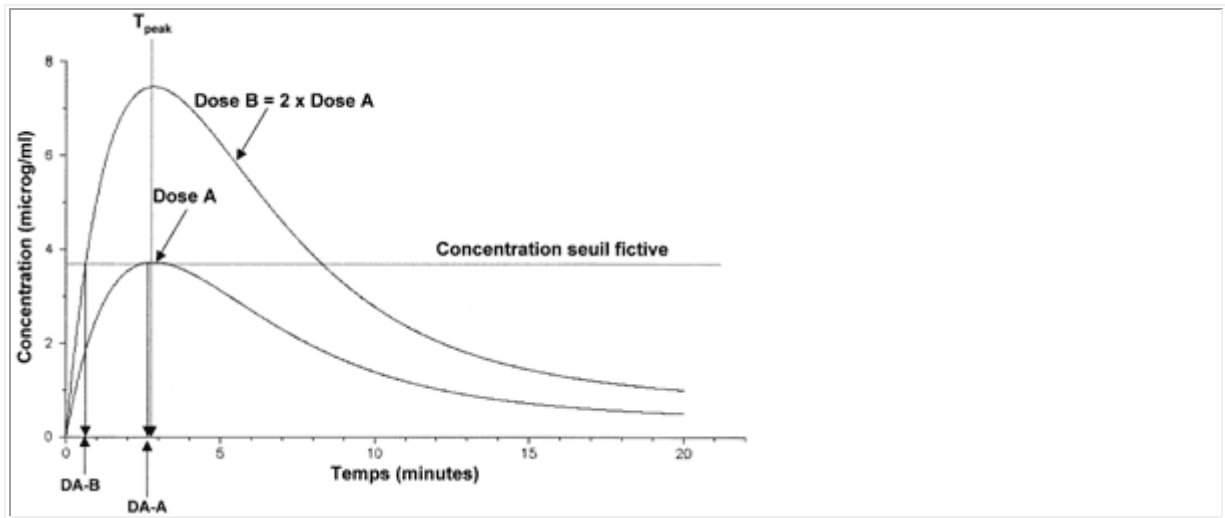
	Médicament A	Médicament B
V_1 ($L \cdot kg^{-1}$)	0,2679	0,2679
V_2 ($L \cdot kg^{-1}$)	0,5195	0,5195
V_3 ($L \cdot kg^{-1}$)	2,931	2,931
k_{12} (min^{-1})	0,1105	0,33
k_{21} (min^{-1})	0,057	0,057

k_{13} (min^{-1})	0,514	0,15
k_{31} (min^{-1})	0,0047	0,0047
k_{10} (min^{-1})	0,118	0,118

Paramètres caractérisant l'intensité de l'effet

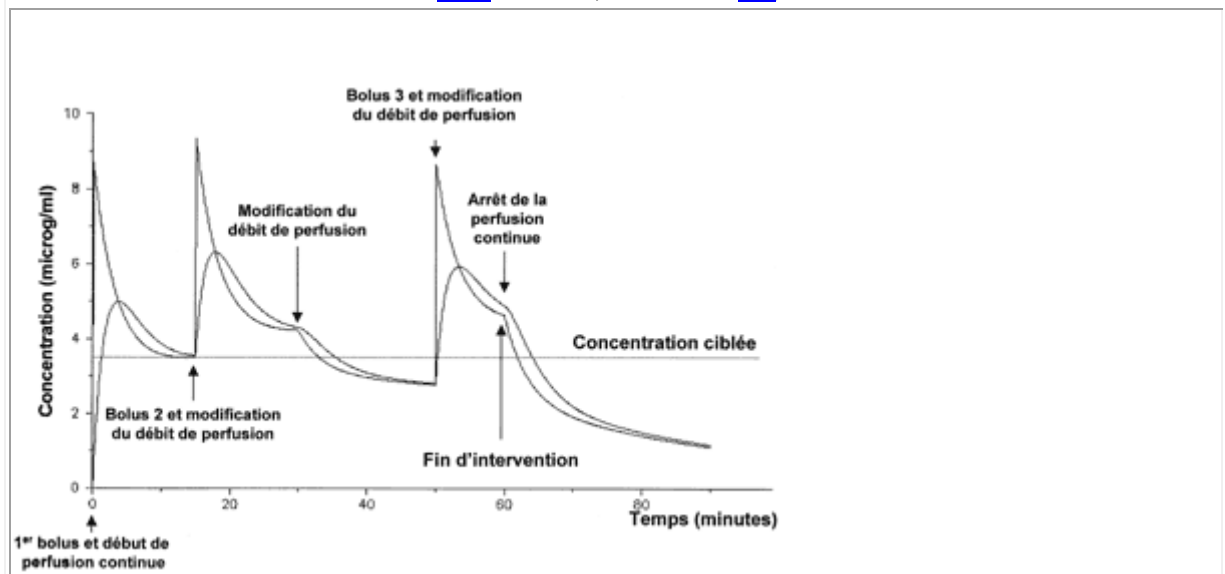
Classiquement, les doses d'induction sont déterminées en fonction du poids du patient et de l'effet initial recherché. L'entretien se fait par des réinjections itératives et/ou par une perfusion continue. Ces modalités d'administration en débit massique, bien que classique, ne permettent pas de maintenir des effets constants pendant toute l'intervention. Elles peuvent également favoriser les retards de réveil en fin d'intervention, en particulier si le dernier bolus est injecté tardivement ou si la vitesse de perfusion est maintenue constante pendant toute l'intervention. Ceci s'explique par des concentrations au site effet variables au cours du temps ([figure 10](#)). Plutôt que d'administrer les agents intraveineux en débit massique, il serait plus logique de les administrer en ciblant une concentration adaptée dans le plasma (concentration cible plasmatique) ou dans le compartiment effet (concentration cible au site d'action). Ceci suppose de disposer d'un logiciel pilotant l'administration du médicament en fonction d'un modèle pharmacocinétique adéquat (ordinateur couplé à une base de perfusion ou système intégré de type DiprifusorTM). Le logiciel adapte les vitesses d'administration de telle sorte que la concentration ciblée soit obtenue rapidement et maintenue constante tant que la cible reste inchangée. L'effet observé devrait être plus adapté au besoin du moment (intubation endotrachéale, incision chirurgicale, entretien peropératoire, fermeture pariétale...), les effets hémodynamiques devraient être moins importants et le réveil plus rapide. Certaines études vont dans ce sens [\[10\]](#) [\[11\]](#). Le choix du modèle pharmacocinétique implémenté dans le logiciel reste essentiel [\[12\]](#). Certaines concentrations cibles sont publiées concernant les hypnotiques et les morphiniques. Avec le propofol, 95 % des patients ne répondent plus à un stimulus nociceptif lorsque la concentration plasmatique dépasse la valeur de 5,38 (5,16-5,66) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [\[13\]](#). Dans cette étude, cette concentration plasmatique correspond à une concentration au site d'action de 3,82 (3,68-4) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Ces concentrations, en particulier la concentration estimée au site d'action, dépendent du modèle PK-PD utilisé, de l'outil mesurant l'effet et surtout de l'association éventuelle à d'autres médicaments (protoxyde d'azote, anesthésiques volatils halogénés, morphiniques) [\[14\]](#) [\[15\]](#).

Figure 9. Influence de la dose administrée sur le délai d'action du propofol.
L'augmentation de la dose injectée peut raccourcir le délai d'action en fonction de la concentration seuil au site d'action permettant d'observer l'effet. DA-A : délai d'action après administration de la dose A ; DA-B : délai d'action après administration de la dose B (simulation à l'aide du logiciel ADAPT II. Constantes de Gepts et al. [\[50\]](#). $k_{e0} = 0,459 \text{ min}^{-1}$ [\[8\]](#)).



Une administration ciblant une concentration plasmatique se traduit par une concentration plasmatique d'emblée constante ou presque. Par conséquent, la concentration d'équilibre au site effet et donc l'effet recherché ne sont obtenus qu'en 5 à 7 demi-vies d'équilibration correspondantes ($T_{1/2ke0}$). En revanche, en ciblant une concentration au site d'action, l'équilibre dans le compartiment effet est atteint plus rapidement, au plus en un temps égal à T_{peak} . Dans ce cas, l'ordinateur administre des doses initiales plus élevées pour augmenter transitoirement les concentrations plasmatiques. On pourrait craindre alors de majorer certains effets secondaires, par exemple une hypotension artérielle avec le propofol. Néanmoins, l'effet hypotenseur du propofol est décalé dans le temps par rapport à son effet hypnotique (k_{e0} (hypotension artérielle) $<$ k_{e0} (hypnose)) [5]. Le fait de cibler une concentration au site d'action ne majore donc pas le risque d'hypotension artérielle avec le propofol [16] [17].

Figure 10. Évolution de la concentration plasmatique et de la concentration au site d'action lors d'une administration manuelle du propofol (bolus à la demande et perfusion continue) (simulation à l'aide du logiciel ADAPT II. Constantes de Gepts et al. [50]. $k_{e0} = 0,459 \text{ min}^{-1}$ [8]).



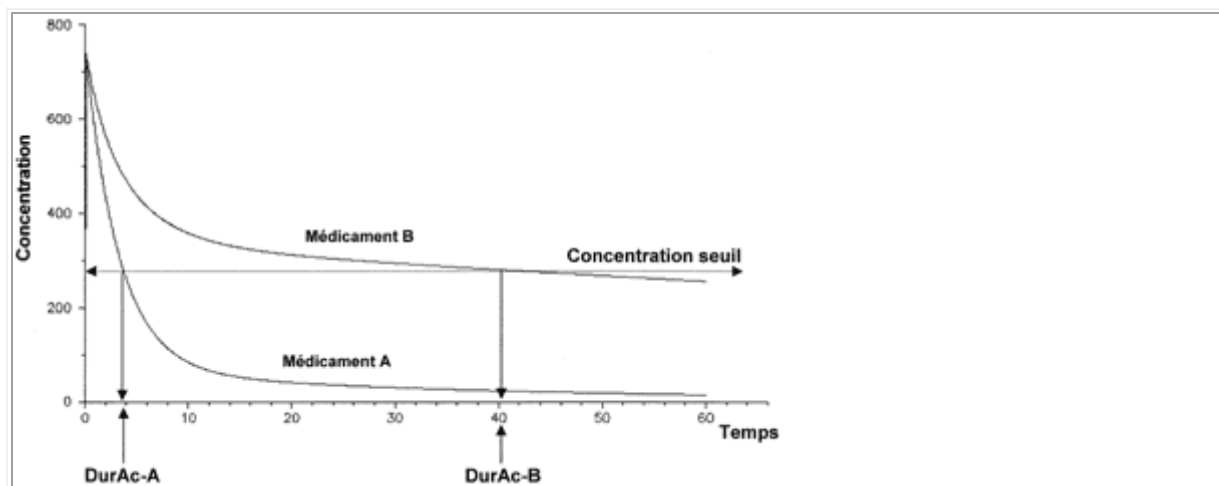
Paramètres caractérisant la durée de l'effet

Ces données sont essentielles pour la pratique anesthésique de tous les jours, que l'anesthésie soit de courte ou de longue durée. D'une manière générale, l'effet disparaît lorsque la concentration au site d'action passe en dessous de la concentration permettant d'observer cet effet (concentration seuil au site d'action). Comme nous l'avons vu précédemment, la baisse progressive de la concentration dans le compartiment effet est directement liée à celle de la concentration plasmatique. En phase de décroissance des concentrations au site d'action, on peut penser qu'à une concentration seuil donnée au site d'action correspond une concentration seuil dans le plasma. Lorsque la vitesse de perfusion du médicament est diminuée par paliers suffisamment prolongés, les concentrations seuils plasmatiques s'approchent des concentrations seuils au site d'action [18]. Après injection d'un bolus unique, la durée d'effet correspond donc au temps séparant l'injection (au délai d'action près) de l'obtention d'une concentration plasmatique inférieure à la concentration seuil. De la même manière, à l'arrêt d'une perfusion continue, l'effet disparaît lorsque la concentration plasmatique passe en dessous de la concentration seuil. Par conséquent, l'analyse de la décroissance de la concentration plasmatique en fonction des modalités d'administration du produit est essentielle pour apprécier la durée d'action d'un produit injecté en bolus unique et le délai de récupération après arrêt d'une administration prolongée (bolus itératifs et/ou perfusion continue).

Administration d'un bolus unique

La [figure 11](#) représente les décroissances plasmatiques de deux médicaments fictifs répondant à deux modèles pharmacocinétiques différents. Les concentrations seuils plasmatiques au-dessus et en dessous desquelles apparaît et disparaît l'effet sont en revanche identiques. On considère que ces deux médicaments ont une demi-vie d'élimination terminale longue, dépendante des fonctions rénales et hépatiques. À supposer que ces deux médicaments soient des hypnotiques et qu'ils soient administrés en bolus intraveineux à une dose permettant d'obtenir un effet maximal, le médicament A aura une durée d'action courte et inchangée, quel que soit l'état des fonctions rénales ou hépatiques. À l'inverse, le médicament B aura une durée d'action longue chez le sujet sain et encore plus longue en cas d'altération des fonctions rénales ou hépatiques. En effet, dans le cas du médicament A, la phase de distribution permet à elle seule d'abaisser la concentration plasmatique en dessous de la concentration seuil. Son élimination hors de l'organisme joue peu. L'effet sera donc bref et peu influencé par les mécanismes d'élimination, excepté via d'éventuelles modifications des volumes de distribution. Pour le médicament B, la distribution mais également l'élimination sont d'emblée nécessaires à l'abaissement de la concentration plasmatique en dessous de la concentration seuil. Cette élimination étant lente et dépendante ici de la fonction rénale et hépatique, la durée d'action sera longue chez le sujet sain et encore plus longue chez l'insuffisant rénal ou hépatique. La plupart des agents anesthésiques intraveineux ont un profil superposable à celui du médicament A [19] [20] [21]. Alors que les demi-vies d'élimination terminales de ces agents sont pour certaines longues et dépendantes des fonctions rénales ou hépatiques, leurs durées d'action en bolus unique sont courtes et peu influencées par le terrain.

Figure 11. Durées d'action (DurAc) de deux médicaments A et B après injection d'un bolus intraveineux unique en fonction de leurs profils de décroissance plasmatique. Les demi-vies d'élimination terminales sont identiques (simulation à l'aide du logiciel ADAPT II).



Administration d'une perfusion continue

Il en va différemment d'une administration continue ou d'injections de bolus itératifs. Progressivement, l'équilibre de distribution s'établit. L'influence de la phase de distribution sur la décroissance plasmatique à l'arrêt de la perfusion continue ou après l'injection du dernier bolus s'amenuise (*figure 12*). La durée d'effet du dernier bolus et/ou le temps de récupération après l'arrêt d'une perfusion continue sont de plus en plus dépendants de la phase d'élimination. En dehors de toute altération des mécanismes d'élimination et sans même tenir compte de la production éventuelle de métabolites actifs, les médicaments ayant un profil superposable à celui du médicament A décrit sur la *figure 11* auront des durées d'effet qui s'allongent avec le nombre de bolus administrés. Les délais de récupération s'allongeront également avec la durée de la perfusion continue jusqu'à ne plus dépendre à terme que de la phase d'élimination. Le modèle pharmacocinétique sous-jacent reste pourtant inchangé. Il est donc impossible d'exprimer ces notions à l'aide des paramètres pharmacocinétiques classiques. La notion de demi-vie contextuelle permet en revanche de le faire [22]. À l'inverse des approches pharmacocinétiques classiques basées sur la connaissance des paramètres du modèle, les approches non paramétriques analysent directement la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps. La demi-vie contextuelle (le contexte étant ici la durée de perfusion) est le temps nécessaire à l'abaissement de 50 % de la concentration plasmatique à l'arrêt de la perfusion. Aucun postulat sur le modèle sous-jacent n'est nécessaire. Dans le cas d'un modèle à un compartiment, la demi-vie contextuelle n'est autre que la demi-vie d'élimination. Dans un modèle à plusieurs compartiments, la demi-vie contextuelle sera le témoin de la distribution en cas d'administration de courte durée, de la distribution et de l'élimination en cas d'administration de moyenne durée, puis uniquement de l'élimination en cas d'administration très prolongée. Ces notions sont parfois utilisées pour inciter à l'utilisation préférentielle de certains produits lorsqu'une administration prolongée est envisagée (chirurgie de longue durée, utilisation en réanimation). C'est entre autre le cas pour les morphiniques. En effet, la demi-vie contextuelle du sufentanil s'allonge peu avec l'allongement de sa durée d'administration, contrairement à celle du fentanyl [23] [24]. À l'extrême, celle du rémifentanyl (Ultiva[®], laboratoire GlaxoSmithKline) est constante : quelle que soit sa durée d'administration, le temps nécessaire à une diminution de 50 % de sa concentration plasmatique reste bref et quasi constant à l'arrêt de la perfusion [25]. Le sufentanil pourrait ainsi sembler plus adapté à une anesthésie de longue durée que le fentanyl si une extubation est prévue en fin d'intervention. Cependant, cette demi-vie contextuelle ne traduit que le temps nécessaire à la baisse de 50 % de la concentration plasmatique à l'arrêt de la perfusion. Or, en fonction de la profondeur d'analgésie nécessaire en peropératoire (donc de

la concentration cible) et de la concentration plasmatique permettant par exemple de récupérer une ventilation efficace, une diminution de 30 % de la concentration plasmatique peut suffire pour certains médicaments, alors qu'une diminution de 90 % peut être nécessaire pour d'autres. Une interprétation hâtive des seules demi-vies contextuelles (temps de demi-décroissance) peut donc aboutir à des erreurs de choix stratégique des produits. L'exemple présenté sur la [figure 13](#) le démontre. Alors que le temps nécessaire à une diminution de 50 % de la concentration plasmatique est plus court avec le médicament B qu'avec le médicament A, le délai permettant d'observer une décroissance de 30 % est plus court avec le médicament A. Le temps de décroissance de X % est le temps nécessaire à une diminution de X % de la concentration plasmatique en fonction de la durée d'administration. L'analyse des courbes des temps de décroissance adaptés aux produits choisis (*relevant decrement times*) est donc plus pertinente quant au choix des produits en fonction du contexte. D'autres paramètres évaluant la durée de l'effet observé sont publiés dans la littérature, l'objectif étant de caractériser de plus en plus précisément ce qui se passe dans le compartiment effet. Ces paramètres peuvent être appréciés par des approches classiques (temps de décroissance au site d'action) ou par des approches probabilistes (temps d'effet moyen) [\[26\]](#) [\[27\]](#).

Figure 12. Décroissance plasmatique du propofol en fonction de la durée d'administration. Courbe A : injection d'un bolus unique de 150 mg. Courbe B : arrêt d'une perfusion continue de propofol ayant durée 48 heures. La diminution de 50 % de la concentration initiale est dépendante essentiellement de la distribution dans le premier cas et de l'élimination dans le deuxième (simulation à l'aide du logiciel ADAPT II. Constantes de Kazama et al. [\[18\]](#)).

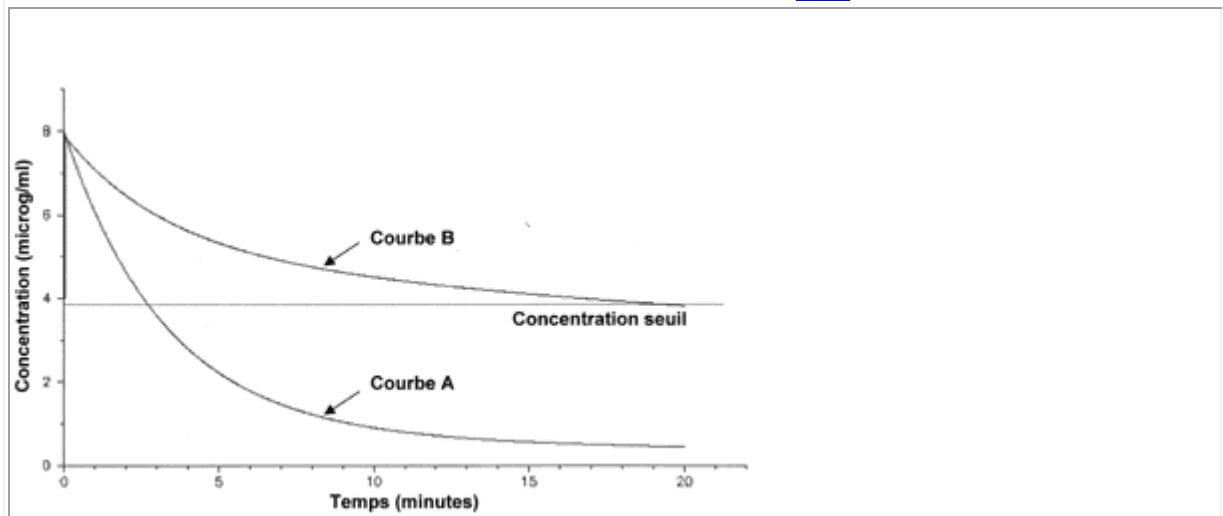
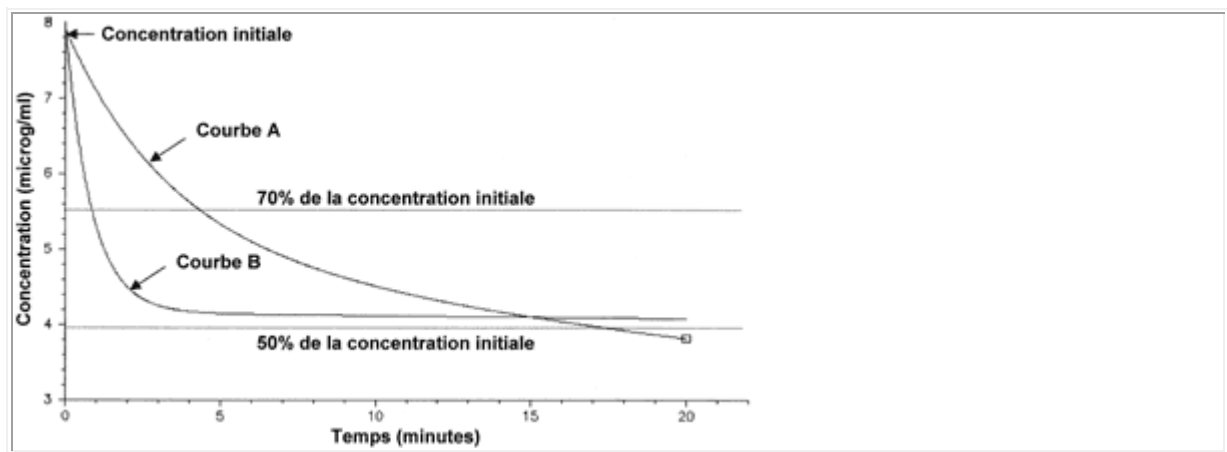


Figure 13. Intérêt de la mesure du temps de décroissance en fonction des profils de décroissance des concentrations plasmatiques. Le temps de décroissance à 70% est plus court avec le médicament B qu'avec le médicament A. À l'inverse, le temps de décroissance à 50 % est plus court avec le médicament A (simulation à l'aide du logiciel ADAPT II).



Conséquences pratiques sur le choix du morphinique en fonction de l'acte envisagé [\[23\]](#)

Trois morphiniques sont classiquement à notre disposition : le fentanyl, l'alfentanil et le sufentanil. Le rémifentanyl, en raison de sa cinétique originale, sera traité à part. Si un seul bolus est nécessaire (acte très bref ou ne nécessitant un morphinique que pour limiter les conséquences hémodynamiques de l'intubation), l'alfentanil est le morphinique de choix d'un point de vue pharmacocinétique. La valeur de sa microconstante k_{e0} étant plus élevée que celles du fentanyl et du sufentanil, sa concentration au site d'action croît puis décroît plus rapidement [\[28\]](#). Cet avantage disparaît dès qu'un effet plus prolongé s'avère nécessaire. Une perfusion continue de quelques minutes suffit en effet à équilibrer les concentrations dans certains tissus, limitant le phénomène de distribution initiale. Dans ce cas, les décroissances plasmatiques observées à l'arrêt de la perfusion sont superposables pour ces trois morphiniques. Lorsque l'anesthésie se prolonge, l'influence de l'hypnotique associé devient essentielle. En effet, la concentration nécessaire de morphinique peut être relativement basse lorsqu'un agent hypnotique y est associé et beaucoup plus élevée dans le cas contraire. Dans le premier cas, la concentration cible devant être maintenue pendant l'intervention reste proche de celle permettant par exemple une reprise de la ventilation spontanée. Une décroissance de seulement 20 % de la concentration plasmatique pourrait alors suffire pour réveiller le patient en fin d'intervention. Dans ce cas, les trois morphiniques permettront de réveiller rapidement le patient, avec un avantage éventuel pour l'alfentanil et le sufentanil au-delà de 2 heures de perfusion. En l'absence d'hypnotique associé (ou associé à très faible concentration), la concentration cible de morphinique devant être maintenue pendant l'intervention est nécessairement plus élevée. Une décroissance de 50 % de cette concentration peut devenir nécessaire en fin d'intervention pour réveiller le patient. Dans ce cas, le fentanyl n'est plus adapté si l'administration dure plus d'une heure. Au-delà de 8 heures de perfusion, l'utilisation de l'alfentanil devient bénéfique par rapport à celle du sufentanil. Ces données ne sont bien sûr à prendre en considération que s'il est envisagé de réveiller puis d'extuber le patient en fin d'intervention. D'autre part, les études sous-tendant ce type de recommandations sont basées sur des simulations informatiques. Le choix des modèles pharmacocinétiques sous-jacents est alors essentiel. Les critères de choix de ces modèles ne sont pas toujours très clairs, et des résultats divergents voire contradictoires peuvent être obtenus [\[29\]](#).

Le rémifentanyl, en raison de son métabolisme original, a des propriétés pharmacocinétiques très différentes de celles des autres morphiniques [\[30\]](#). Cette molécule est dégradée rapidement par des pseudocholinestérases plasmatique et tissulaires. Il ne s'accumule donc pas dans les tissus quelle que soit sa durée d'administration. À l'arrêt d'une perfusion continue,

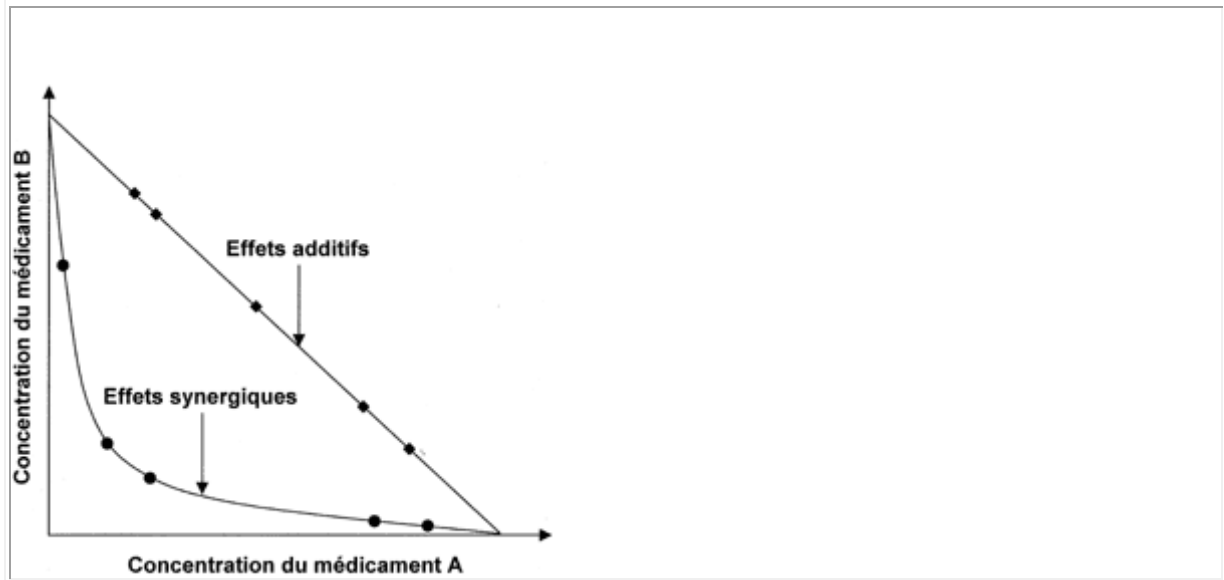
même prolongée, son élimination est extrêmement rapide et l'effet disparaît en quelques minutes [25] [31]. C'est donc un médicament très maniable en administration courte ou prolongée à la seringue électrique. Néanmoins, certaines précautions doivent être prises lors de son utilisation en raison de cette pharmacologie particulière. La disparition rapide de l'effet analgésique suppose de prendre le relais par d'autres antalgiques en fin d'intervention lorsque le geste effectué le nécessite voire d'y associer des techniques d'analgésie locorégionale [32] [33]. Contrairement aux autres morphiniques, les doses de rémifentanil, lorsqu'il est administré en débit massique, doivent être adaptées au poids théorique idéal du patient et non à son poids total [34]. Enfin, la dégradation plasmatique du rémifentanil fait que les concentrations mesurées dans le sang artériel et dans le sang veineux peuvent différer de manière importante. Ceci complique l'interprétation des boucles d'hystérèse observées sur les courbes reliant l'effet à la concentration plasmatique, suggérant peut-être à tort l'apparition d'une tolérance aiguë à ce produit [35].

CAS PARTICULIER DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Jusqu'à présent, nous avons décrit l'injection d'un seul médicament. Ceci reflète que rarement la réalité. Lorsque deux médicaments sont coadministrés et qu'ils ont un effet commun (effet hypnotique, effet hypotenseur, effet dépresser respiratoire), l'effet résultant n'est pas nécessairement la somme des effets de chacun. Ces effets peuvent s'additionner ou se potentialiser (*figure 14*). En cas d'effets additifs, une diminution de 50 % de la concentration du médicament A devra s'accompagner d'une augmentation de 50 % de celle du médicament B pour obtenir le même effet. Si l'on relie les couples de concentrations permettant d'obtenir un effet donné, la courbe résultante (isobole) sera une droite. En revanche, si les deux médicaments se potentialisent, la courbe se creuse jusqu'à se rapprocher progressivement des axes en cas de potentialisation majeure. La présence d'une concentration même très faible du médicament B autorise à diminuer largement la concentration du médicament A pour conserver le même effet. On dispose ainsi de couples de concentrations générant un effet calibré donné (perte de conscience, réaction hémodynamique lors de l'intubation ou de l'incision chirurgicale, réveil). De manière plus générale, les concentrations cibles de médicaments dépendent du protocole anesthésique global (co-administration de plusieurs agents intraveineux, inhalation de protoxyde d'azote, inhalation d'anesthésiques volatils halogénés) [36]. On doit alors choisir les concentrations cibles optimales de chaque médicament en fonction du contexte et des objectifs fixés (terrain, durée d'intervention, extubation programmée en fin d'intervention, protocole anesthésique, impératifs budgétaires) [14]. Si ces notions semblent relativement simples d'un point de vue théorique, leur mise en application n'est pas évidente. Si l'objectif est par exemple de limiter l'hypotension artérielle à l'induction anesthésique, l'association d'un morphinique au propofol pourrait sembler plus intéressante que l'utilisation du propofol seul. En effet, l'effet hypnotique des morphiniques pourrait potentialiser celui du propofol. L'effet hypotenseur des morphiniques étant classiquement moins important que celui du propofol, l'association des deux devrait entraîner moins d'hypotension artérielle pour un même effet hypnotique. En fait, les effets hypnotiques du propofol et des morphiniques ne sont au mieux qu'additifs. Pour obtenir un effet hypnotique donné, l'adjonction d'un morphinique ne permet pas globalement de diminuer considérablement les concentrations nécessaires de propofol. En revanche, les effets hypotenseurs des morphiniques et du propofol peuvent être synergiques. Ainsi, pour un effet hypnotique donné à l'induction, l'association d'un morphinique au propofol ne limite pas voire majore dans certains cas le risque d'hypotension artérielle [37]. Ces effets dépendent cependant du morphinique utilisé. L'association propofol/rémifentanil est par exemple

additive en terme d'hypotension artérielle, synergique en terme de dépression respiratoire, et sans conséquence sur l'évolution de l'index bispectral (BIS) [38]. À terme, pour faciliter l'utilisation des systèmes d'AIVOC, ces phénomènes d'interaction pourraient être intégrés directement dans les logiciels et ainsi faciliter le choix des associations médicamenteuses optimales en fonction du contexte.

Figure 14. Conséquences des associations médicamenteuses sur les effets observés. Les courbes relient les couples de concentrations des médicaments A et B produisant le même effet (isoboles).



CONSÉQUENCES DE LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques publiés dans la littérature (microconstantes, paramètres de la courbe de Hill, concentrations cibles) ne sont que des moyennes tirées d'études réalisées dans des populations plus ou moins homogènes (âge, sexe, poids, taille, antécédents). Ainsi, le principe de la titration, largement utilisé lors d'administrations classiques en débit massique, s'applique également à l'AIVOC. Une concentration cible est fixée à priori en fonction du terrain et de l'objectif à atteindre. Cette cible peut être et doit être modifiée secondairement en fonction de l'effet observé et/ou des effets secondaires éventuels. Le logiciel tient compte de l'historique de la perfusion et pilote la seringue électrique afin d'atteindre la nouvelle concentration le plus rapidement possible.

Par ailleurs, l'AIVOC est censée prédire le délai de réveil en fin d'intervention. Schématiquement, le logiciel calcule le temps permettant à la concentration au site d'action de passer en dessous de la concentration théorique de réveil en cas d'arrêt de la perfusion. Il est cependant possible de prédire plus précisément le délai de réveil pour chaque patient. En théorie, la concentration d'éveil au site d'action est proche de la concentration d'endormissement. Ainsi, si l'on note la concentration au site d'action au moment de l'endormissement du patient et qu'on la rentre dans le logiciel, son réveil peut être prédit plus précisément.

Les approches de population tentent également d'individualiser autant que faire se peut l'estimation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Plutôt que de

déterminer ces paramètres pour chaque patient et d'en faire la moyenne comme c'est le cas dans les approches classiques, les études de population les calculent en tenant compte d'emblée des concentrations mesurées chez tous les patients [39]. À l'aide d'outils mathématiques puissants (logiciel NONMEM : NON linear Mixed Effects Model), il est alors possible d'individualiser et de pondérer certains déterminants (covariables) à l'origine de la variabilité interindividuelle (âge, sexe, poids, antécédents). Les paramètres PK-PD peuvent être alors prédits plus précisément pour un patient donné. Cette individualisation peut être encore optimisée en utilisant une approche bayésienne [40]. Il persistera cependant une certaine variabilité non explicable (en tout cas actuellement) appelée variabilité résiduelle.

PERSPECTIVES

Le développement d'outils mesurant précisément les différents effets des agents pourrait à terme permettre une automatisation de leur administration [41]. Il faudrait en particulier pouvoir séparer les mesures des effets hypnotiques et analgésiques, ce que ne fait pas l'index bispectral. Des études sont en cours dans ce domaine [42]. Une fois ces outils disponibles, les logiciels pourraient intégrer les effets mesurés et adapter les modalités de perfusion de plusieurs agents pour obtenir et maintenir un effet ciblé (coadministration en boucle fermée). Parallèlement, le développement de nouveaux modèles pourrait améliorer les prédictions dans des situations très instables que sont l'anesthésie et la réanimation (variations hémodynamiques, variations de la volémie plasmatique, variations de l'équilibre acido-basique, hémodilution, interactions médicamenteuses). De ce point de vue, les modèles physiologiques pourraient offrir certains avantages. Ces modèles permettent de simuler l'évolution de la fraction active du médicament (fraction libre) dans le secteur interstitiel des organes concernés. Les variations d'albuminémie peuvent être prises en compte, en sachant qu'elles peuvent avoir des conséquences majeures sur la pharmacocinétique de certains médicaments [43] [44]. Celles du débit cardiaque et de sa répartition régionale peuvent l'être également, qu'elles soient induites par la chirurgie ou par l'injection des produits anesthésiques [45]. En particulier, les conséquences des variations hémodynamiques secondaires à l'injection du propofol sur la pharmacocinétique des morphiniques co-administrés pourraient être prises en compte [46][47]. Ces modèles semblent donc particulièrement adaptés au contexte anesthésique. Plusieurs études ont été publiées dans ce sens [2] [48] [49].

CONCLUSION

L'informatique a clairement fait progresser les connaissances pharmacologiques en anesthésie. Les techniques de simulation permettent de mieux comprendre le devenir des anesthésiques intraveineux après administration en bolus et/ou en perfusion continue. Elles permettent d'apprécier la complexité des interactions pharmacologiques existant entre ces différents agents. Parallèlement, l'amélioration des modèles pharmacocinétiques intégrés dans les systèmes de perfusion assistés par ordinateur devrait optimiser l'utilisation clinique de ces produits. Même si l'administration classique en débit massique reste d'actualité, l'AIVOC semble en effet faciliter le pilotage de l'anesthésie en fonction des besoins. Ceci en fait une alternative réelle à l'utilisation des agents volatils halogénés. Paradoxalement, cette « automatisation » anesthésique nécessite une expertise pharmacologique accrue de la part de l'anesthésiste. Il doit sélectionner pour chaque agent le modèle pharmacocinétique le plus adapté. Il doit déterminer les concentrations cible en fonction du protocole anesthésique, du type de chirurgie et de la stratégie postopératoire envisagée. Pendant l'anesthésie, son rôle de clinicien reste essentiel. Il doit en permanence s'assurer du bon déroulement de l'anesthésie en

confrontant les paramètres observés aux objectifs qu'il s'est fixé (profondeur d'anesthésie, fréquence cardiaque, pression artérielle, saturation périphérique en oxygène). L'analyse d'une situation critique au bloc opératoire et sa prise en charge restent primordiales. Ces nouvelles approches pharmacologiques doivent donc rester au service de l'anesthésiste et non l'inverse.

RÉFÉRENCES

- 1 Shafer SL, Stanski DR. Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 327-30.
- 2 Wada DR, Björkman S, Ebling WF, Harashima H, Harapat SR, Stanski DR. Computer simulation of the effects of alterations in blood flows and body composition on thiopental pharmacokinetics in humans. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 884-99.
- 3 Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modeling of individual pharmacokinetics for computed-aided drug dosage. *Comput Biomed Res* 1972 ; 5 : 411-59.
- 4 Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, et al. Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharm Ther* 1979 ; 25 : 358-71.
- 5 Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al. Comparison of the effect-site k_{eos} of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1517-27.
- 6 Billard V, Gambus PL, Chamoun N, et al. A comparison of spectral edge, delta power, and bispectral index as EEG measures of alfentanil, propofol, and midazolam drug effect. *Clin Pharmacol Ther* 1997 ; 61 : 45-58.
- 7 White M, Schenkels MJ, Engbers M, et al. Effect-site modelling of propofol using auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 333-9.
- 8 Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1502-16.
- 9 Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 10-23.
- 10 Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, et al. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using bispectral index as controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 6-17.
- 11 Passot S, Servin F, Allary R, et al. Target-controlled versus Manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 1212-6.
- 12 Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, et al. Performance of computer controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 1275-82.

- 13 Irwin MG, Hui TW, Milne SE, et al. Propofol effective concentration 50 and its relationship to bispectral index. *Anaesthesia* 2002 ; 57 : 242-8.
- 14 Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, et al. Propofol Anesthesia and rational opioid selection. Determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return to consciousness. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 1549-62.
- 15 Hentgen E, Houfani M, Billard V, et al. Propofol-sufentanil anesthesia for thyroid surgery: optimal concentrations for hemodynamic and electroencephalogram stability, and recovery features. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 597-605.
- 16 Struys MM, De Smet T, Depooter B, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment - controlled target-controlled infusion of propofol. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 399-406.
- 17 Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, et al. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 92-7.
- 18 Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al. Awakening propofol concentration with and without blood-effect site equilibration after short-term and long-term administration of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 928-34.
- 19 Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG. Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology* 1983 ; 59 : 215-9.
- 20 Burch PG, Stanski DR. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology* 1983 ; 58 : 146-52.
- 21 De Ruiter G, Popescu DT, de Boer AG. Pharmacokinetics of etomidate in surgical patients. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981 ; 249 : 180-8.
- 22 Hugues MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 327-30.
- 23 Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 53-63.
- 24 Youngs EJ, Shafer AL. Pharmacokinetic parameters relevant to recovery from opioids. *Anesthesiology* 1994 ; 81 : 833-42.
- 25 Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half-times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 968-75.
- 26 Schnider TW, Shafer SL. Evolving clinically useful predictors of recovery from intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 902-5.
- 27 Bailey JM. Technique for quantifying the duration of intravenous anesthetic effect. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 1095-103.

- 28 Ebling WF, Lee EN, Stanski DR. Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics through computer simulation: I. The comparative clinical profiles of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1990 ; 72 : 650-8.
- 29 Gepts E, Shafer SL, Camu F, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 1194-204.
- 30 Cohen J, Royston D. Remifentanil. *Curr Opin Crit Care* 2001 ; 7 : 227-31.
- 31 Soltesz S, Biedler A, Silomon M, et al. Recovery after remifentanil and sufentanil for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 763-8.
- 32 Minkowitz HS. Postoperative pain management in patients undergoing major surgery after remifentanil vs fentanyl anesthesia. *Can J Anesth* 2000 ; 47 : 522-8.
- 33 Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V, et al. Effect of timing of morphine administration during remifentanil-based anesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *Br J Anaesth* 2002 ; 88 : 814-8.
- 34 Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 562-73.
- 35 Hermann DJ, Egan TD, Muir KT. Influence of arteriovenous sampling on remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 65 : 511-8.
- 36 Stanski DR, Shafer SL. Quantifying anesthetic drug interaction. Implications for drug dosing. *Anesthesiology* 1995 ; 83 : 1-5.
- 37 Servin F. Interactions entre hypnotiques et morphiniques : conséquences pour la pratique. In : Sfar, Ed. Conférence d'actualisation. 43^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 2001. p. 349-67.
- 38 Nieuwenhuijs DJF, Olofsen E, Romberg R, et al. Response surface modeling of remifentanil-propofol interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 312-22.
- 39 Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol. A multicenter study. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 727-38.
- 40 Maitre PO, Stanski DR. Bayesian forecasting improves the prediction of intraoperative plasma concentrations of alfentanil. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 652-9.
- 41 Glass PS, Rampil IJ. Automated anesthesia. Fact or fantasy? *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 1-2.
- 42 Luginbühl M, Schnider TW, Petersen-Felix S, et al. Comparison of five experimental pain tests to measure analgesic effects of alfentanil. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 22-9.

- 43 Lemmens HJ, Burm AG, Bovill JG, et al. Pharmacodynamics of alfentanil. The role of plasma protein binding. *Anesthesiology* 1992 ; 76 : 65-70.
- 44 Lagneau F, Marty J, Beyne P, et al. Conséquences des variations d'albuminémie sur l'interprétation des données pharmacocinétiques : exemple de la céfazoline (CFZ) [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002 ; 21 (Suppl 2) : R-171.
- 45 Lagneau F, Marty J, Tod M. Validation of recommended protocol for cefazolin (CFZ) infusion during liver surgery: a physiological simulation approach [abstract]. *Eur J Anaesth* 2002 ; 19 (Suppl 24) : A-491.
- 46 Mertens MJ, Vuyk J, Olofsen E, et al. Propofol alters the pharmacokinetics of alfentanil in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 949-57.
- 47 Bouillon T, Bruhn J, Radu-Radulescu L, et al. Non-steady state analysis of the pharmacokinetic interaction between propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 1350-62.
- 48 Ludbrook GL, Upton RN. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep. 2. Model analysis and implications for dose requirements. *Br J Anaesth* 1997 ; 79 : 505-13.
- 49 Björkman S, Wada DR, Stanski DR. Application of physiologic models to predict the influence of changes in body composition and blood flows on the pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil in patients. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 657-67.
- 50 Gepts E, Camu F, Cockshott ID, et al. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 1256-63.
- 51 Gepts E, Jonckheer K, Maes V, et al. Disposition kinetics of propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia* 1988 ; 43 (Suppl) : 8-13.
- 52 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.
- 53 Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, et al. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990 ; 73 : 1091-102.
- 54 Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantification of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991 ; 74 : 34-42.
- 55 Maitre PO, Vozeh S, Heykants J, et al. Population pharmacokinetics of alfentanil: the average dose-plasma concentration relationship and interindividual variability in patients. *Anesthesiology* 1987 ; 66 : 3-12.
- 56 Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of a new short-acting opioid remifentanil (G187084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 881-92.

57 Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, et al. Remifentanyl versus alfentanil. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 1996 ; 84 : 821-33.