



# Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration (AIVOC)

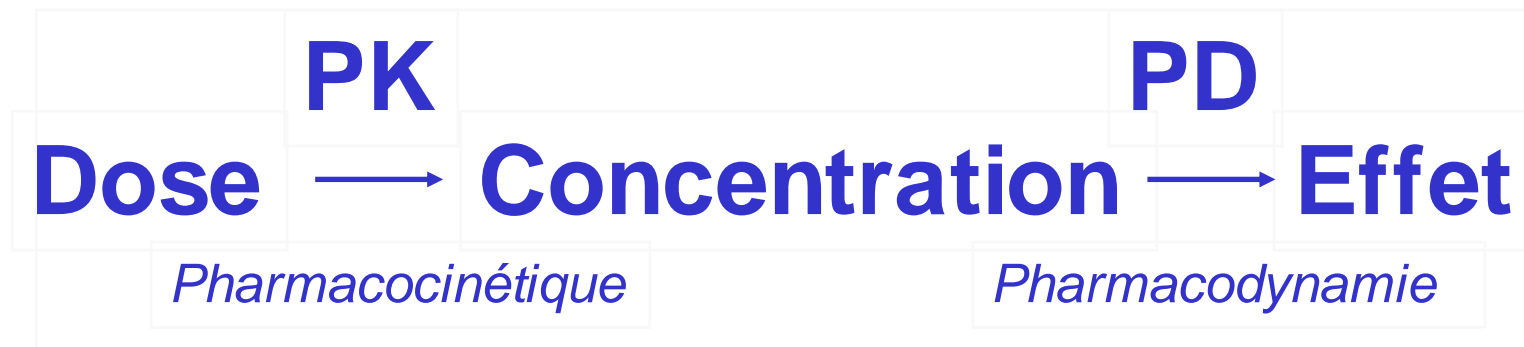
F. Sztark

Pôle d'Anesthésie Réanimation  
CHU Pellegrin, Bordeaux

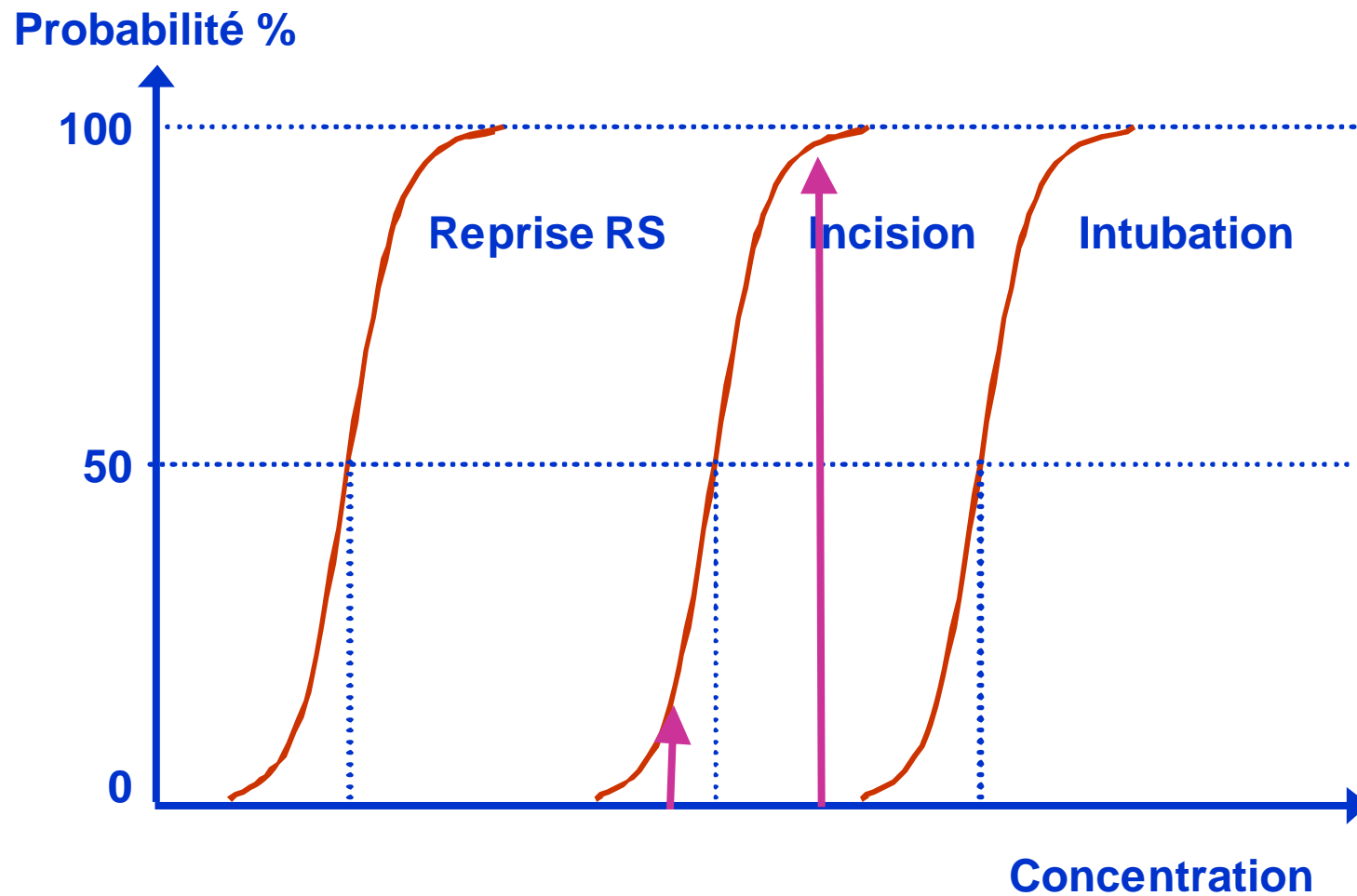
DESAR–Mai 2013

# Relation PK/PD

---



# Relation concentration/effet

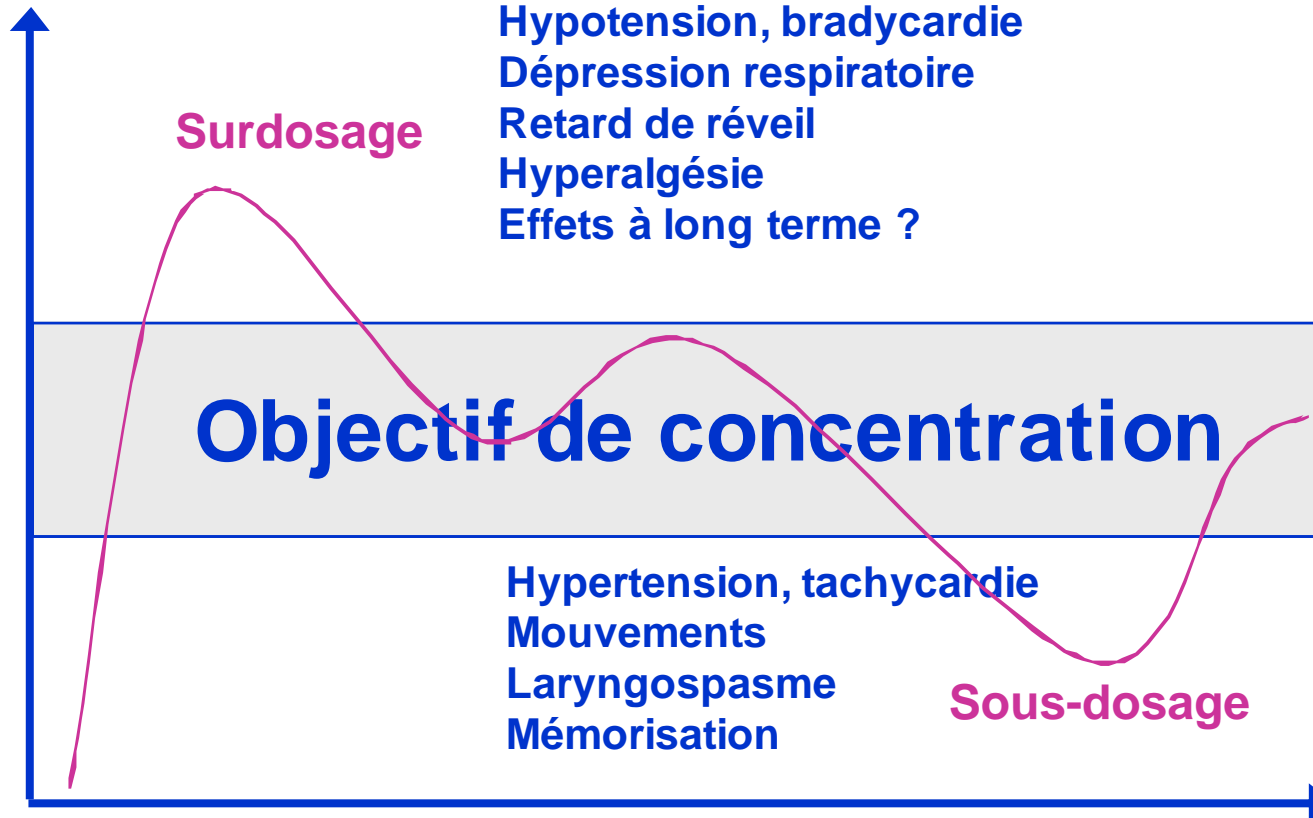


**Dose** → **Concentration** → **Effet**

*Pharmacocinétique*

*Pharmacodynamie*

**Concentration**

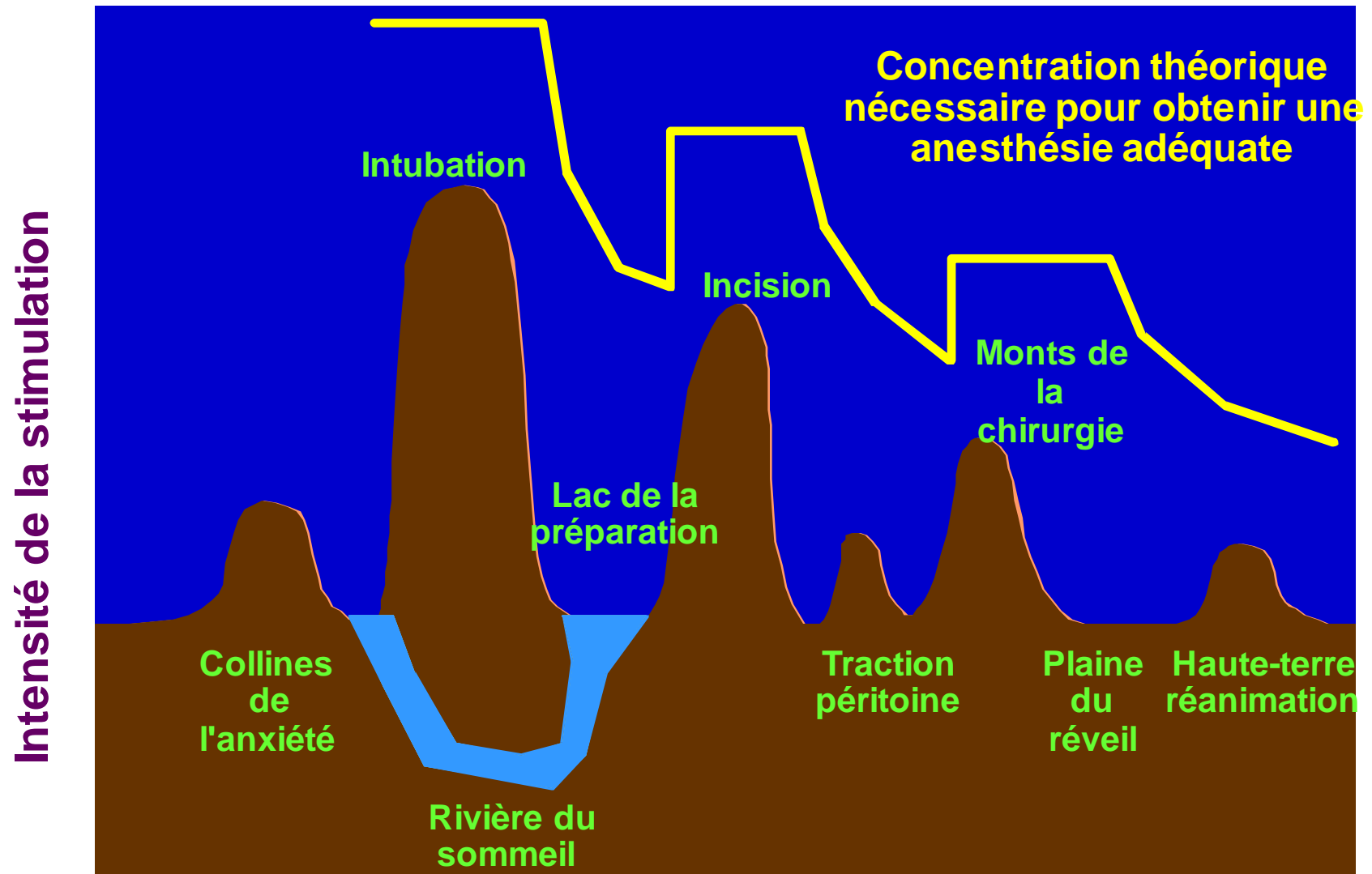


Hypotension, bradycardie  
Dépression respiratoire  
Retard de réveil  
Hyperalgésie  
Effets à long terme ?

**Objectif de concentration**

Hypertension, tachycardie  
Mouvements  
Laryngospasme  
Mémorisation

**Sous-dosage**



Objectif :

Adaptation précise de la profondeur d'anesthésie au niveau de stimulation

# Administration à objectif de concentration

---

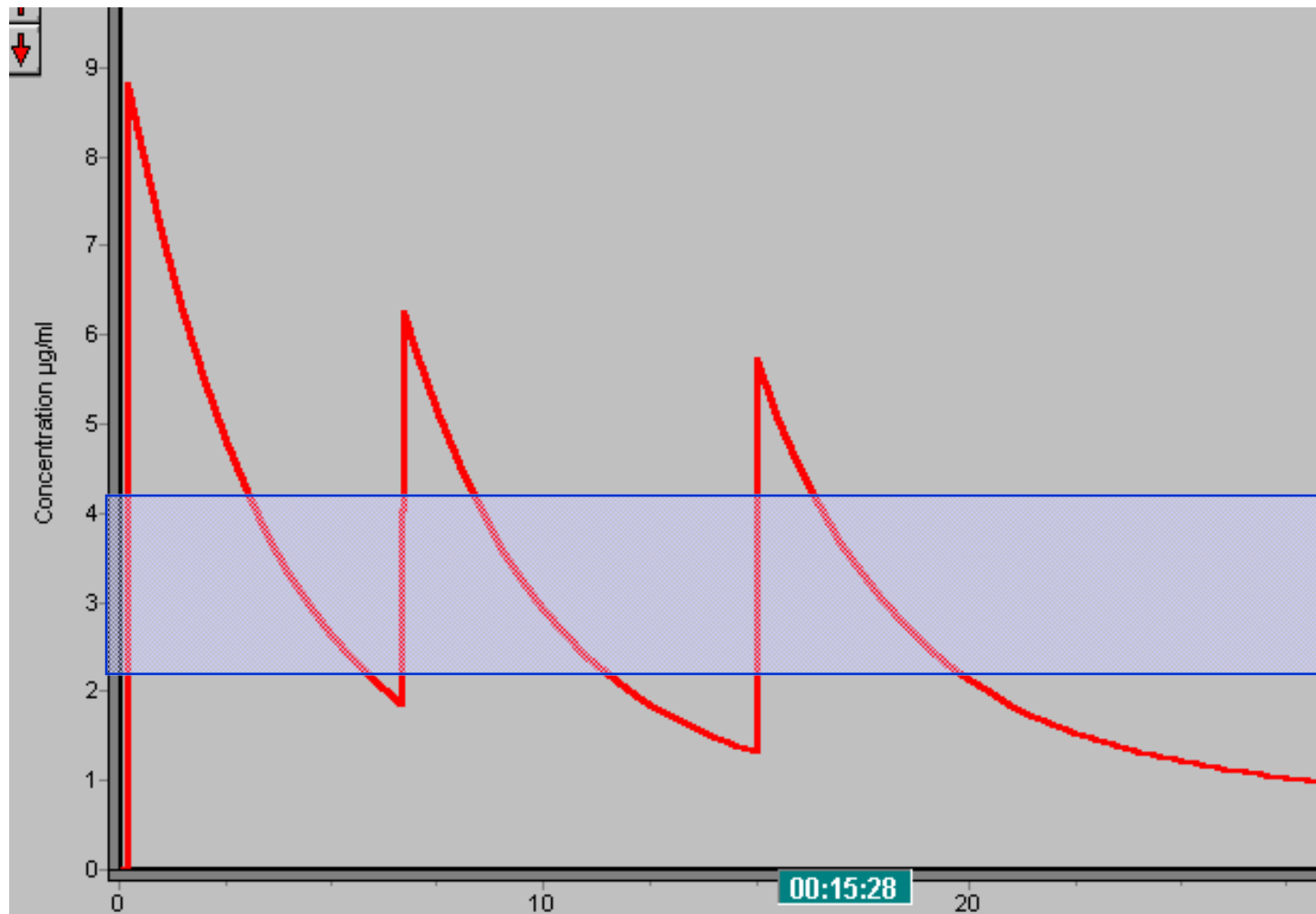
- Anesthésie intraveineuse (AIVOC)
  - Hypnotiques
  - Morphiniques
- Sédation (SIVOC)
- *Anesthésie par inhalation (AINOC)*

# Anesthésie à objectif de concentration

---

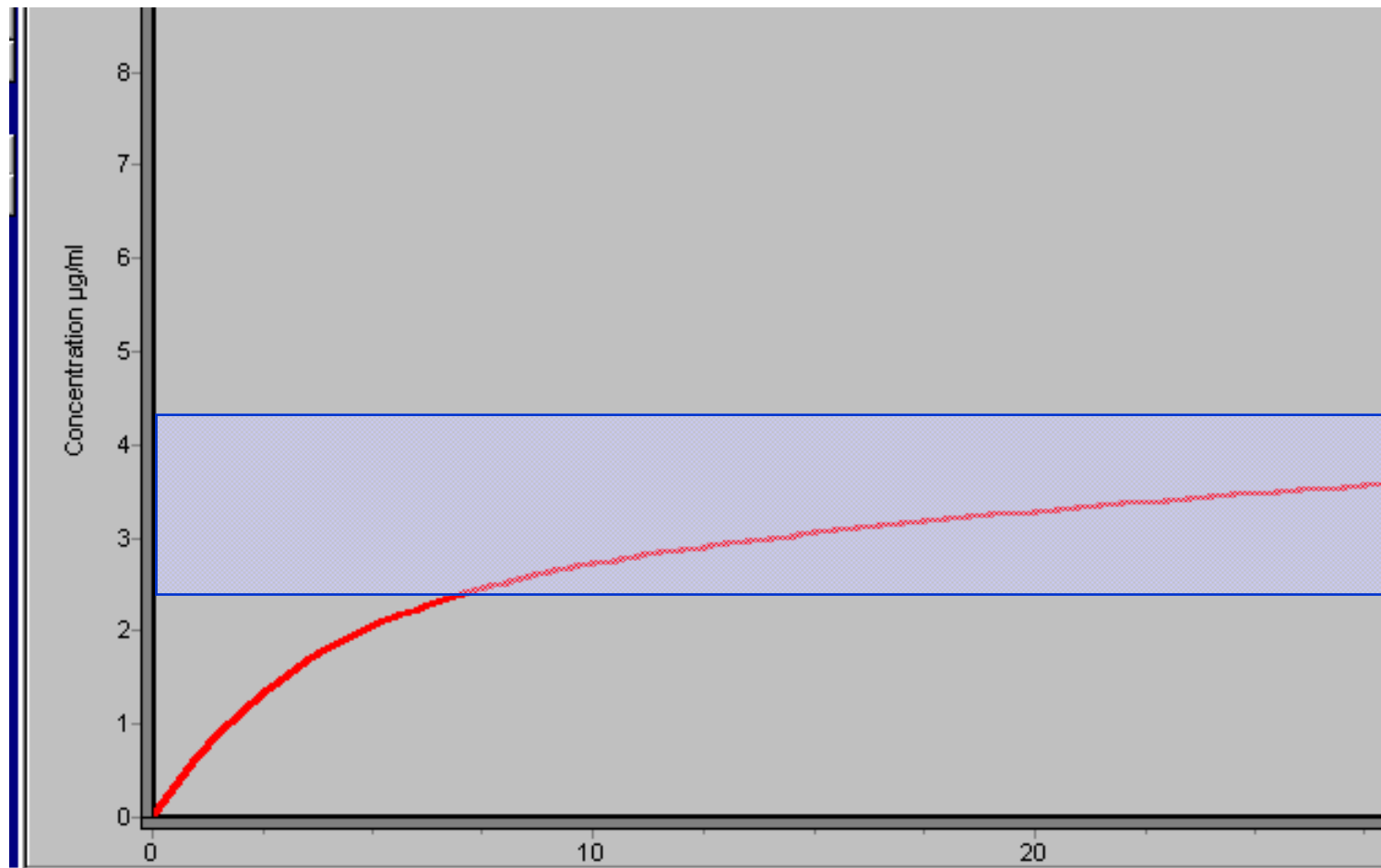
- Anesthésie intraveineuse
  - Pas de mesure réelle des concentrations
  - Modes d'administration : bolus, perfusion continue
  - Utilisation d'un modèle pharmacocinétique
    - Développement de l'AIVOC
- Anesthésie par inhalation
  - Mesure des concentrations alvéolaires (+++)
  - Relation concentration / effet
  - Aspects cinétiques (---)
    - Circuit ouvert / circuit fermé*
    - Développement de l'AINOC

# Anesthésie intraveineuse : bolus



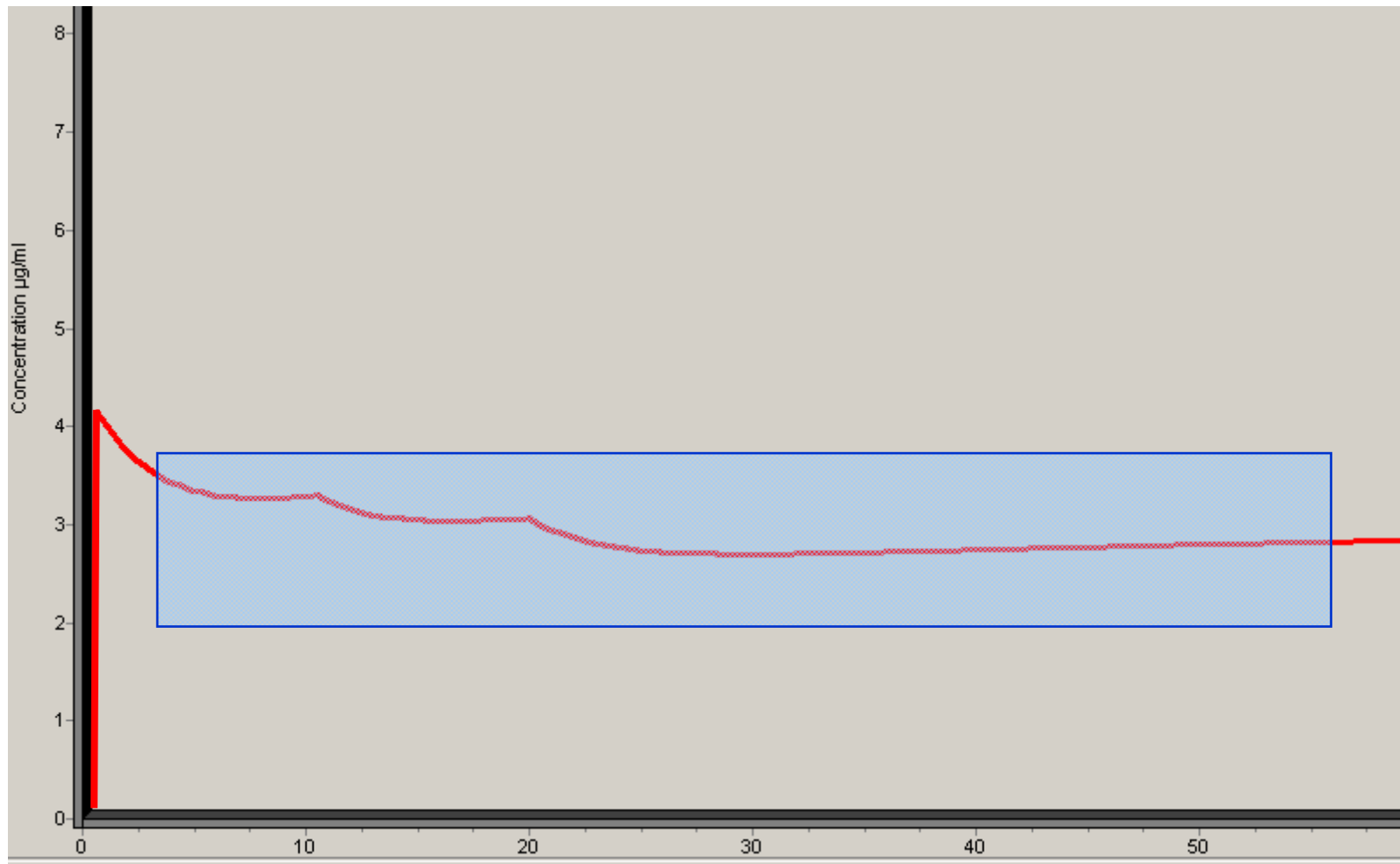


# Anesthésie intraveineuse : perfusion continue

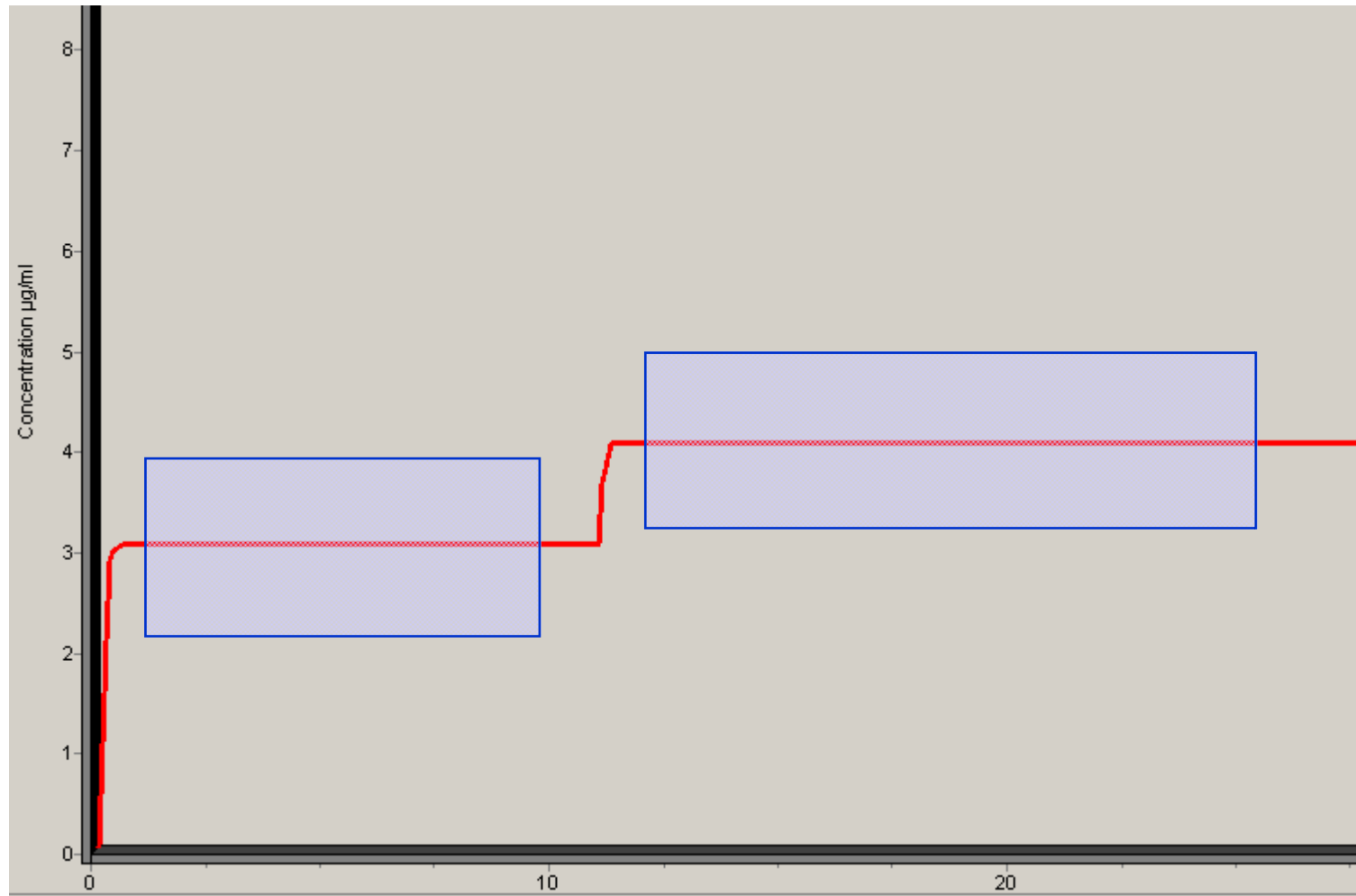


# Anesthésie intraveineuse : Bolus + perfusion continue

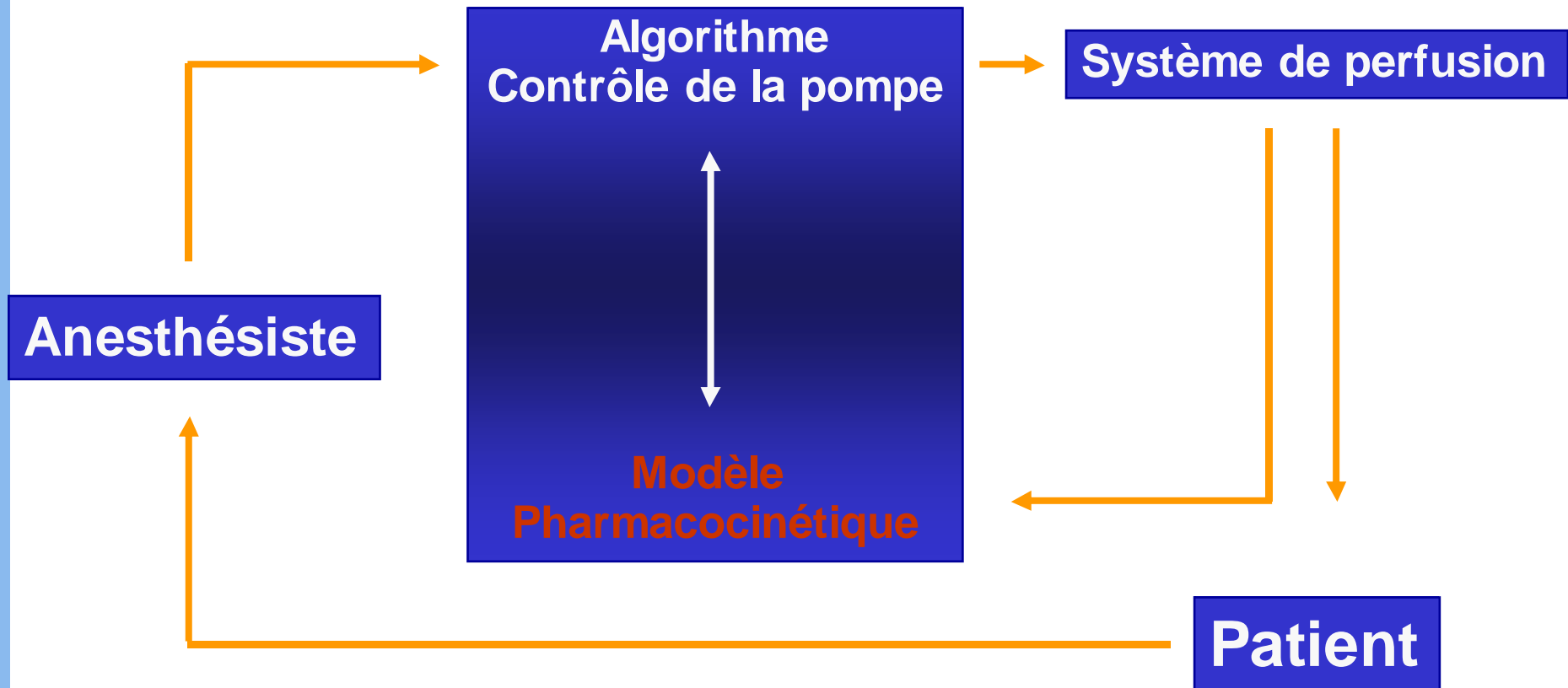
*Schéma de Roberts pour le propofol*



# Mode d'administration : AIVOC

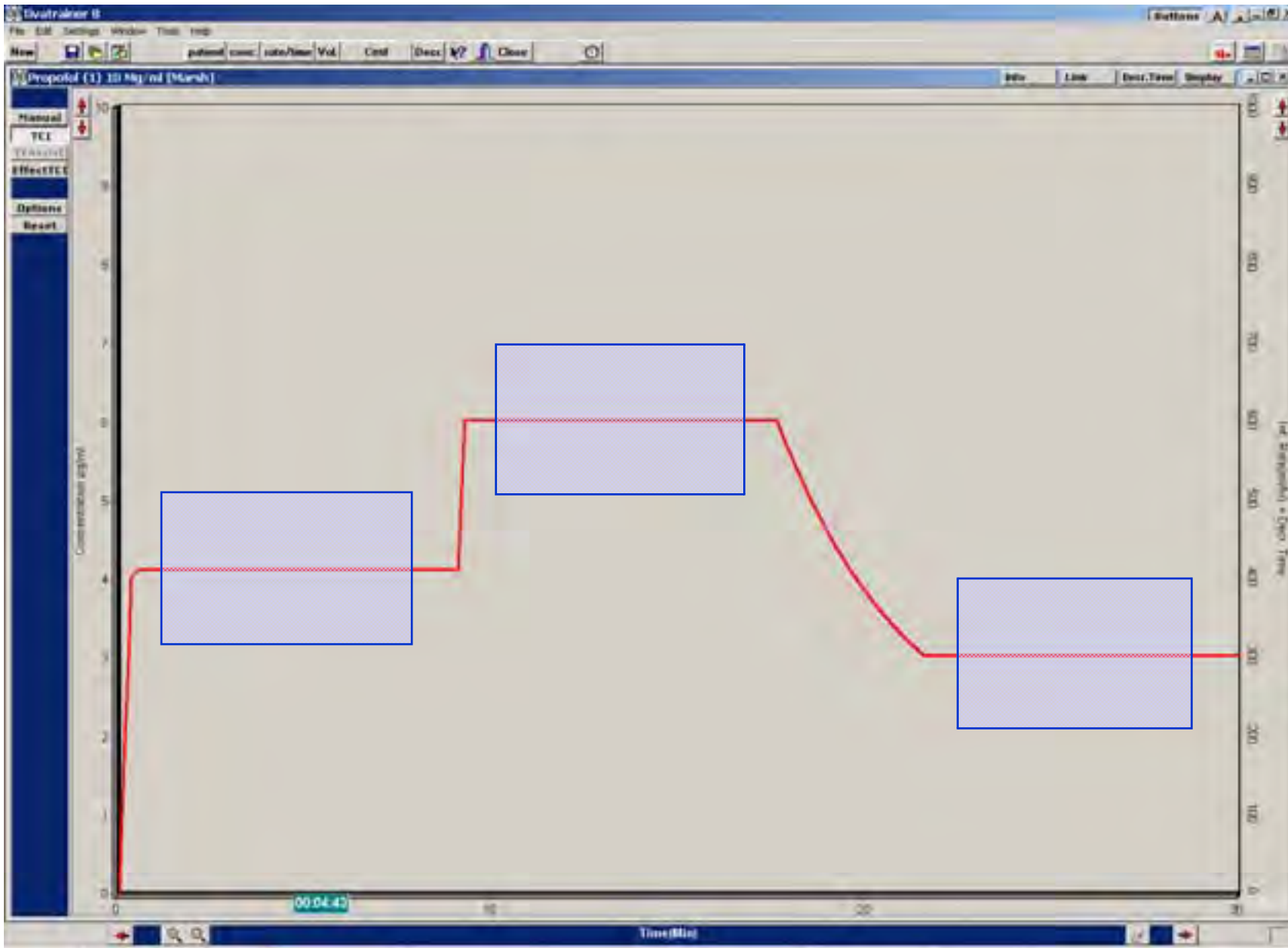


# Schéma d'un dispositif d'AIVOC

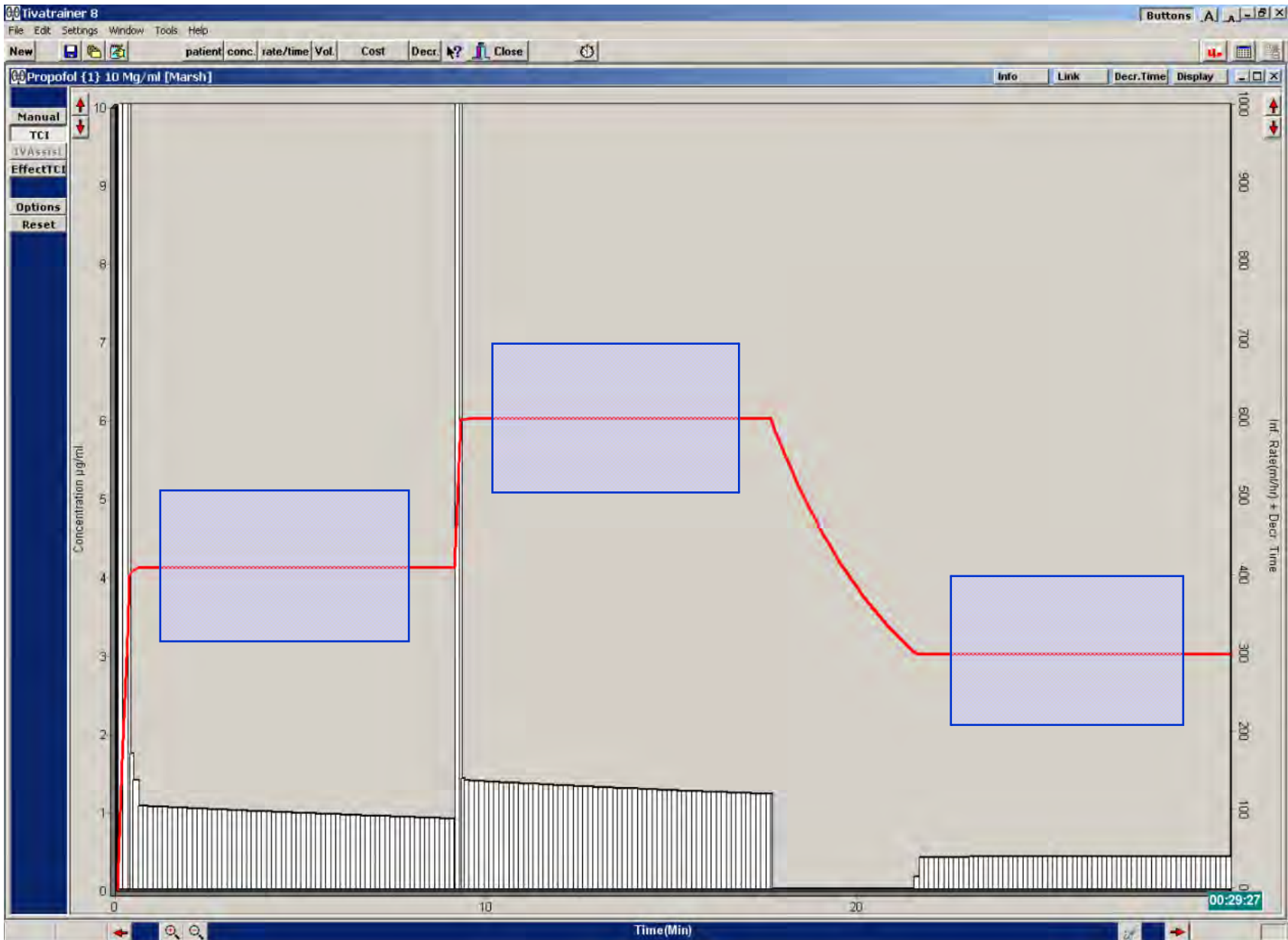


modalité d'administration d'un agent iv permettant de prescrire une concentration cible pour produire un effet pharmacodynamique donné.

# AIVOC : Bolus + Perfusion variable



# AIVOC : Bolus + Perfusion variable



# Évolution des dispositifs d'AIVOC

---

- Les systèmes à éléments séparés
  - ordinateur, câble de connexion, pousse-seringue
  - logiciel (Stanpump, Stelpump ...) avec les modèles pharmacocinétiques
  
- Les systèmes à éléments intégrés
  - 1ère génération : DIPRIFUSOR réservé au Diprivan® SPR
  - Nouvelle génération de PSE 'ouvert' :  
Base PRIMEA, ALARYS PK,  
PERFUSOR SPACE

# STANPUMP

<http://anesthesia.stanford.edu/pkpd/>

```
Computer Controlled Infusion Pump. Revision: 31/03/99          SIMULATION
Drug: remifentanil      Parameters: Minto/Schnider

Current time:      Day: 01 Time: 15:42:37
Elapsed time:      63 minutes  7 seconds

Location          Units          Predicted          Target
Plasma            ng/ml          4.00
Effect Site      ng/ml          4.02              4.00

Total infused:          704.705 ug      10.067 ug/kg
Total infused:          14.094 mls

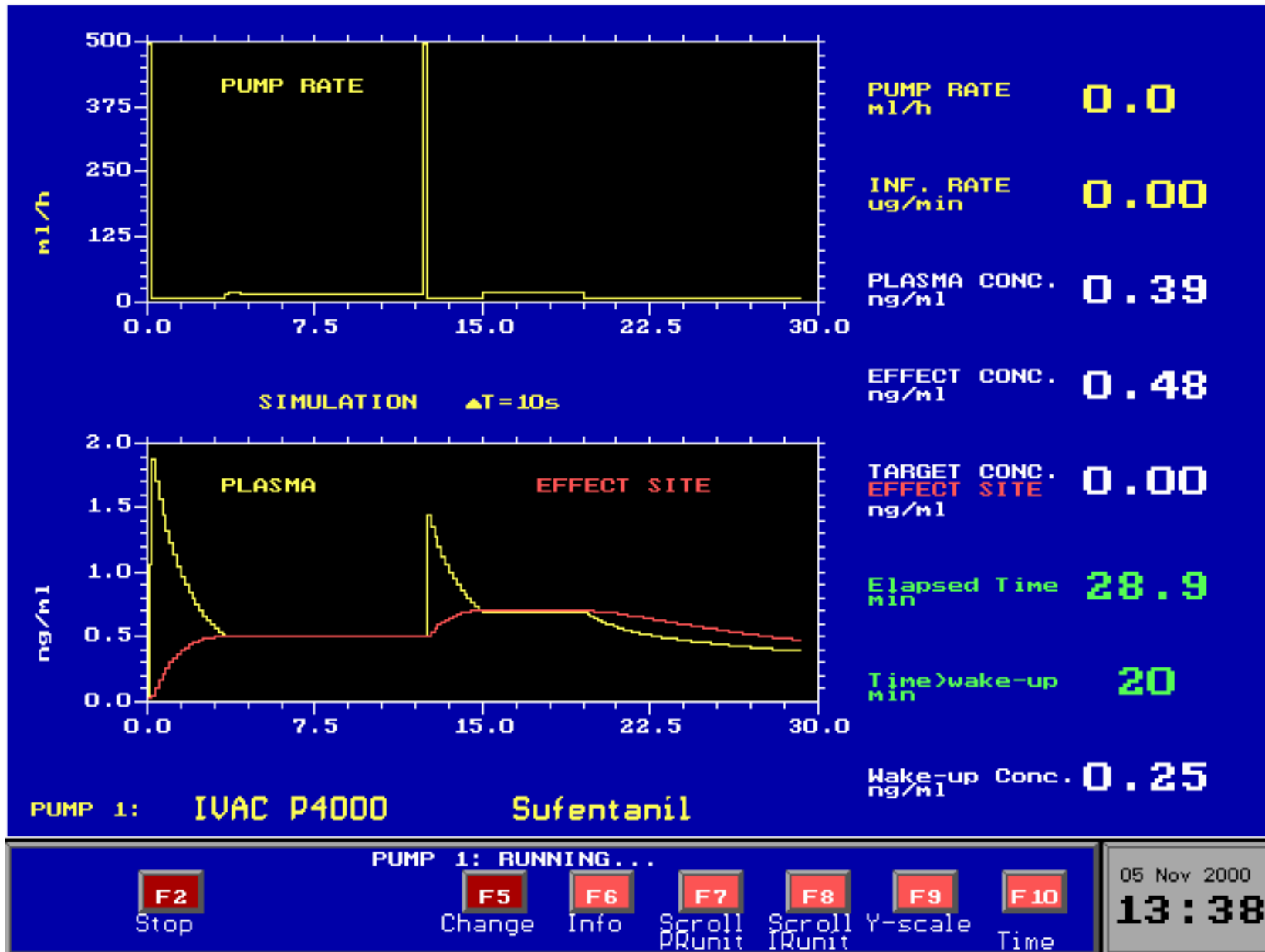
Pump rate:      11.796 ml/hr,  140.42 (ngs/kg/min)
Effect site level of  3.00 expected in  2.1 minutes
----- Functions -----
F1:  change target concentration.      F6:  select constant rate mode.
F2:  change look-ahead concentration.  F8:  target the plasma concentration.
F5:  simulate as fast as possible.     F10: terminate infusion at end of study.

Pump status: OK
```



# STELPUMP

<http://anesthesia.stanford.edu/pkpd/>



# Diprifusor<sup>®</sup>

---

## *Premier système d'AIVOC commercialisé en France*

- Proposé pour l'administration du propofol chez l'adulte ( $\geq 16$  ans,  $> 30$  kg)
- Modèle de Gepts modifié par Marsh :
  - sujets adultes ASA I ou II, avec le poids comme seule covariable
  - biais de -7%, imprécision de 18%
- Fresenius Vial, Alarys, Graseby



Master-TCI (Fresenius)

Alaris IVAC



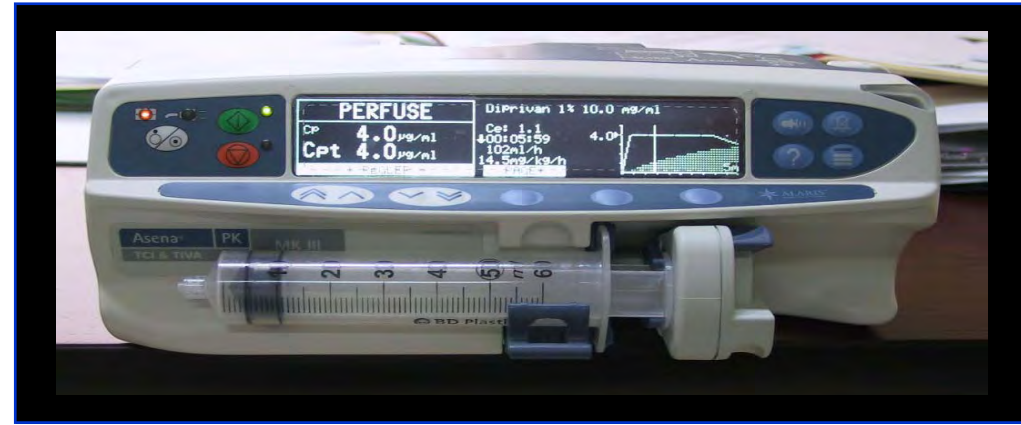
# L'AIVOC aujourd'hui

---

- Aspects réglementaires: AMM et marquage CE
- Possibilité d'administrer seul ou en association
  - Hypnotique : propofol
  - Morphiniques : rémifentanil, sufentanil
- Possibilité de cibler une concentration plasmatique ou **cérébrale**
- Possibilité de développer et d'utiliser différents **modèles pharmacocinétiques**



Base Primea  
(Fresenius Vial)

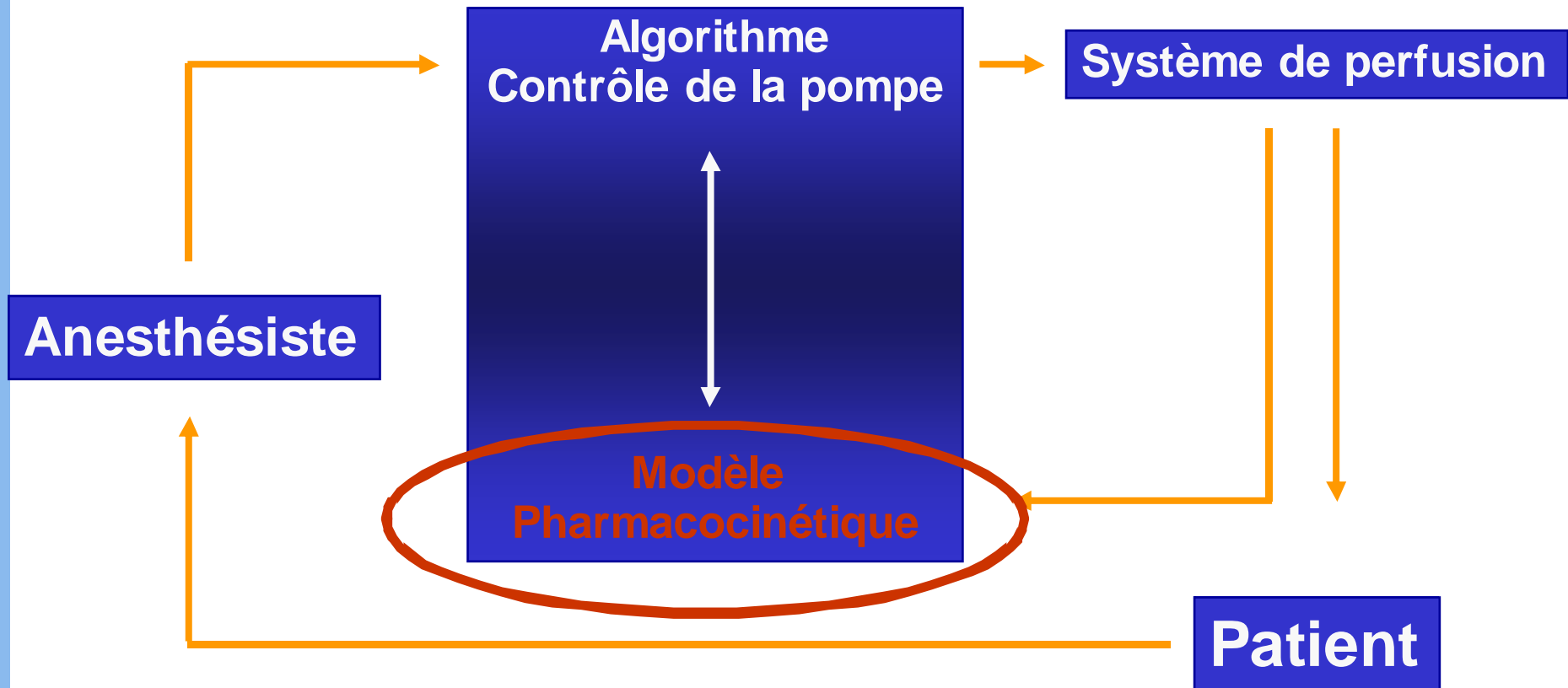


Asena PK  
(Alarys - Cardinal Health)



Perfusor Space  
B. Braun

# Schéma d'un dispositif d'AIVOC

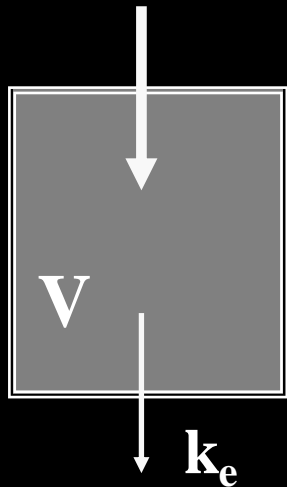


modalité d'administration d'un agent iv permettant de prescrire une concentration cible pour produire un effet pharmacodynamique donné.

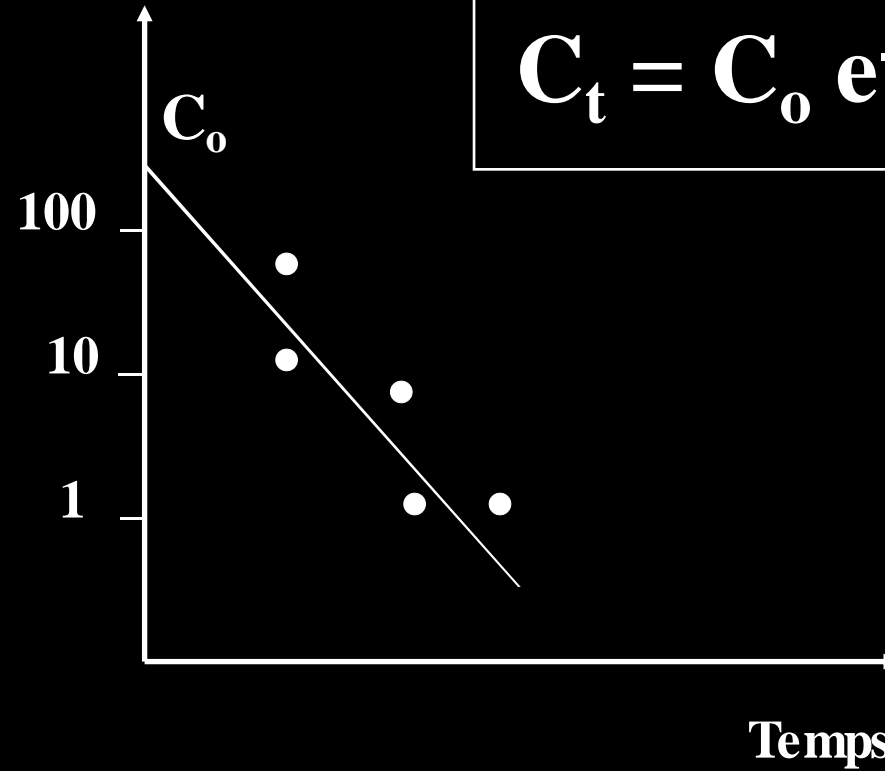


# Modèle pharmacocinétique

# MODELE MONOCOMPARTIMENTAL



Concentration





# PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

**Volume apparent de distribution**

$$V_D = \frac{\text{dose administrée}}{C_0}$$

**Clairance**

$$Cl = V_D \times k_e$$

**Demi-vie d'élimination**

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \ln 2 / k_e = 0,693 / k_e \\ &= 0,693 V_D / Cl \end{aligned}$$

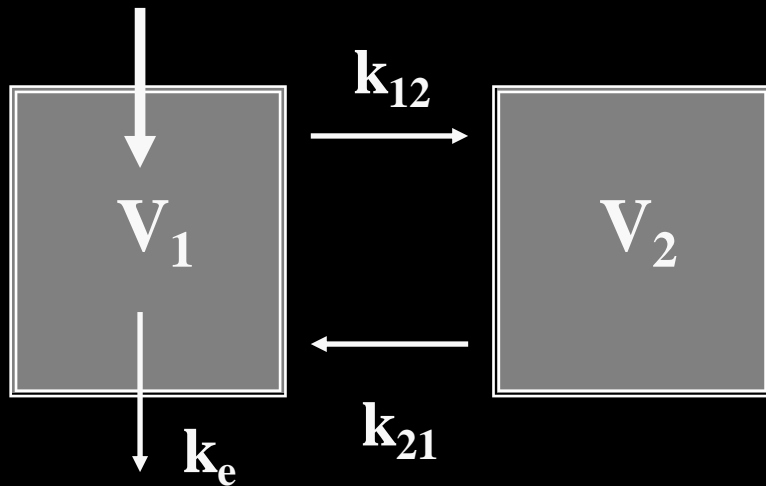
# APPLICATIONS A L'ADMINISTRATION

## INTRAVEINEUSE

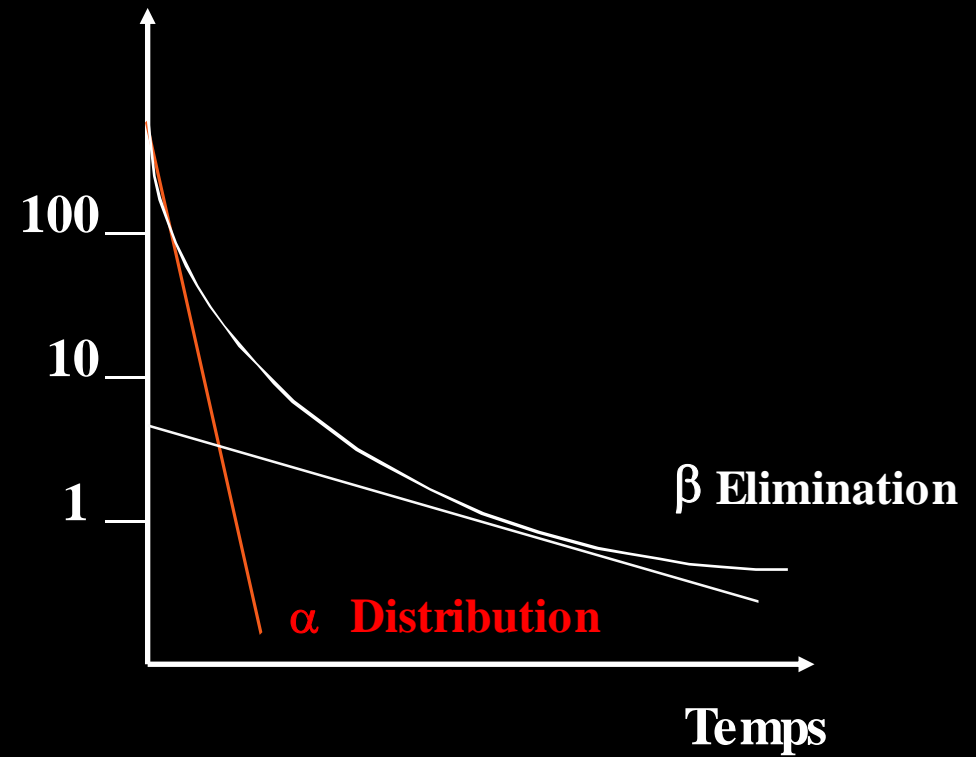
**Dose de charge :  $C_p \times V_D$**

**Vitesse de perfusion :  $C_p \times Cl$**

# MODELE BICOMPARTIMENTAL



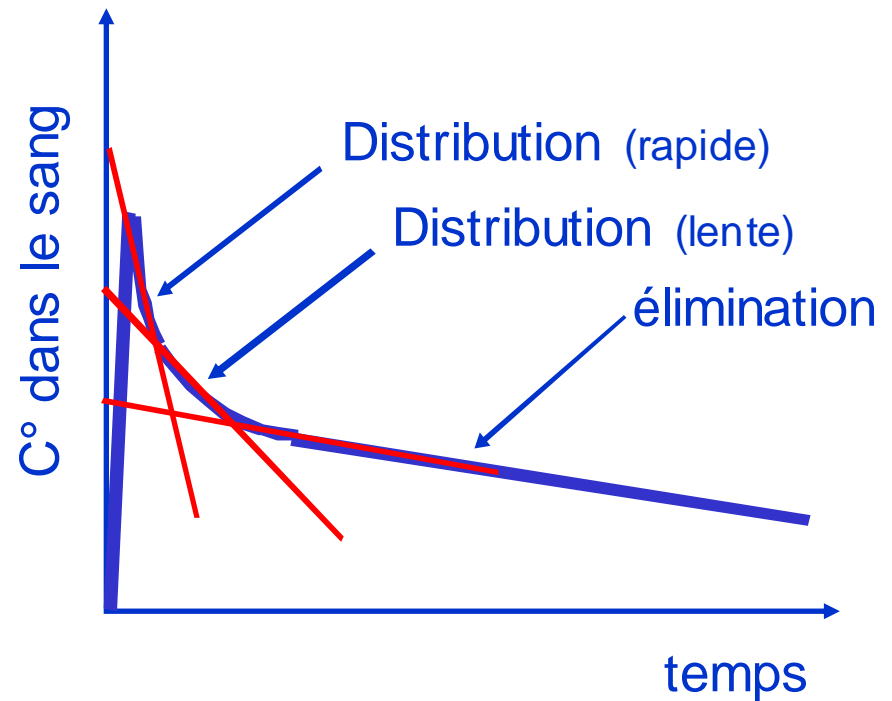
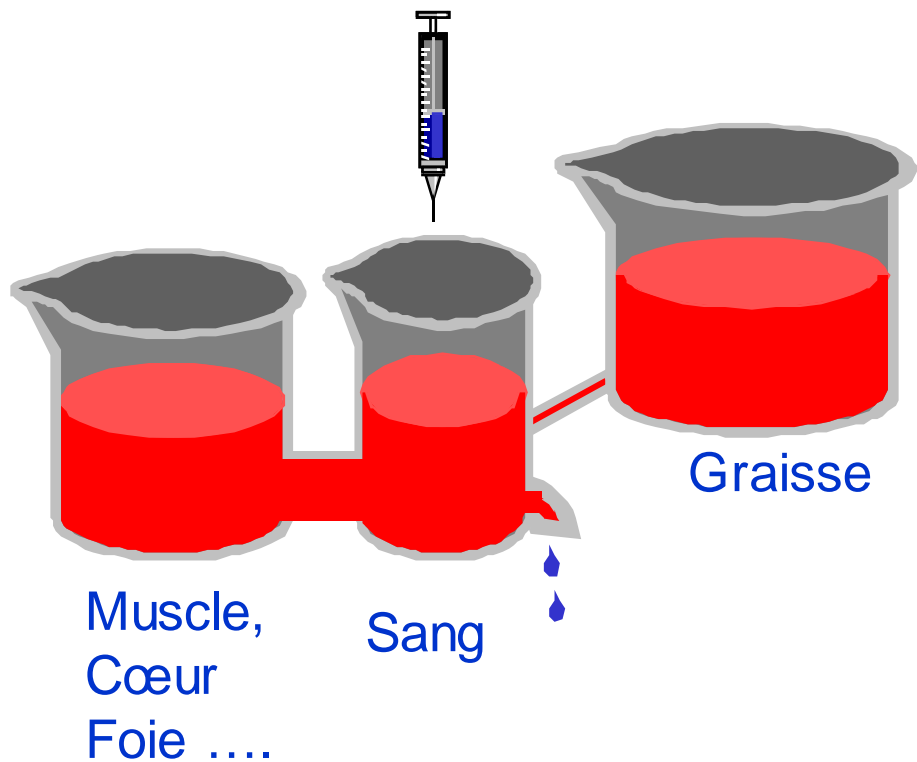
Concentration



$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

# Modèle des agents anesthésiques

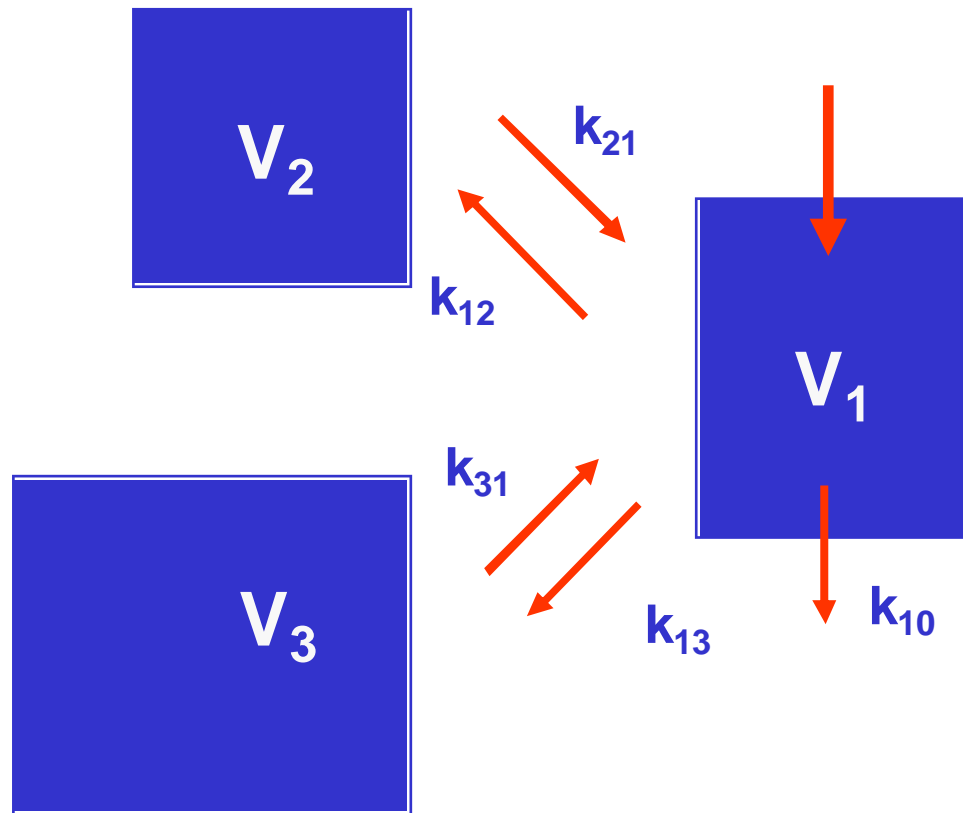
= modèle à 3 compartiments



$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

# Modèle des agents anesthésiques

---



- Construction du modèle
  - Modalités d'administration
  - Prélèvements (durée, site)
  - Méthode de dosage
  - Évaluation des covariables de la population

# Performance statistique d'un modèle

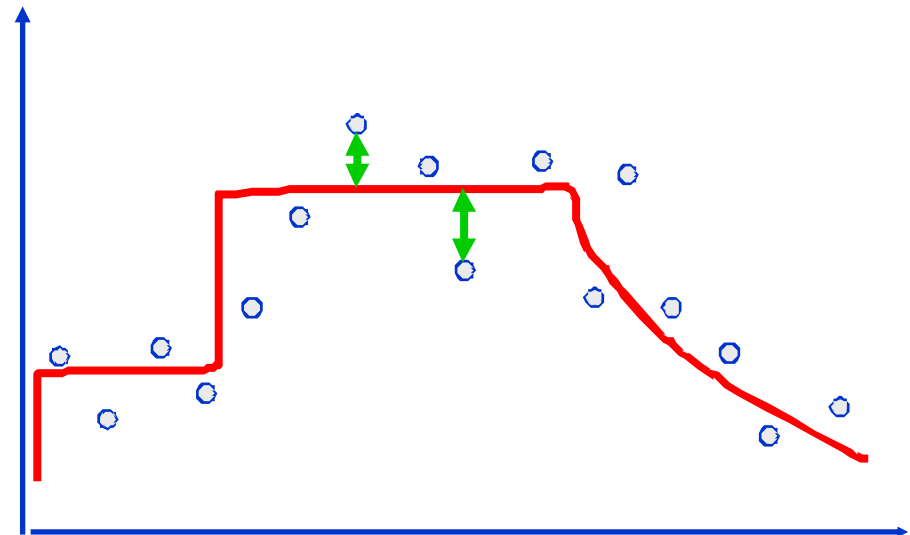
Erreur de prédiction :  $EP = \frac{C_m - C_p}{C_p}$

MEP = médiane  $\{EP_i\}$

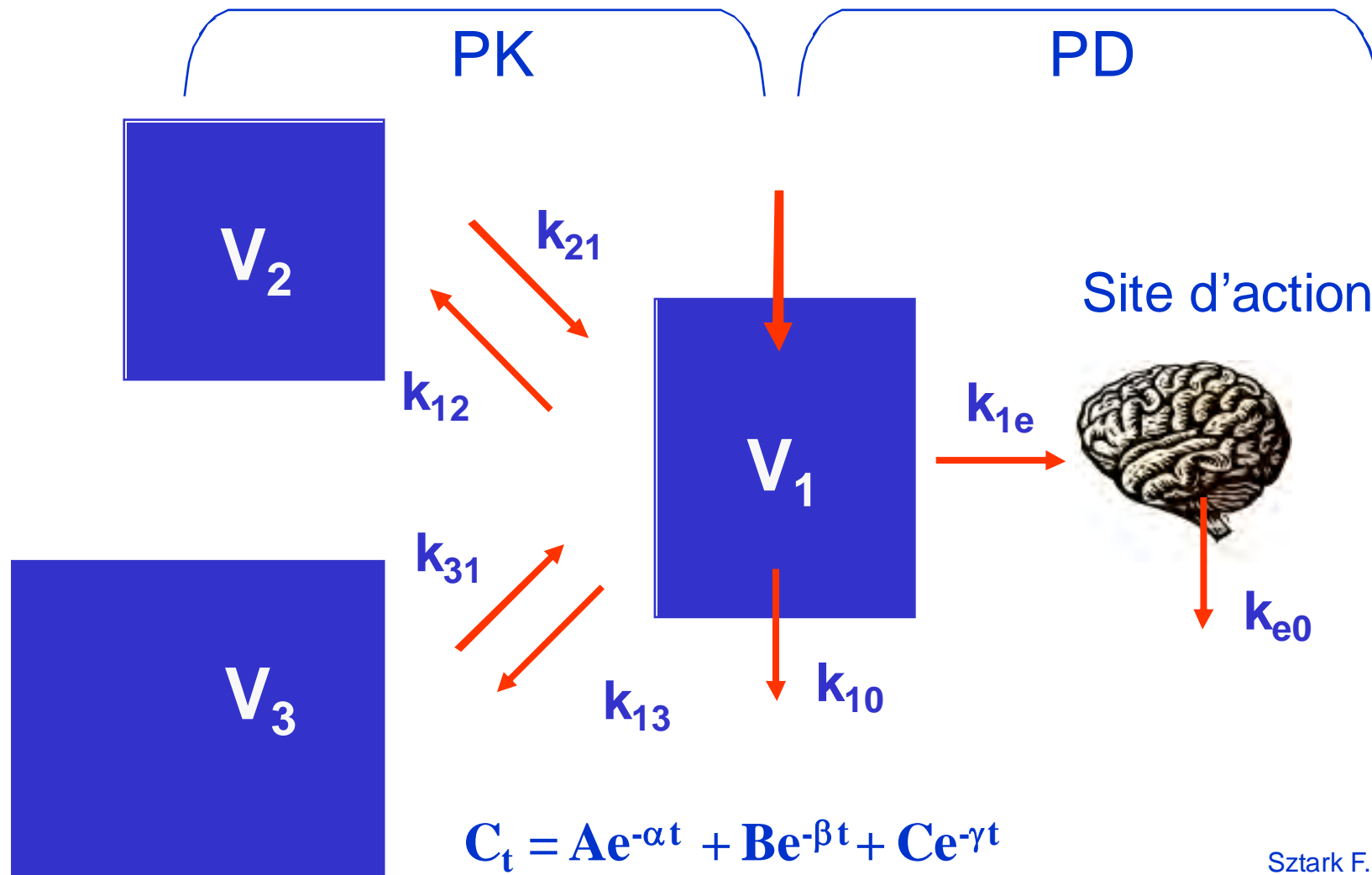
Biais ( $\sim 0$ )

MAEP = médiane  $\{|EP_i|\}$

Imprécision ( $\sim 20\%$ )



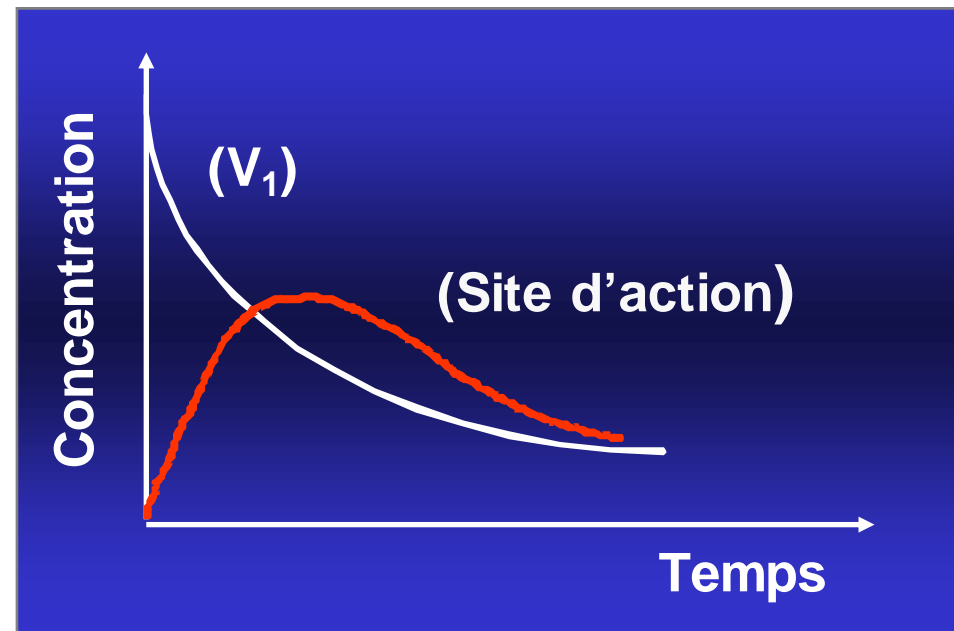
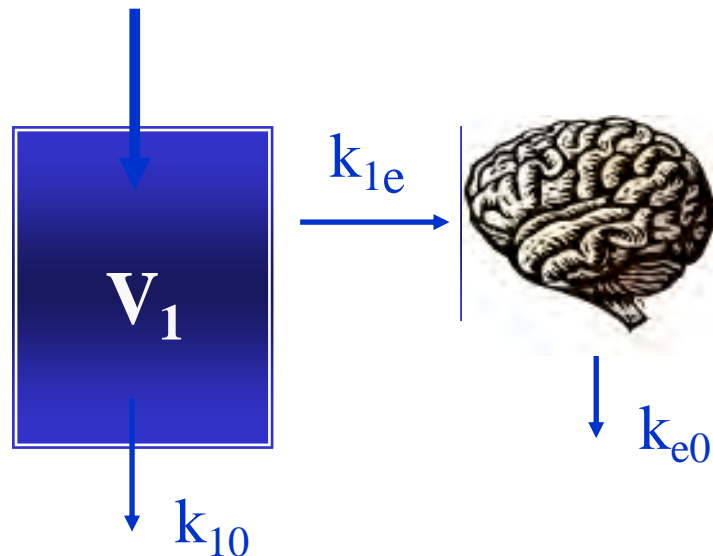
# Modèle PK/PD des anesthésiques



# Biophase ou site d'action

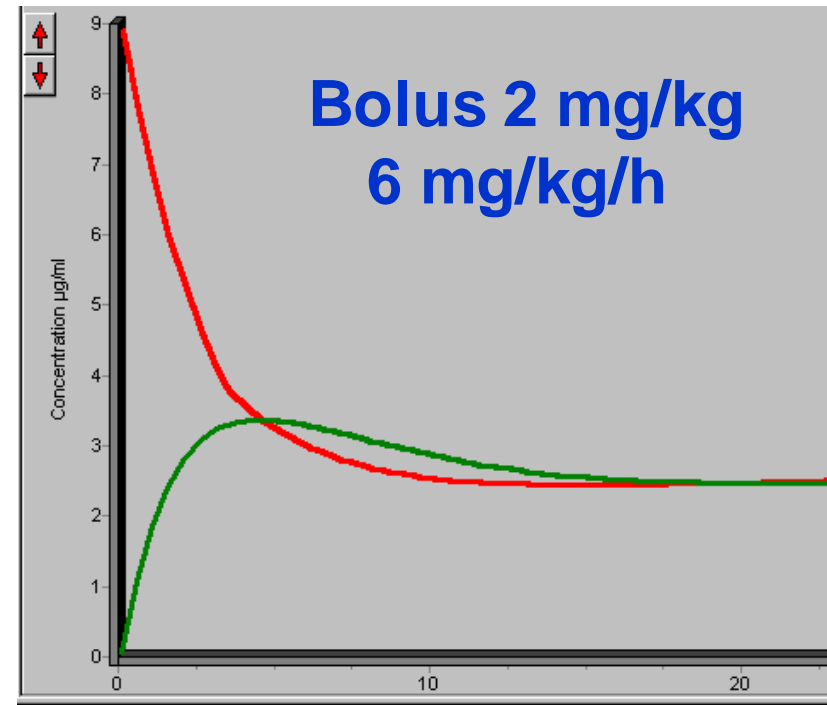
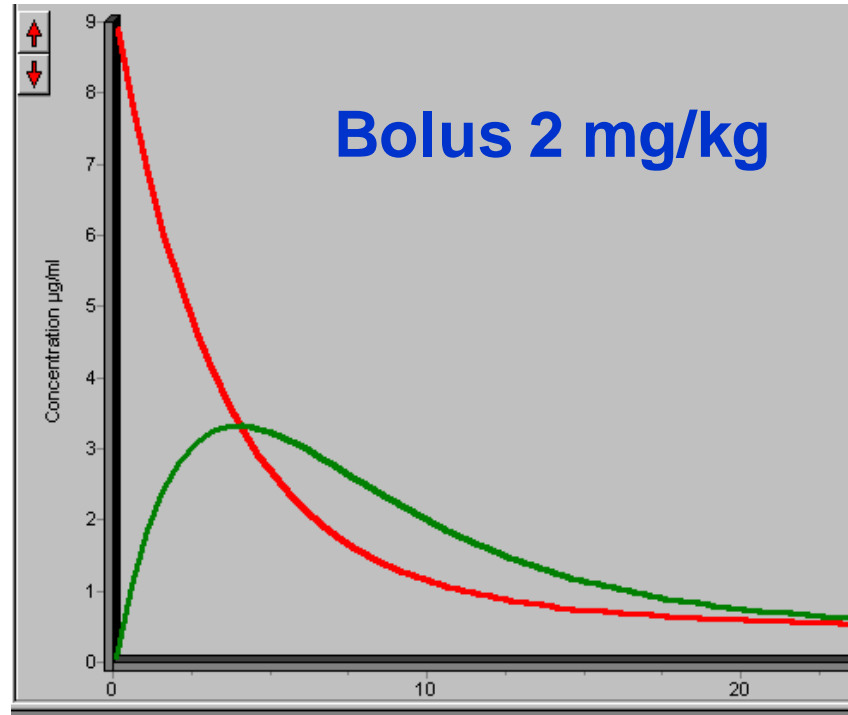
Constante  $k_{e0}$

→ Délai d'action des agents IV

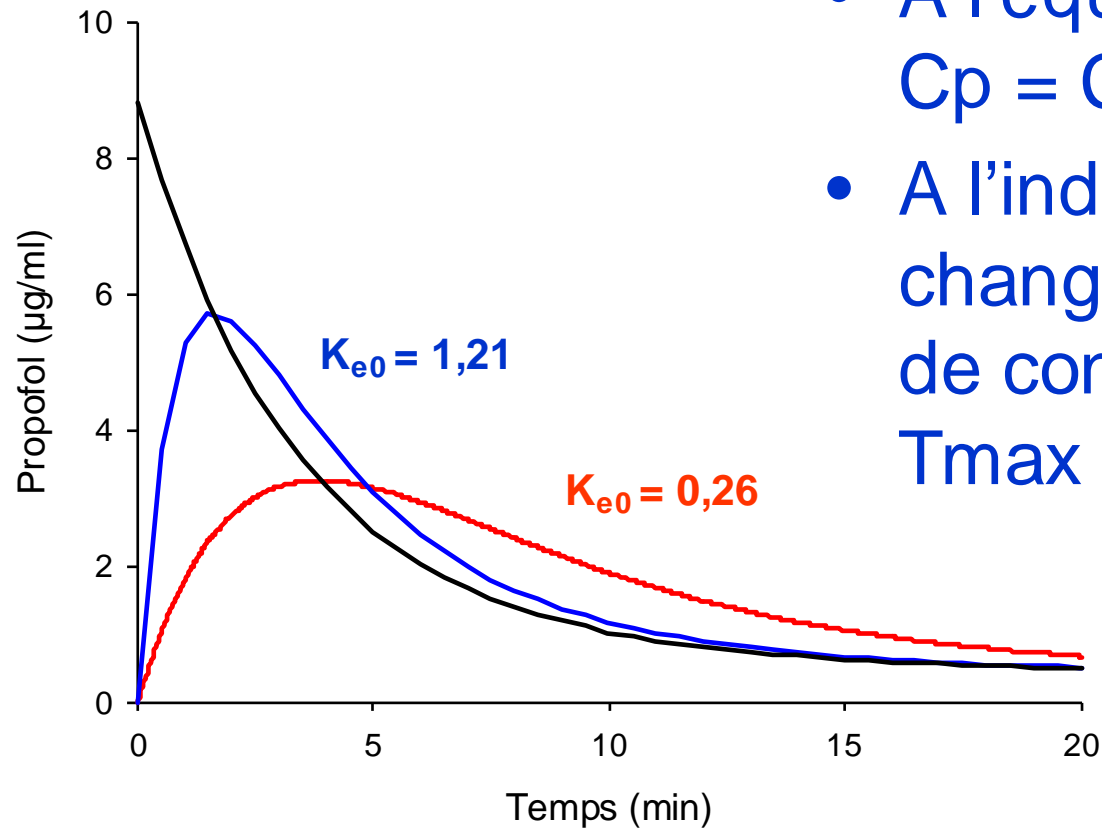




# Propofol



# Importance de la $k_{e0}$



Propofol 2 mg/kg  
Modèle de Marsh

- A l'équilibre (entretien) :  
 $C_p = C_e$
- A l'induction et lors des changements de cible : pic de concentration  $C_e \uparrow$  et  $T_{max} \downarrow$  quand  $k_{e0} \uparrow$

# Modèles pharmacocinétiques

---

- ◆ Hypnotique : Propofol
  - Modèle de Marsh (Diprifusor)
  - Modèle de Schnider
  
- ◆ Morphiniques
  - Rémifentanil (modèle de Minto)
  - Sufentanil (modèle de Gepts)

# Modèles PK

	Propofol Marsh	Propofol Schnider	Rémifentanil Minto	Sufentanil Gepts
Vc	0.228 L/kg	4.27 L	f(âge, LBM)	14.3 L
k <sub>10</sub>	0.119	f(âge, LBM)	f(âge, LBM)	0.0645
k <sub>12</sub>	0.112	f(âge)	f(âge, LBM)	0.1086
k <sub>13</sub>	0.0419	0.196	f(âge, LBM)	0.0229
k <sub>21</sub>	0.055	f(âge)	f(âge, LBM)	0.0245
k <sub>31</sub>	0.0033	0.0035	f(âge)	0.0013

k en min<sup>-1</sup>

*Ex: Vc remifentanil = 5.1 – 0.0201 . (age-40) + 0.072 . (LBM-55)*

# Modèles PK pour le propofol

---

- **Modèle de Marsh (Diprifusor<sup>®</sup>)**
- **Modèle de Schnider**

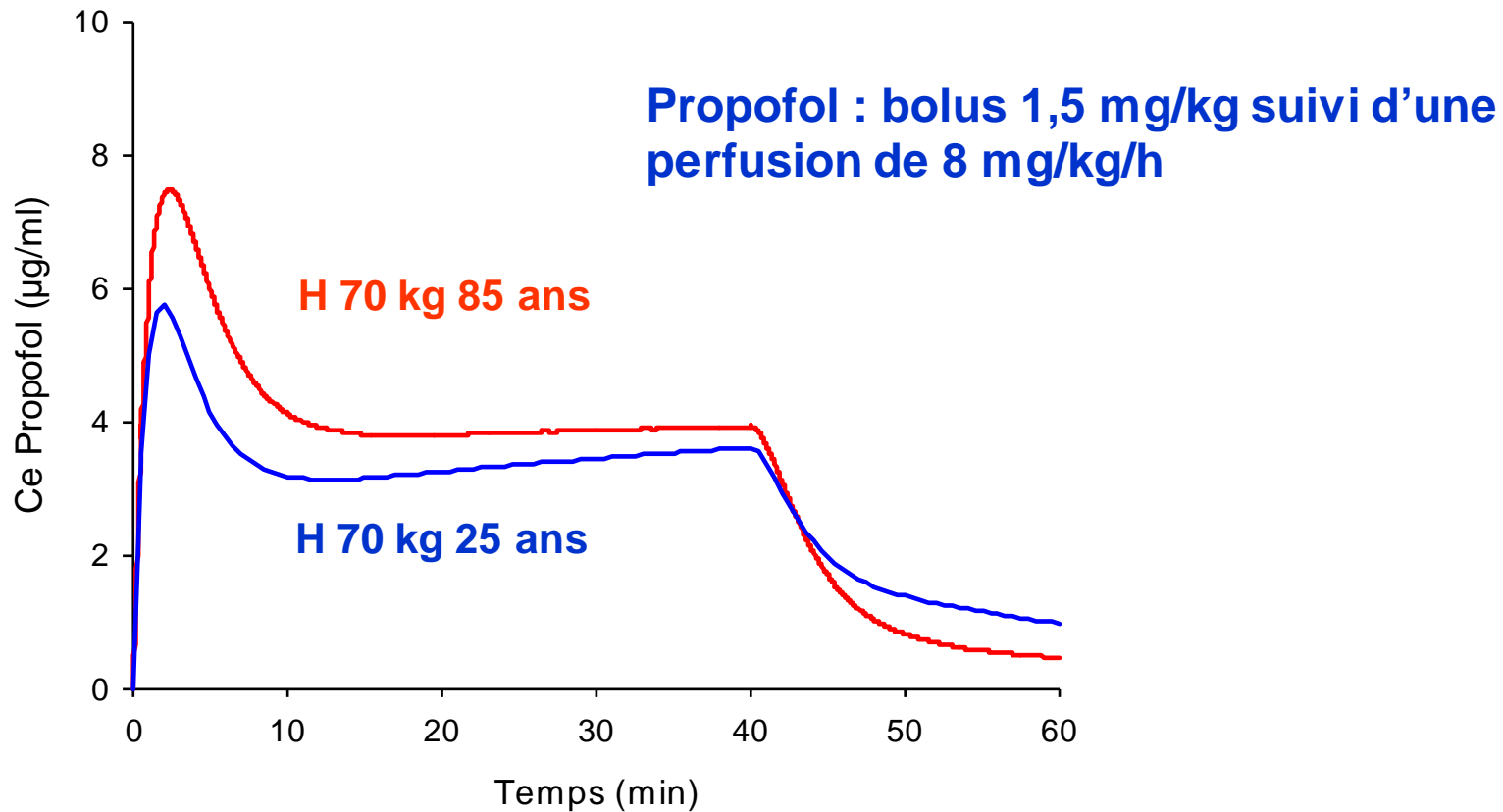
# Modèle de Schnider

---

- Modèle pharmacocinétique de population : covariables : âge, poids, masse maigre
- Validé chez des patients âgés de 25 à 81 ans, et de poids de 44 à 123 kg
- Biais de -7% à -19%, précision de 8 à 19%

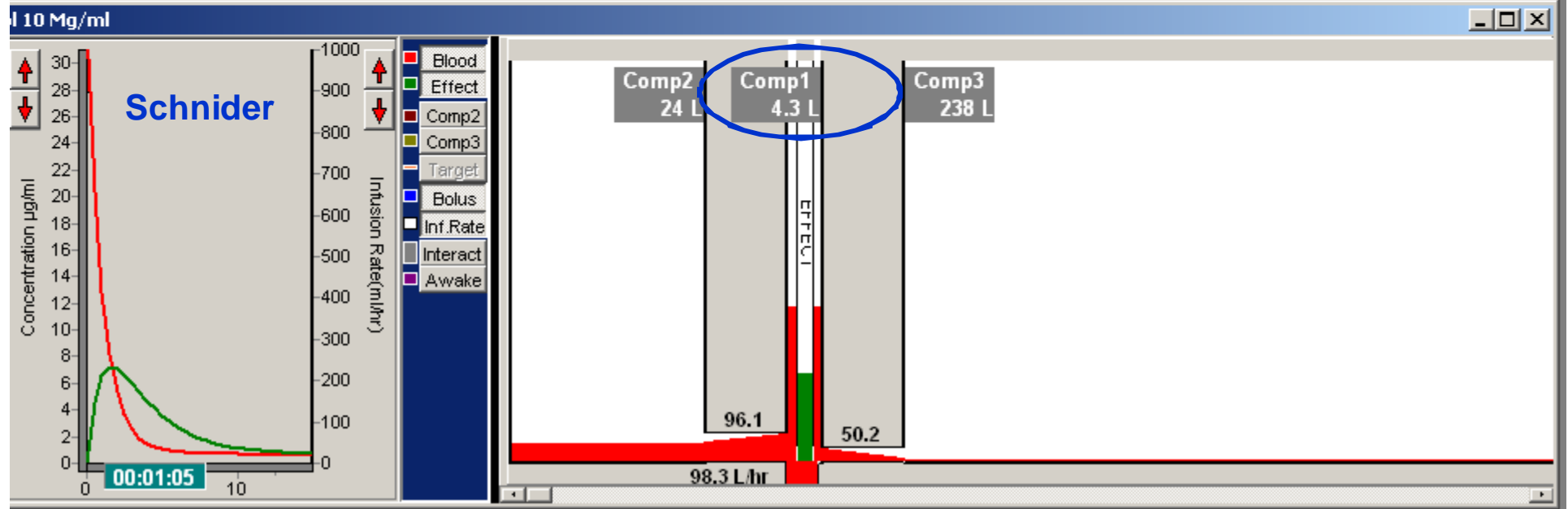
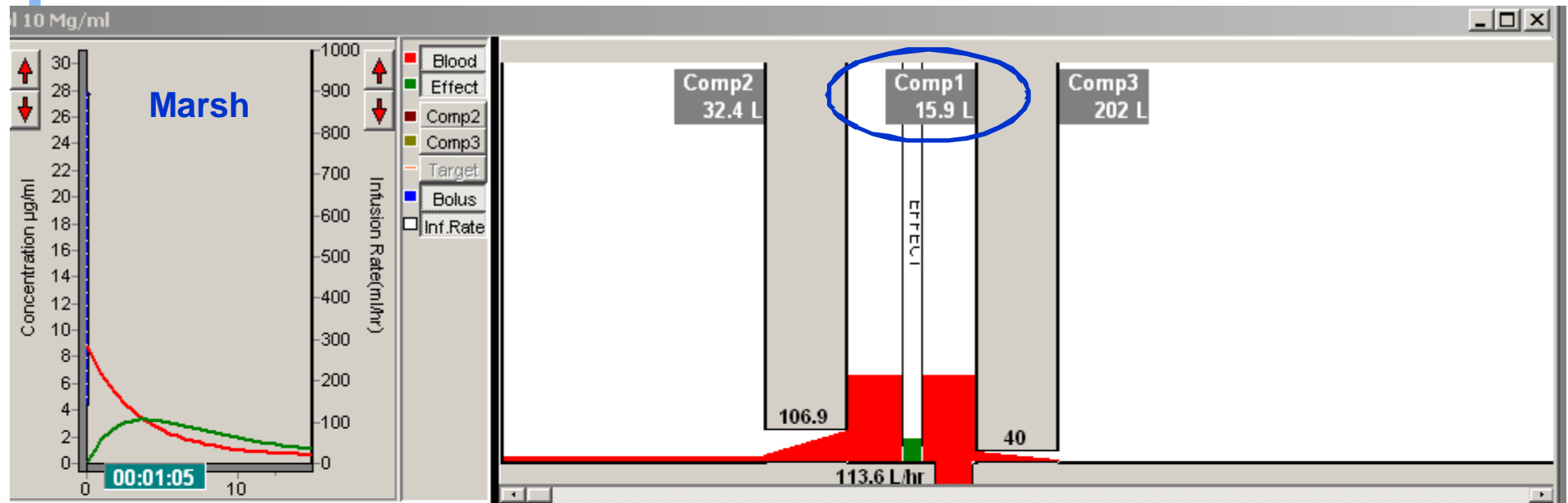
*Schnider et al . Anesthesiology 1998*

# Influence de l'âge



*Simulation de l'évolution des Ce avec le modèle de Schnider*

# Bolus de propofol 2 mg/kg (H 40 ans, 70 kg)





# Concentrations cibles de propofol

Modèle de Schnider : cibler le site d'action

## Induction :

4 - 6  $\mu\text{g/ml}$

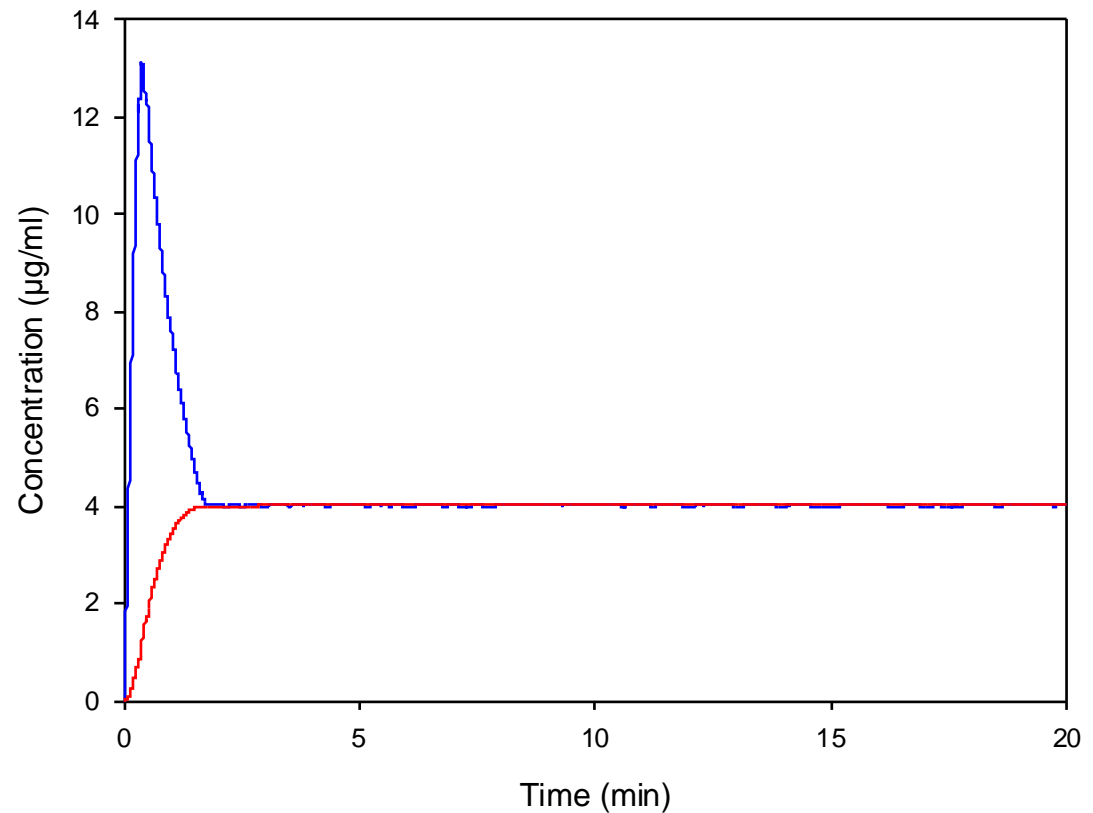
titration si maintien  
VS ou sujet fragile

## Peropératoire :

3 - 6  $\mu\text{g/ml}$

## Réveil :

< 2  $\mu\text{g/ml}$





# Modèles PK pour les morphiniques

# Sufentanil : Modèle de Gepts

---

- Plusieurs modèles : Bovill, Hudson, Gepts
- **Modèle de Gepts**  
(*Anesthesiology* 1995;83(6):1194-204)
  - 23 patients, 14-68 ans, 47-94 kg
  - **aucune influence de l'âge, du poids ou de la masse maigre**
- Biais : -10%, imprécision : 21%  
(*Pandin et al. Anesthesiology* 2000;93:653)

	Gepts
Vc	14.3 L
k <sub>10</sub>	0.0645
k <sub>12</sub>	0.1086
k <sub>13</sub>	0.0229
k <sub>21</sub>	0.0245
k <sub>31</sub>	0.0013

# Rémifentanyl : Modèle de Minto

- 65 volontaires, 20-85 ans, 45-106 kg, 38H/27F

Parameter	Minto <sup>1</sup>
$V_1$ (litre)	$5.1 - 0.0201(\text{age} - 40) + 0.072(\text{LBM} - 55)$
$k_{10}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$[2.6 - 0.0162(\text{age} - 40) + 0.0191(\text{LBM} - 55)] / V_1$
$k_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$[2.05 - 0.0301(\text{age} - 40)] / V_1$
$k_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{12} V_1 / [9.82 - 0.0811(\text{age} - 40) + 0.108(\text{LBM} - 55)]$
$k_{13}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$[0.076 - 0.00113(\text{age} - 40)] / V_1$
$k_{31}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{13} V_1 / 5.42$

LBM=lean body mass.

## influence de l'âge et de la masse maigre sur les paramètres PK

Biais : -15 % [-17;-12]

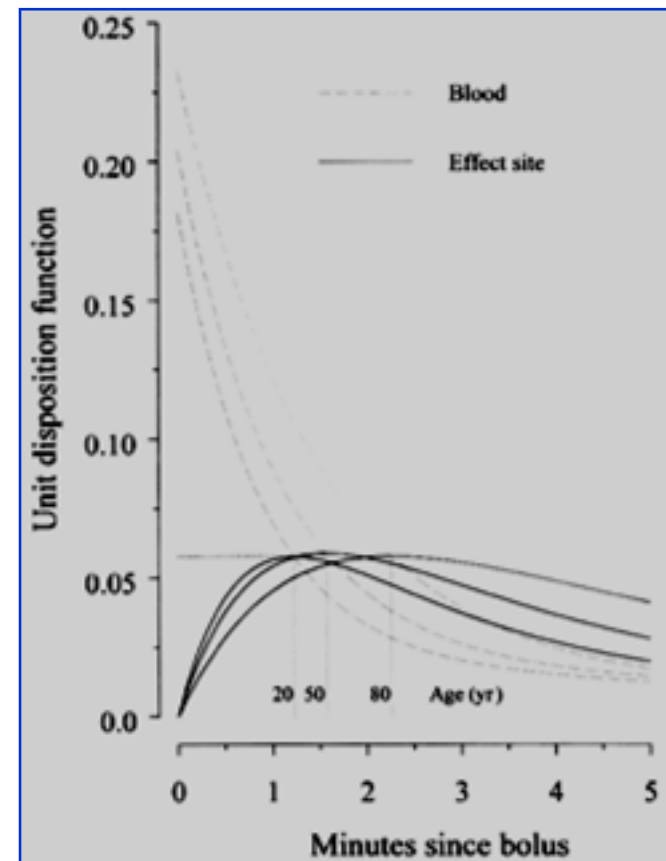
Imprécision : 20 % [18;22]

# Avantages du modèle de Minto : PK/PD

- Influence de l'âge sur  $k_{e0}$  et  $EC_{50}$ 
  - Sujet âgé :
    - Sensibilité plus grande
    - Délai d'action plus lent

$$k_{e0} \text{ (min}^{-1}\text{)} = 0,595 - 0,007 \times (\text{age}-40)$$
$$EC_{50} \text{ (ng/ml)} = 13,1 - 0,148 \times (\text{age}-40)$$

*Minto et al. Anesthesiology 1997; 86:24-33*

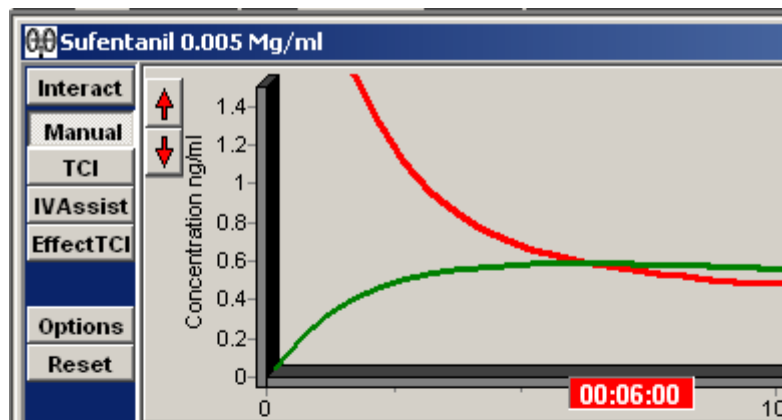


# Paramètres PK/PD importants en pratique

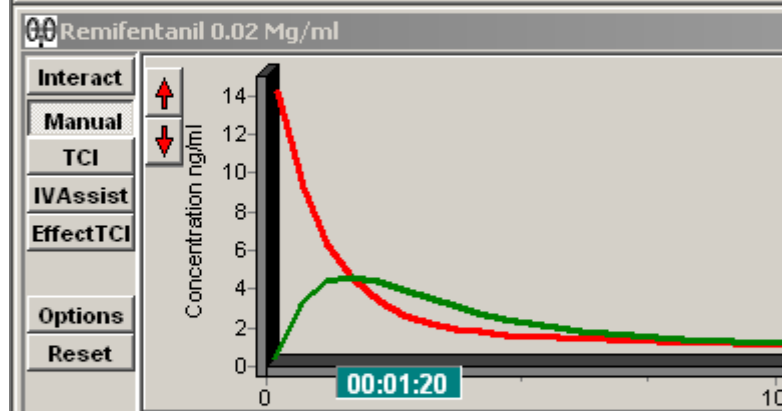
---

- Délai d'action
- Demi-vie contextuelle et temps de décroissance
- Interactions pharmacodynamiques

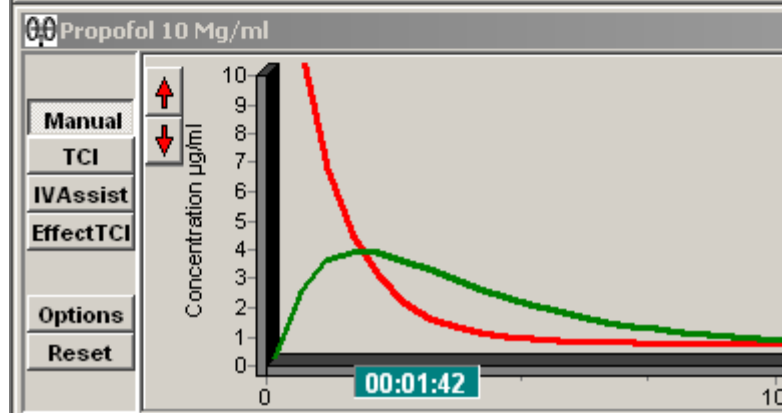
# 1. Délai d'obtention du pic d'action ( $t_{peak}$ )



Sufentanil : 5-6 min

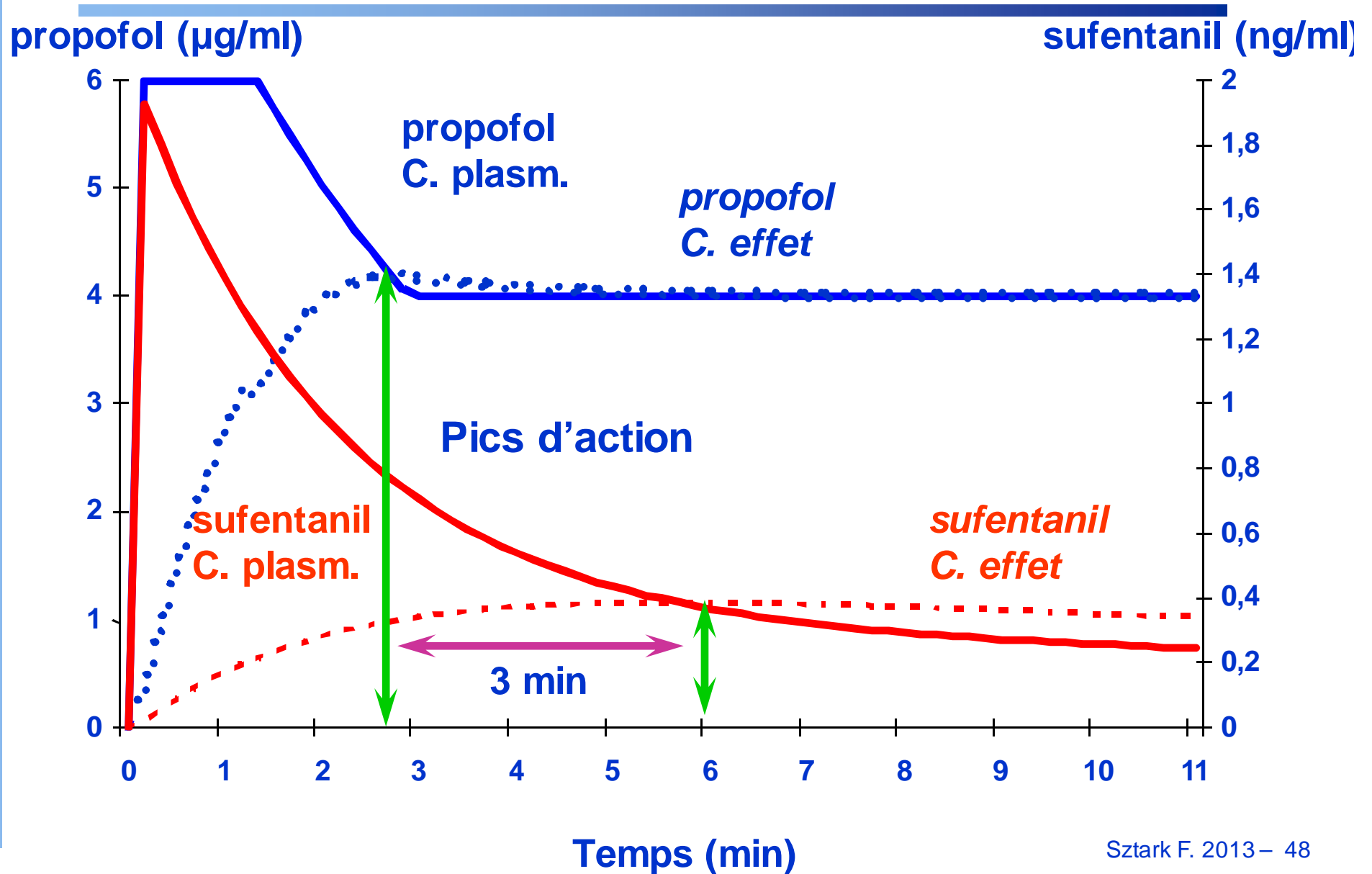


Rémifentanyl : 70-90 s



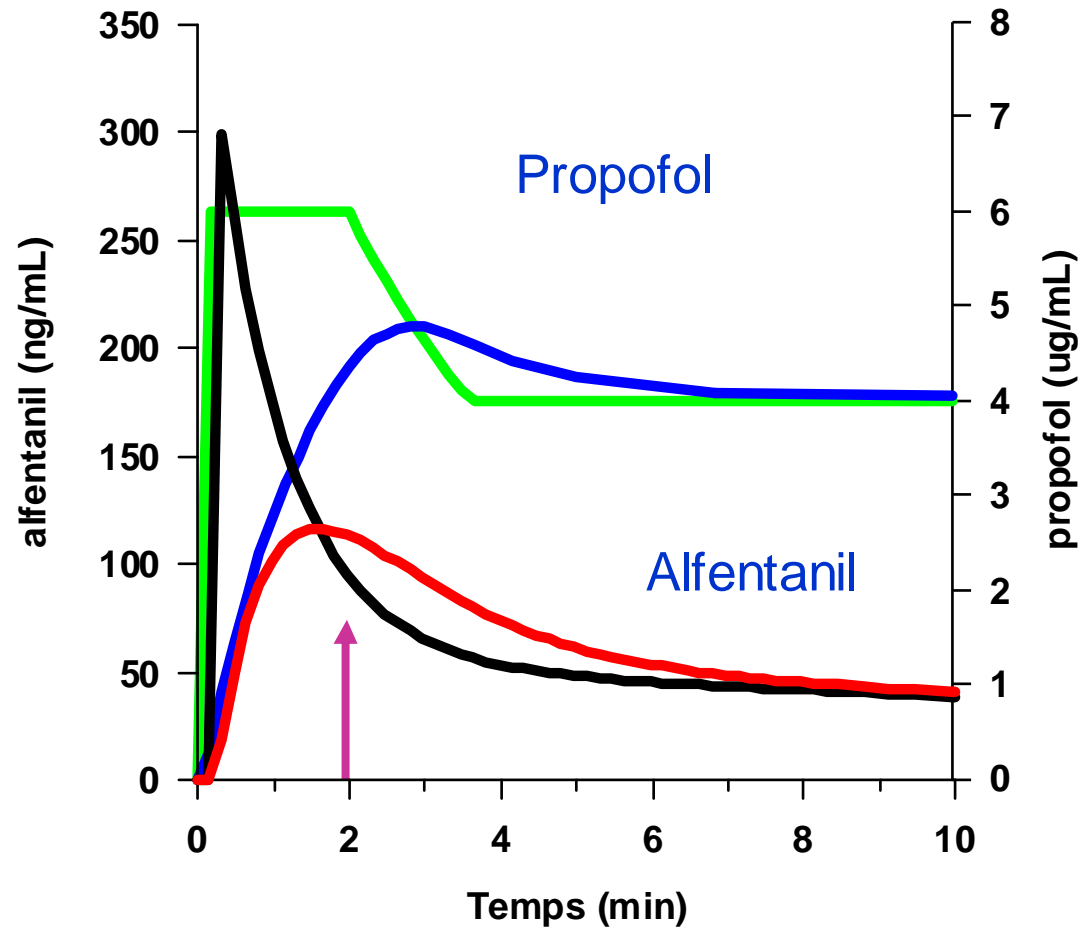
Propofol : 100-120 s

# Chronologie d'administration du sufentanil

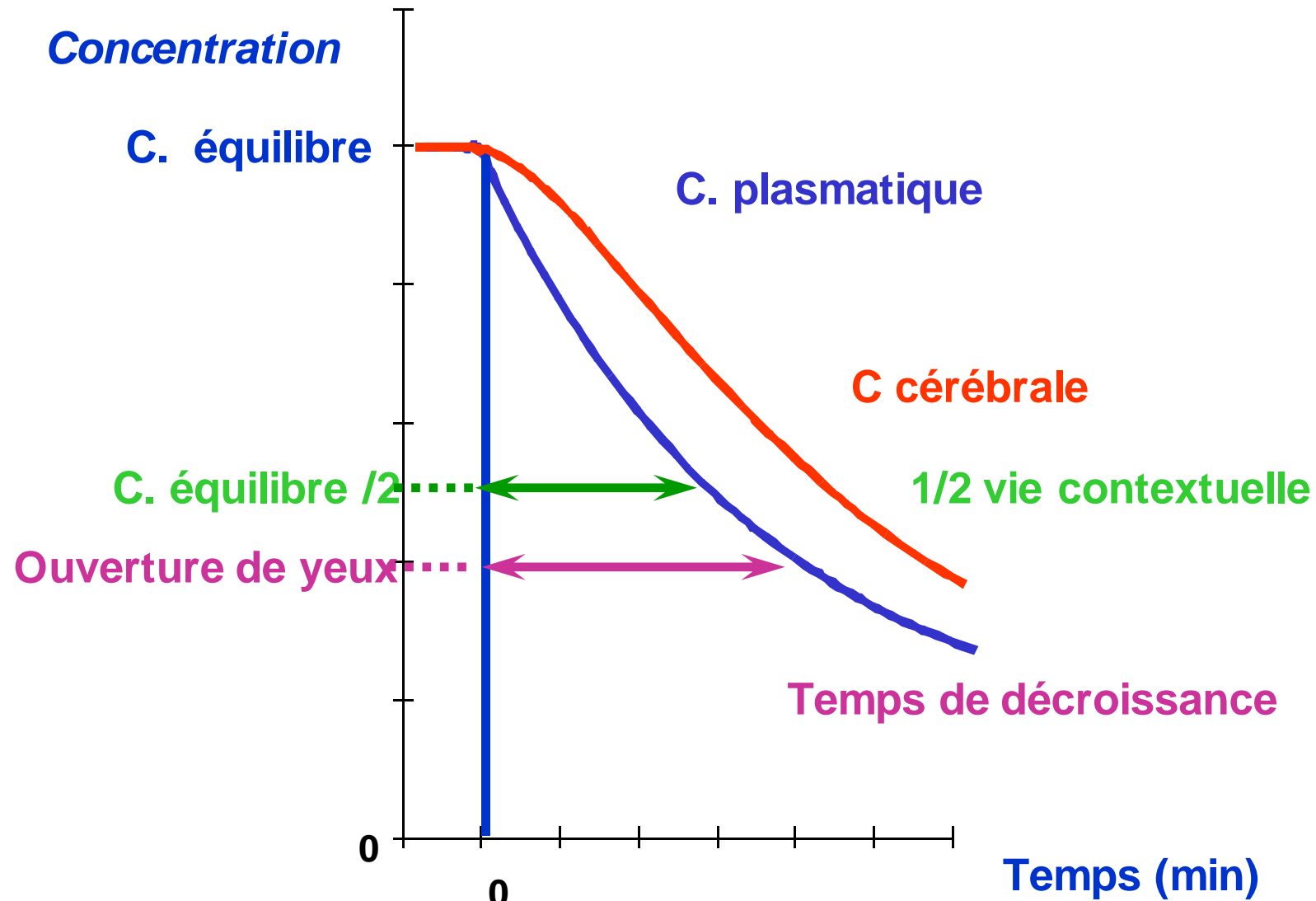




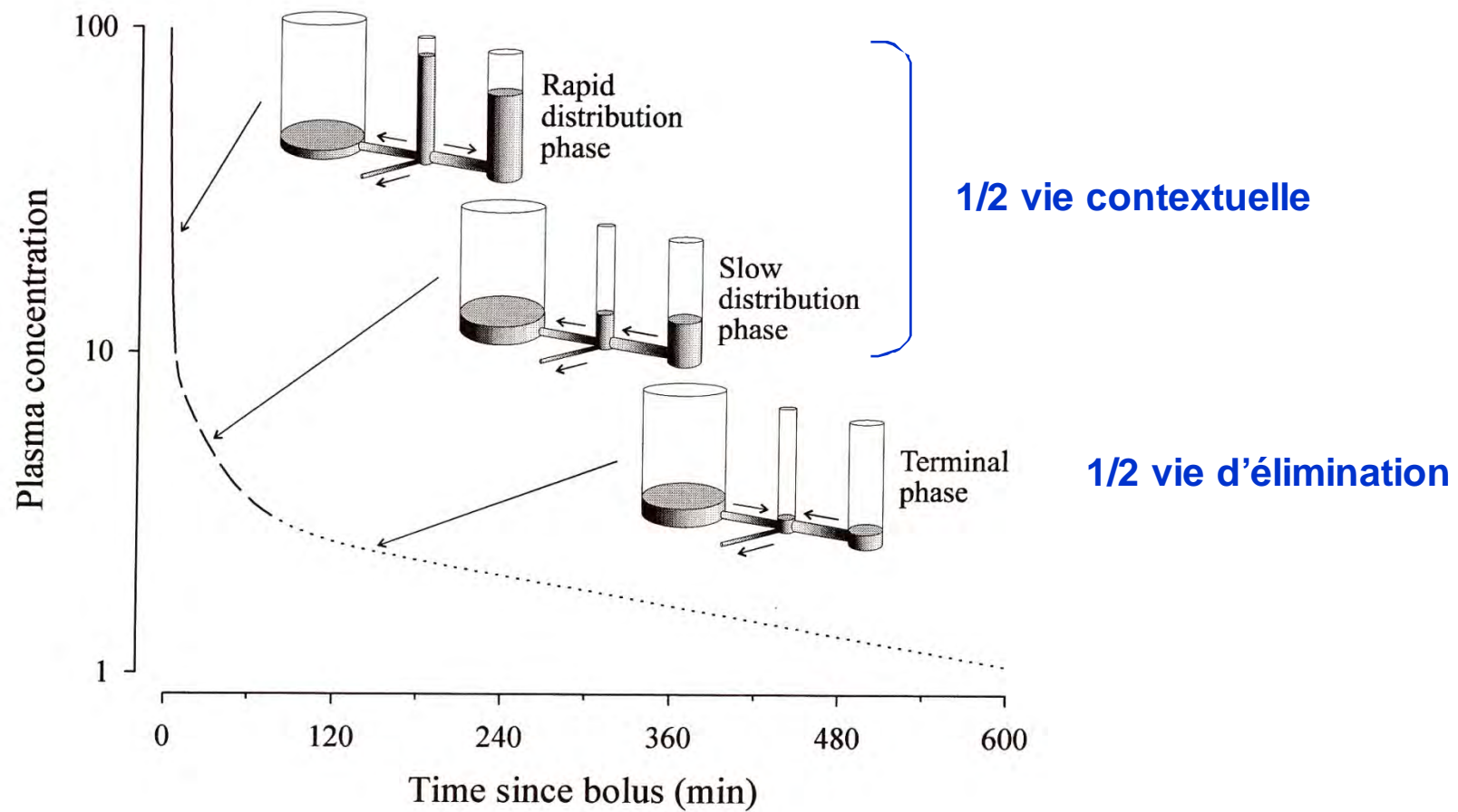
# Chronologie d'administration propofol / alfentanil



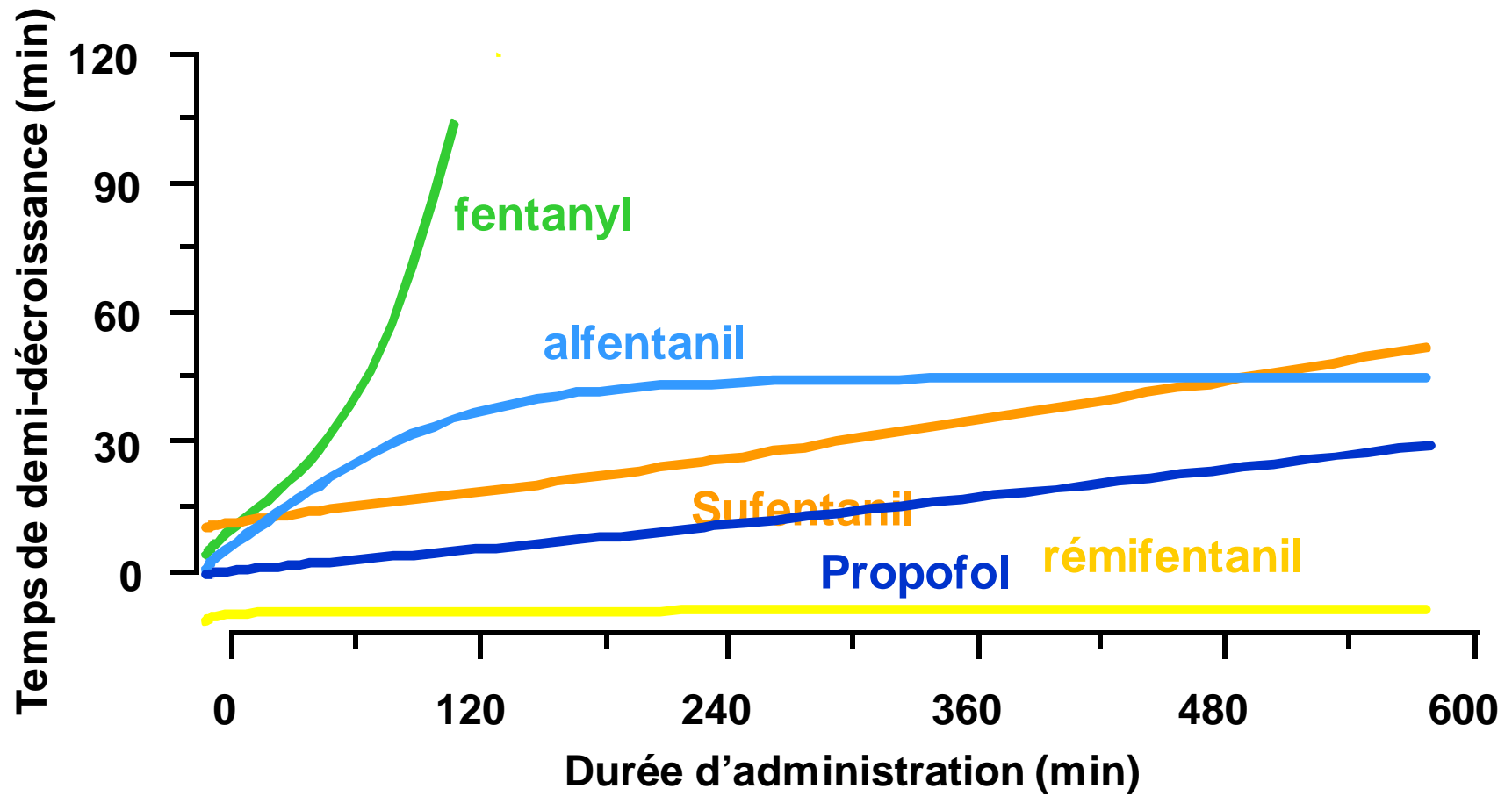
## 2. Temps de décroissance

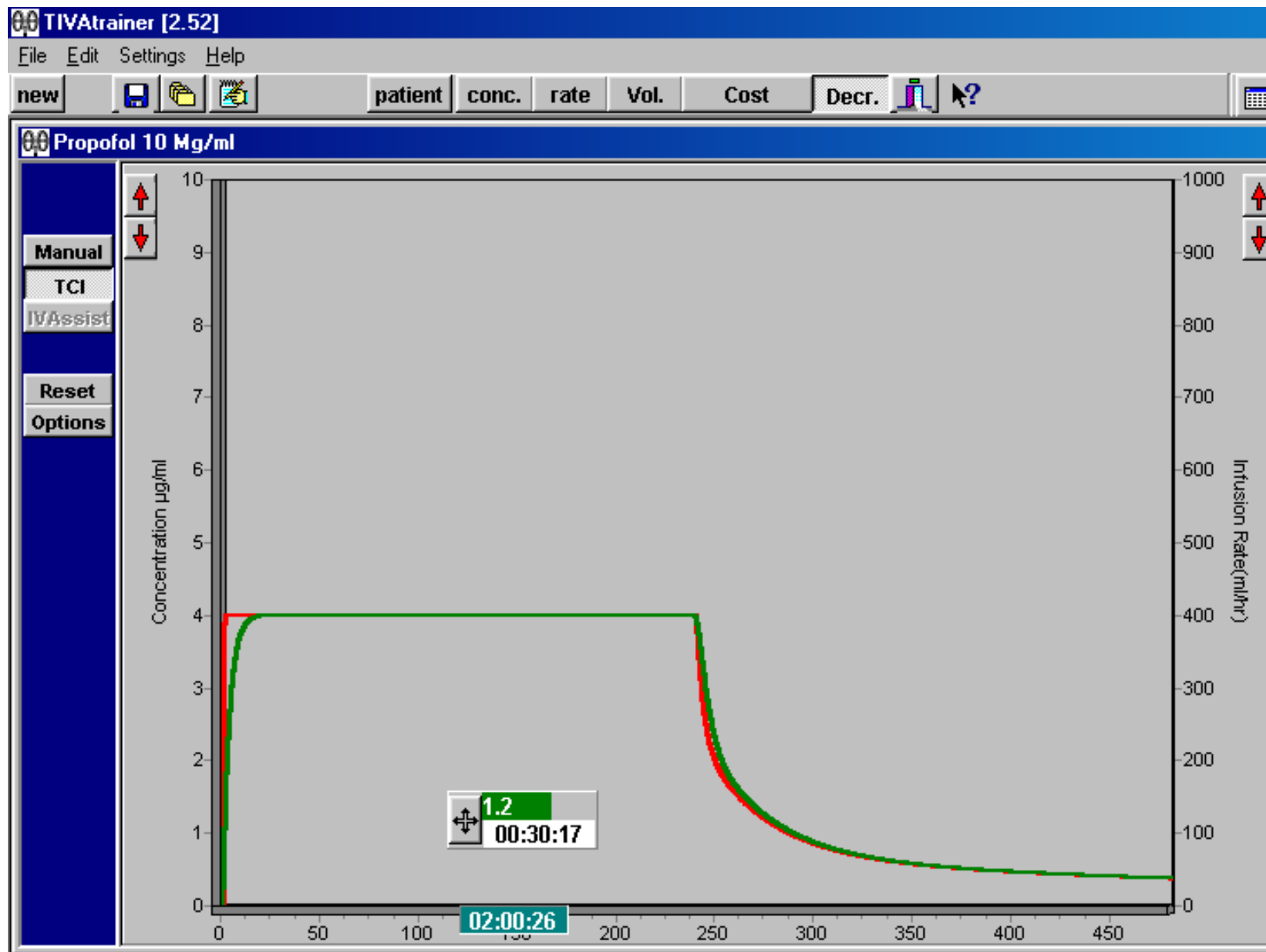


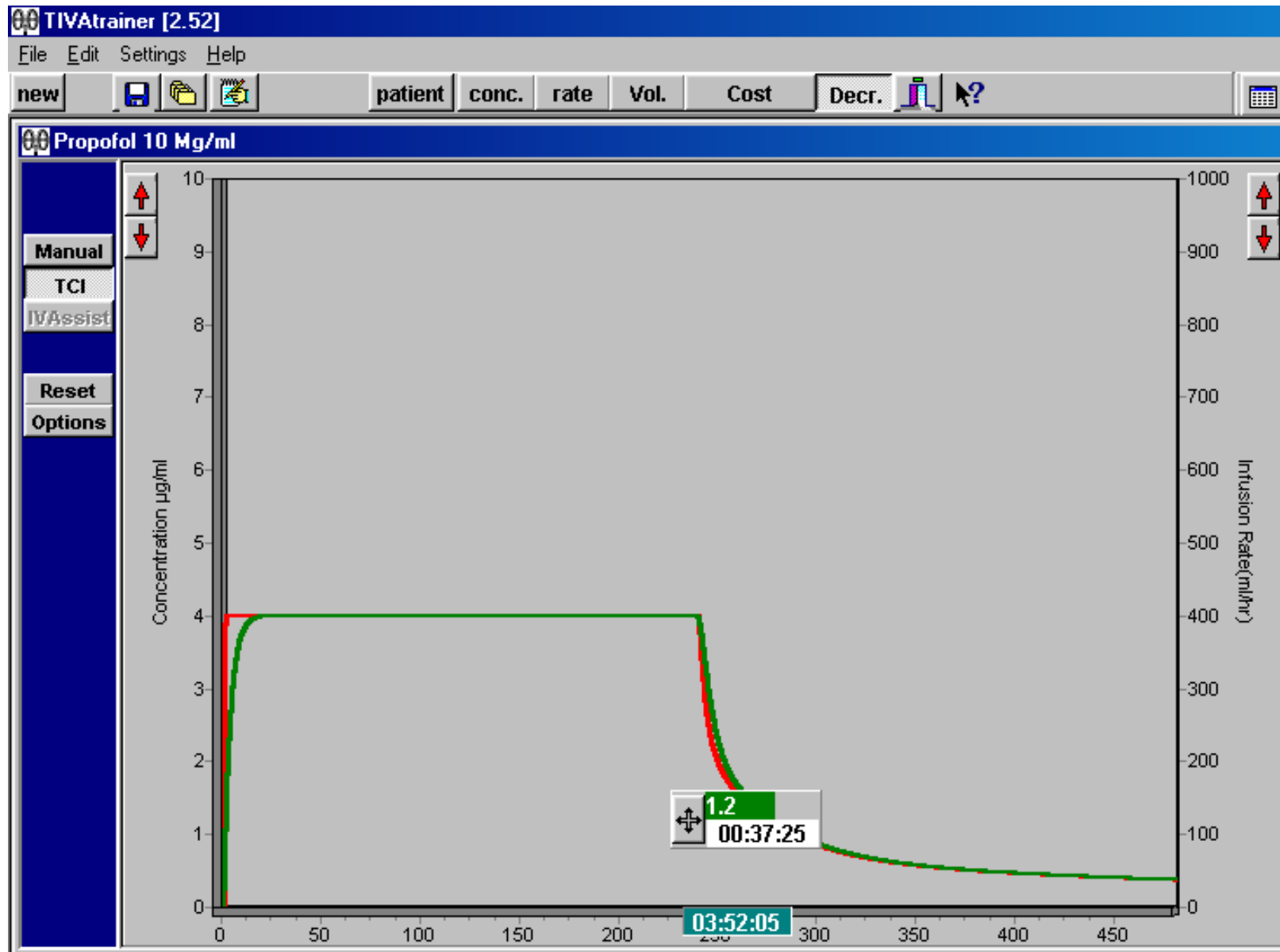
# Différentes demi-vies

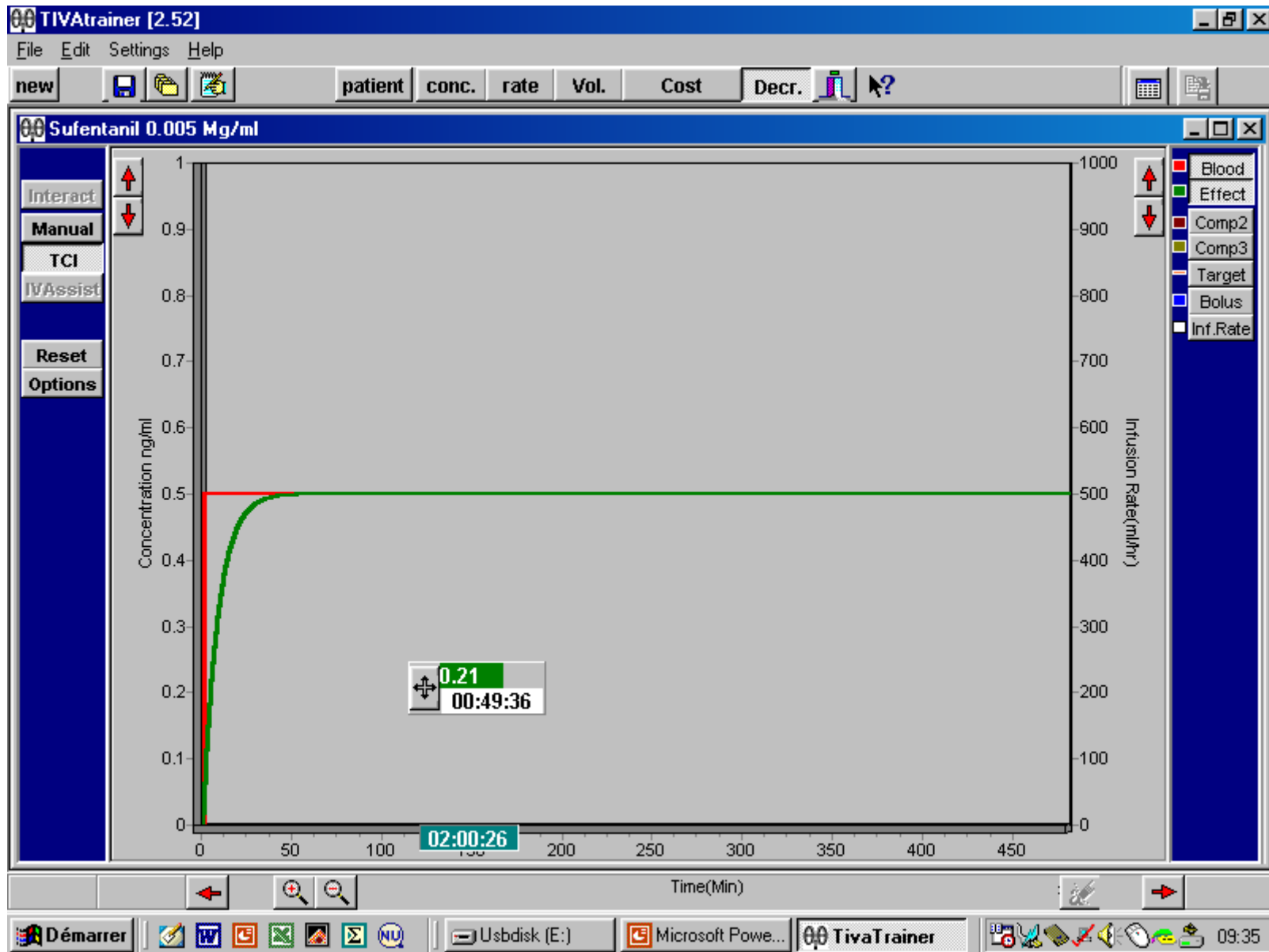


# Demi-vie contextuelle



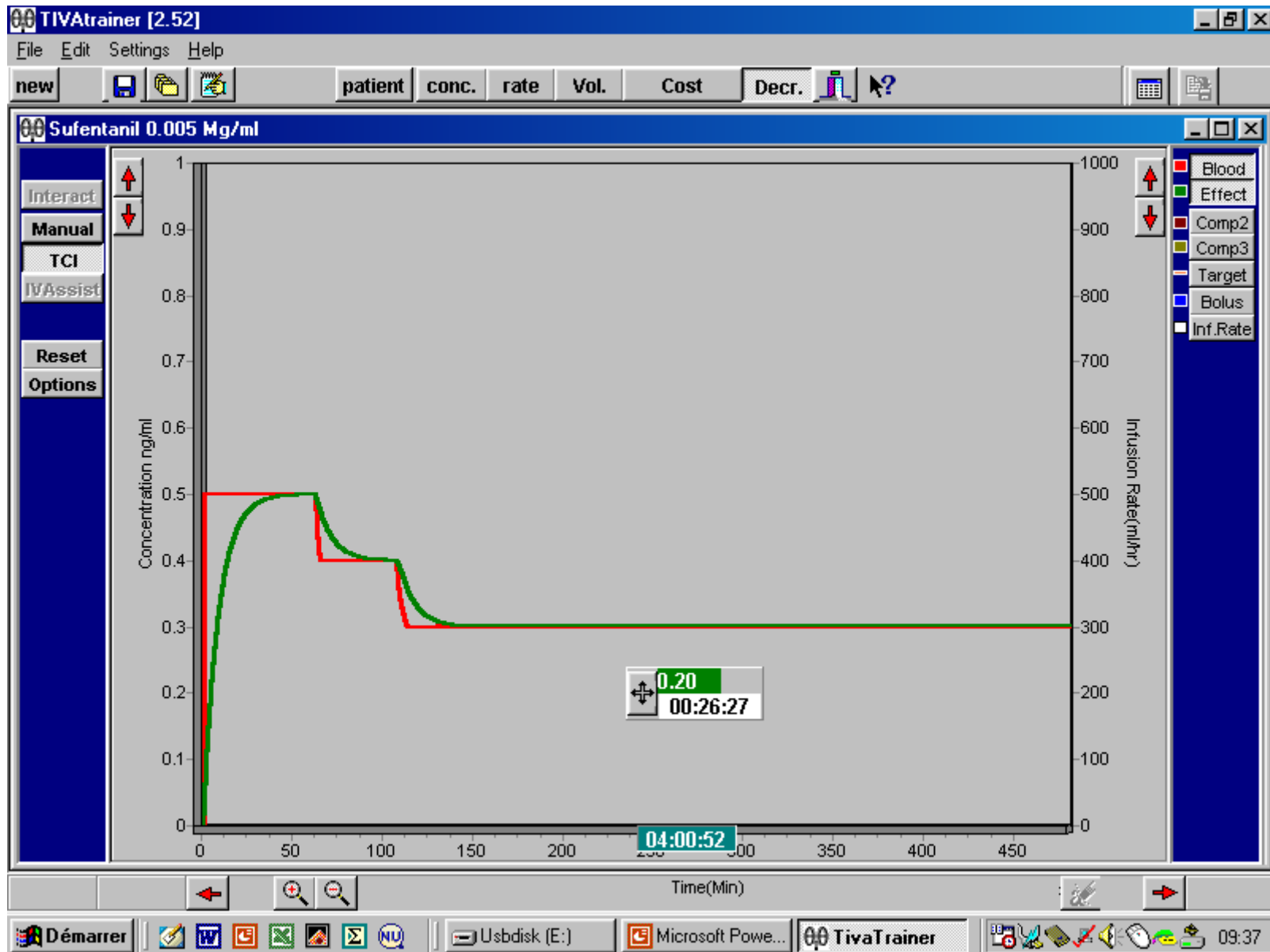






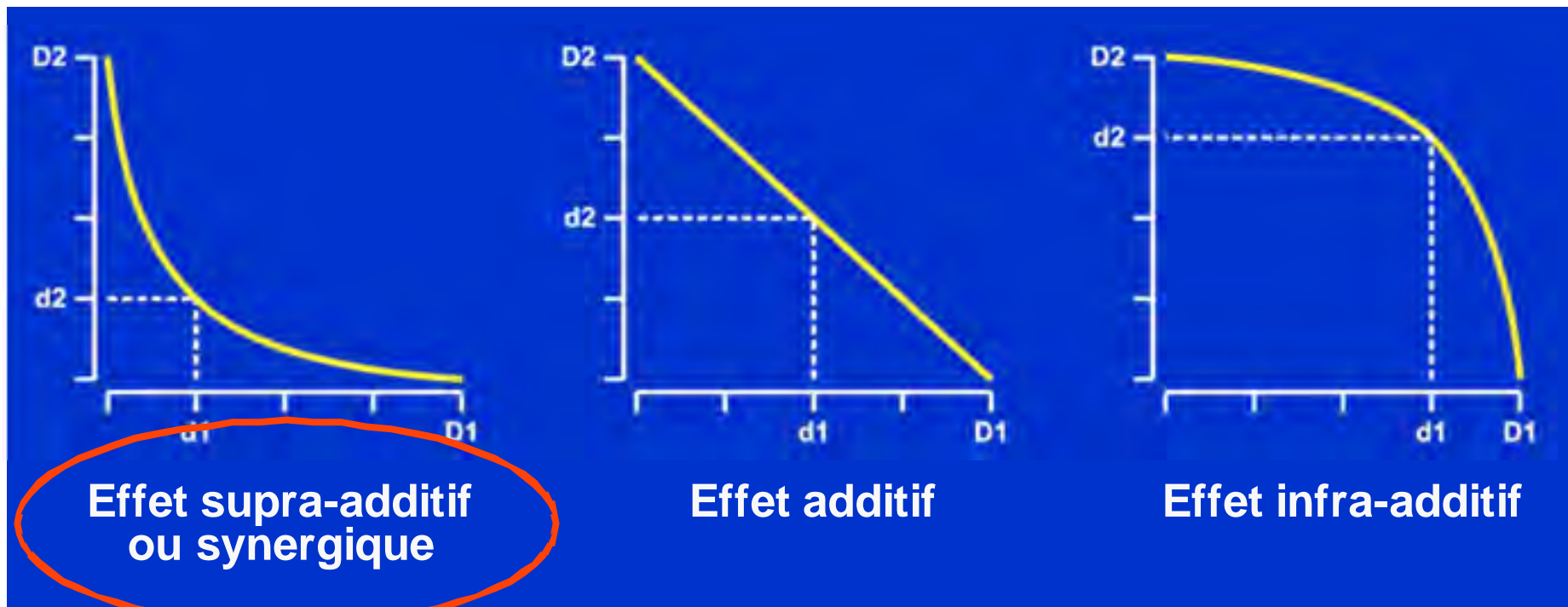




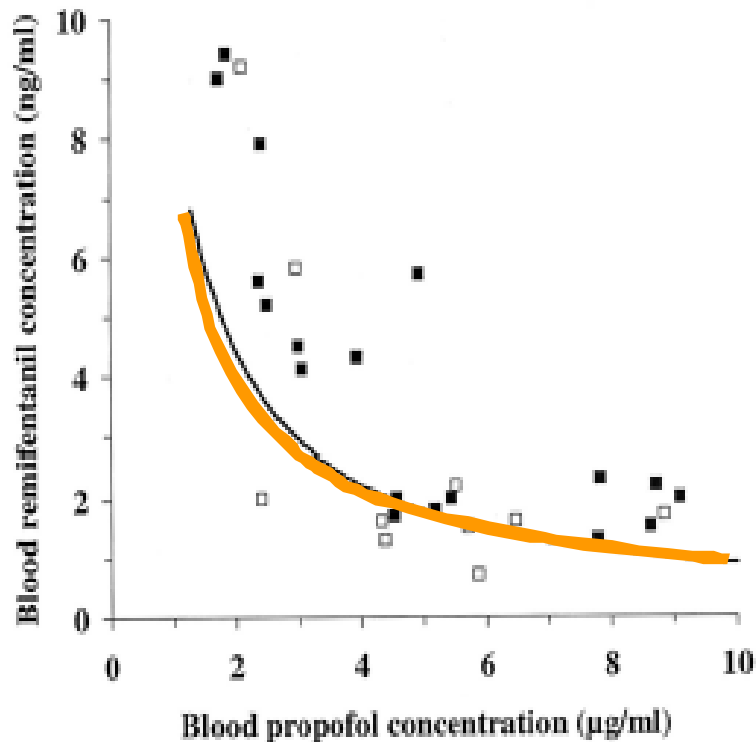


### 3. Interactions pharmacodynamiques - notion d'isobologramme -

Représentation graphique de la combinaison des concentrations de deux agents produisant un même effet (courbe iso-effet)

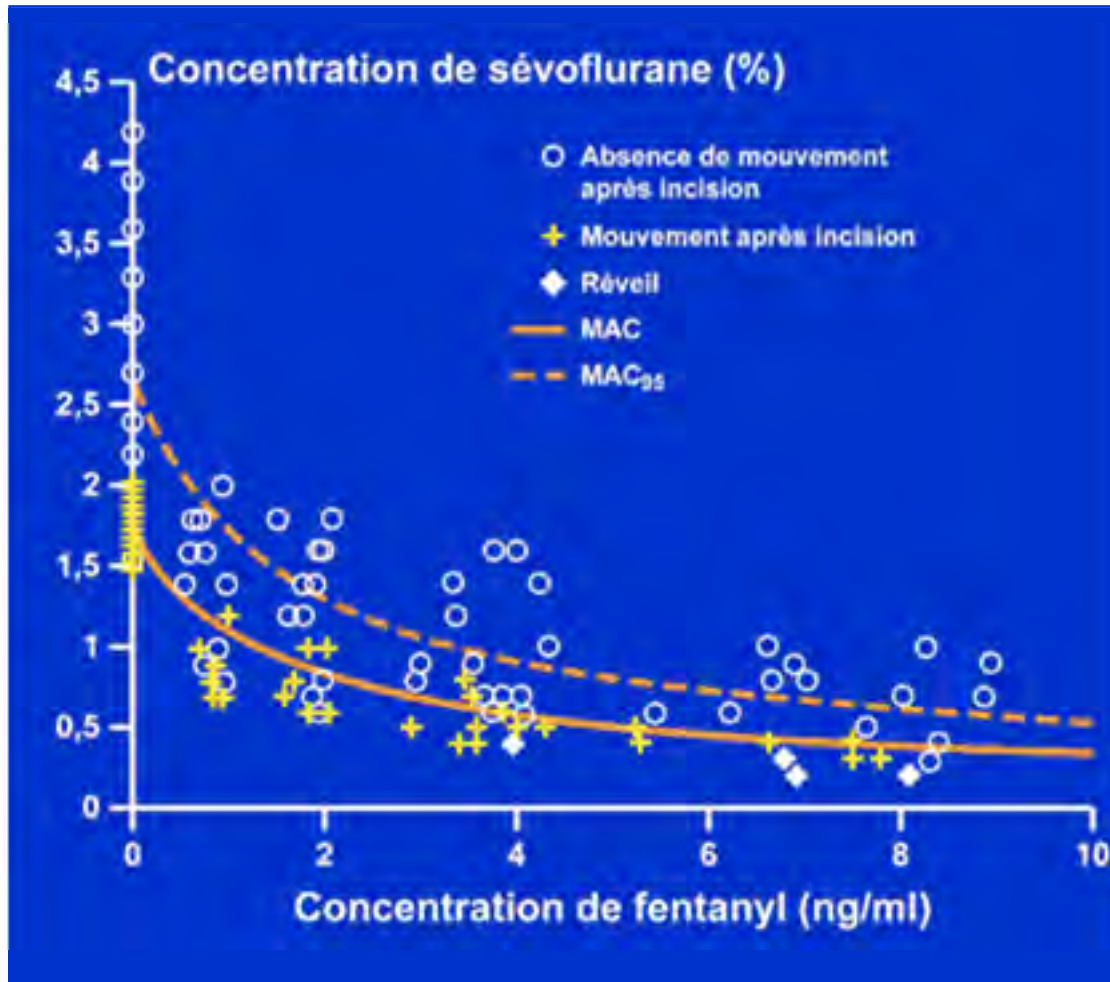


# 3. Interaction hypnotique/morphinique



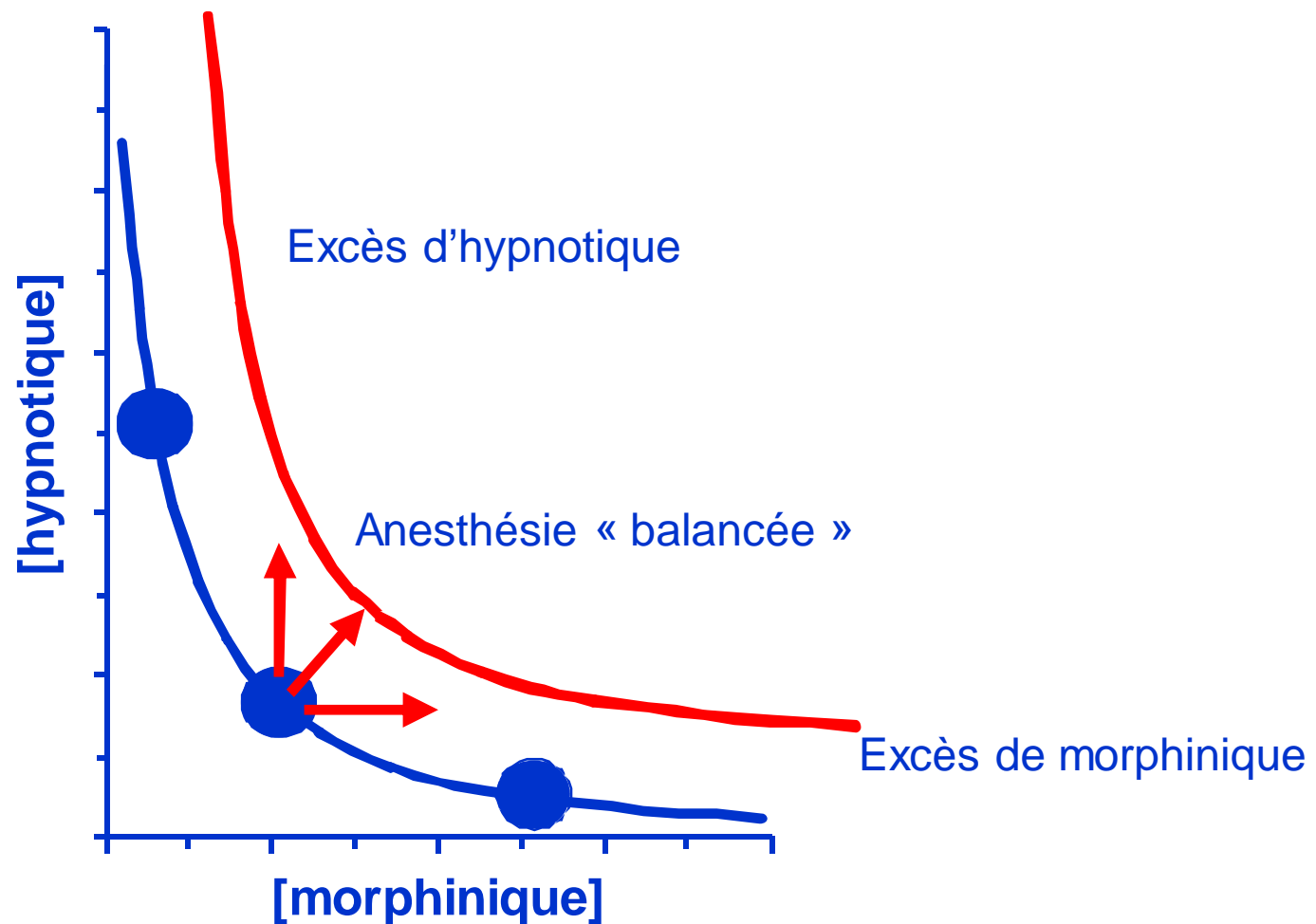
- Ex! Concentrations de remifentanil et de propofol pour la suppression de la réponse à l'intubation dans 50 % des cas
- Interaction de type synergique

# Réduction de la MAC du sévoflurane par le fentanyl

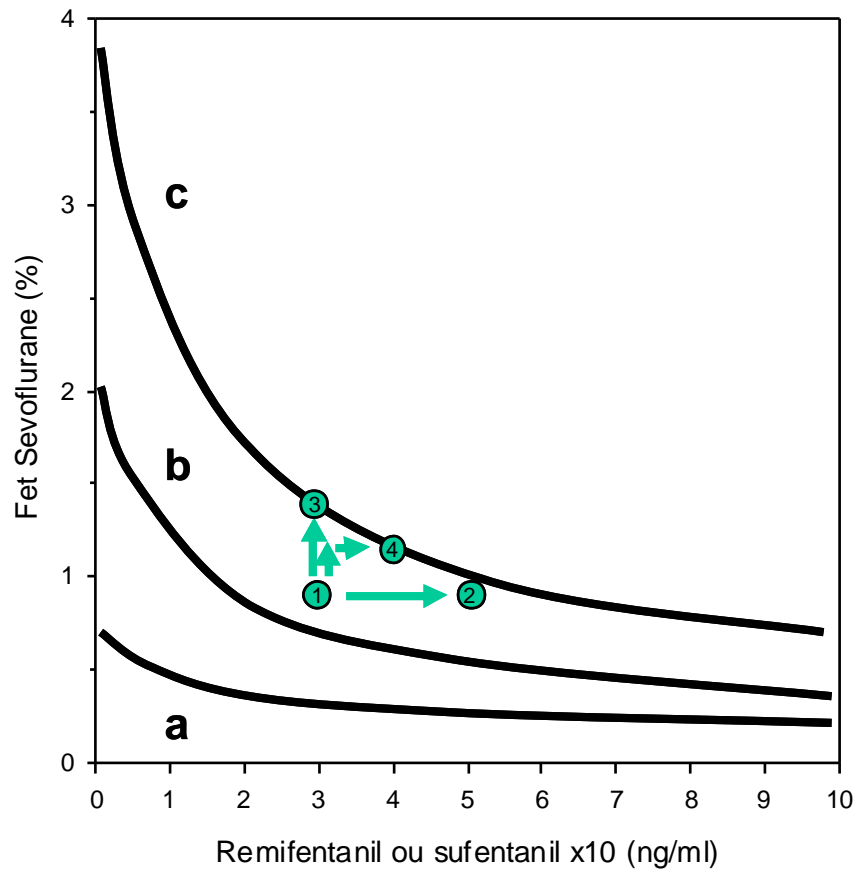


- Réduction de **61 %** de la MAC à 3 ng/ml de fentanyl

# Comment optimiser l'administration couplée hypnotique/morphinique ?



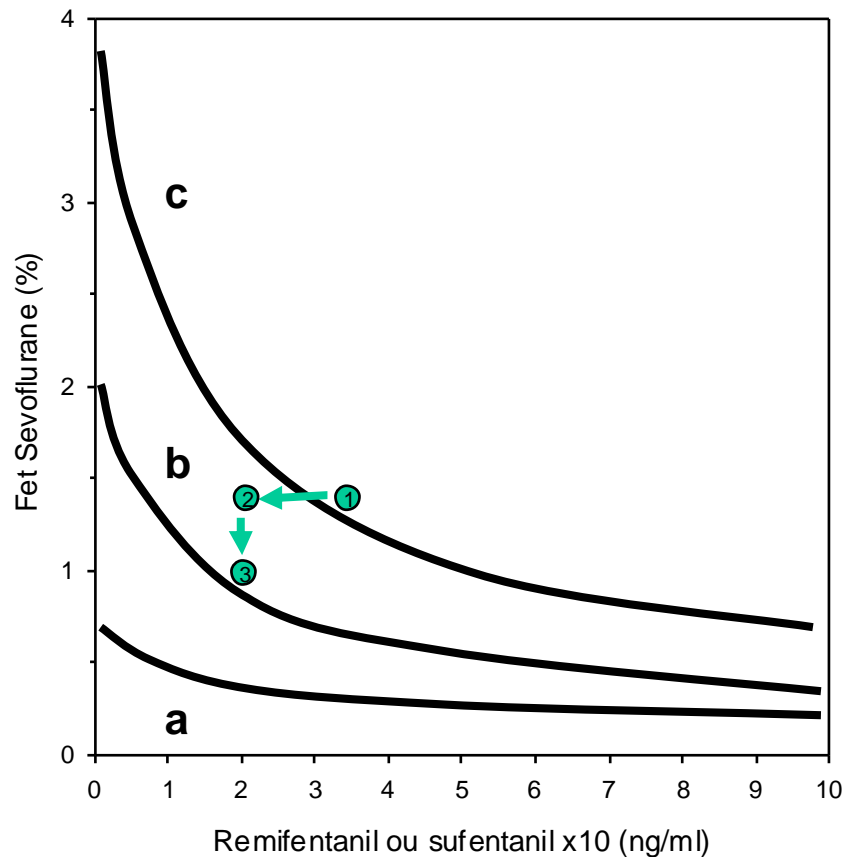
# Gestion des interactions : exemple 1



Le patient en (1) reçoit 1% de sévoflurane et 3 ng/ml de rémifentanil. Si niveau d'anesthésie insuffisant, plusieurs choix possibles pour l'approfondir en augmentant :

- soit la concentration de rémifentanil à 5 ng/ml (2)
- soit la Fet de sévoflurane à 1,4% (3)
- soit à la fois la Fet à 1,2% et le rémifentanil à 4 ng/ml (4)

# Gestion des interactions : exemple 2



Le patient en (1) reçoit 1,4% de sévoflurane et 0,35 ng/ml de sufentanil.

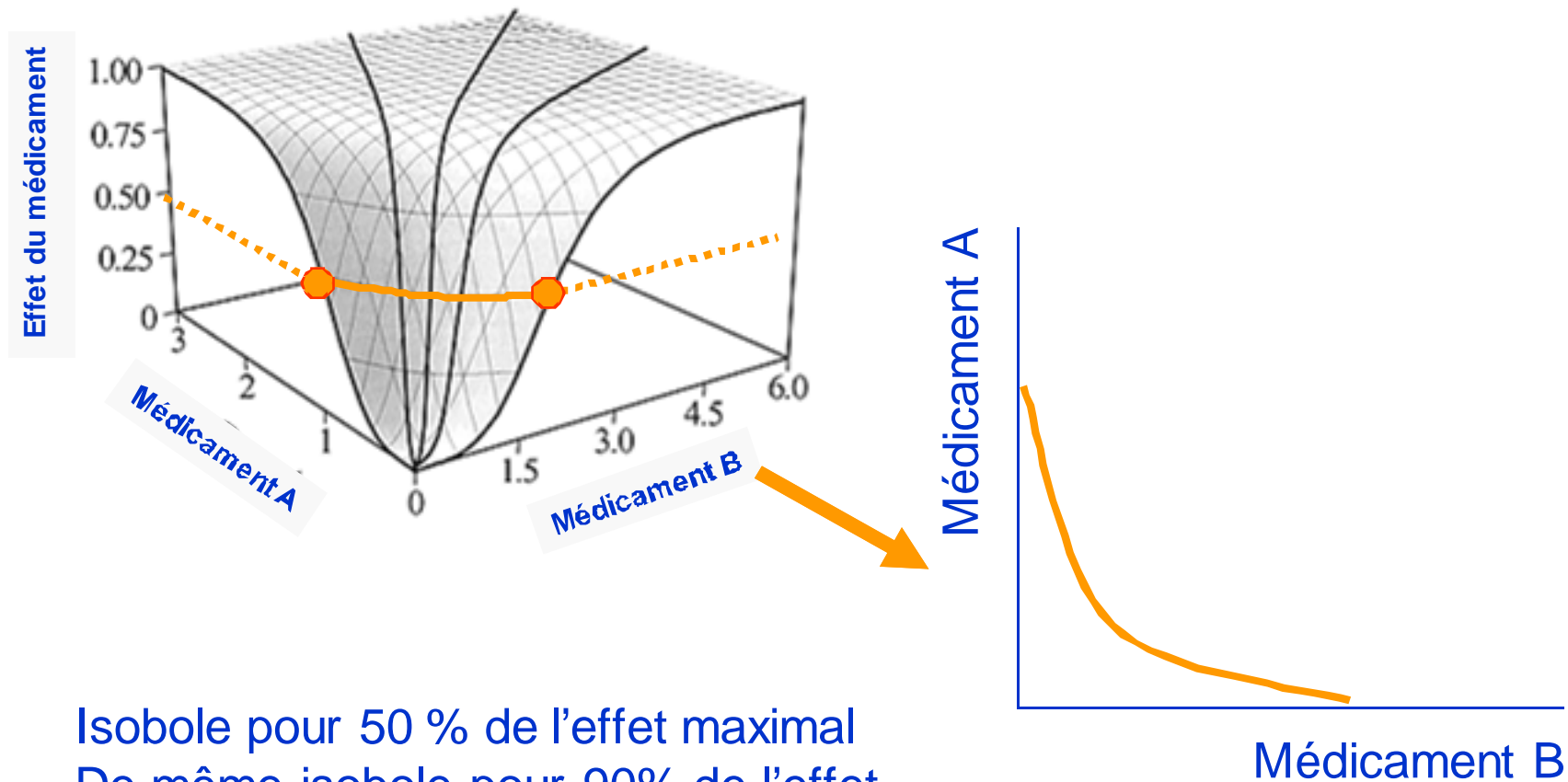
Si anesthésie trop profonde, allégement possible par exemple :

- en diminuant la concentration de sufentanil à 0,20 ng/ml (2)
- puis la Fet de sévoflurane à 1 % en fonction de la réponse obtenue (3)

# Modèle tridimensionnel

## *Response-surface modeling*

Permet de prédire les probabilités de réponse pour toutes les combinaisons



Isobole pour 50 % de l'effet maximal  
De même isobole pour 90% de l'effet ...



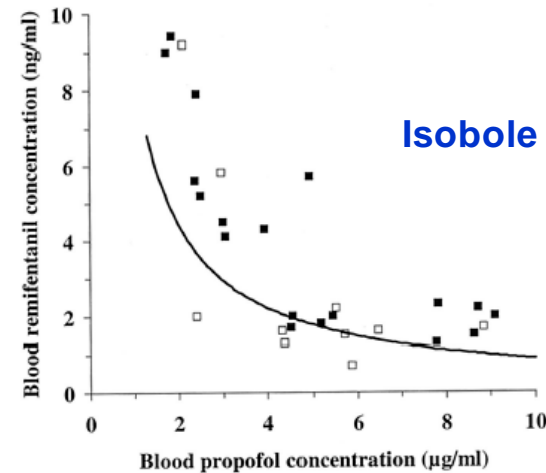
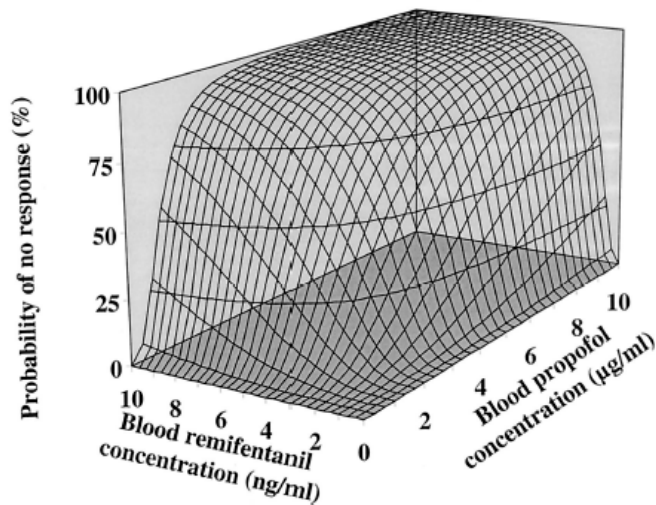
# Propofol Reduces Perioperative Remifentanil Requirements in a Synergistic Manner

## Response Surface Modeling of Perioperative Remifentanil-Propofol Interactions

Martijn J. Mertens, M.D., Ph.D.,\* Erik Olofsen, M.Sc.,† Frank H. M. Engbers, M.D.,\* Anton G. L. Burm, M.Sc., Ph.D.,‡ James G. Bovill, M.D., Ph.D., F.F.A.R.C.S.I.,§ Jaap Vuyk, M.D., Ph.D.\*

$$\pi = \frac{\left( \frac{C_{prop}}{C_{50,prop}} + \frac{C_{rem}}{C_{50,rem}} + \varepsilon \cdot \frac{C_{prop}}{C_{50,prop}} \cdot \frac{C_{rem}}{C_{50,rem}} \right)^\gamma}{1 + \left( \frac{C_{prop}}{C_{50,prop}} + \frac{C_{rem}}{C_{50,rem}} + \varepsilon \cdot \frac{C_{prop}}{C_{50,prop}} \cdot \frac{C_{rem}}{C_{50,rem}} \right)^\gamma}$$

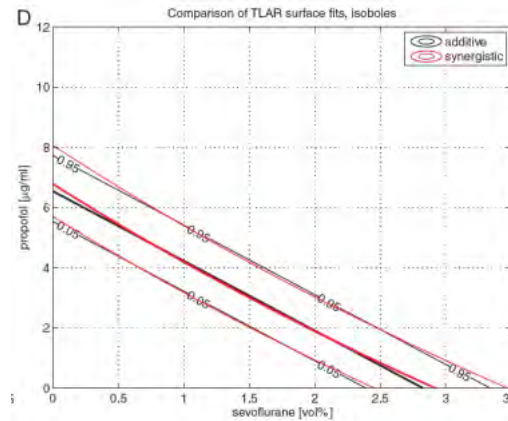
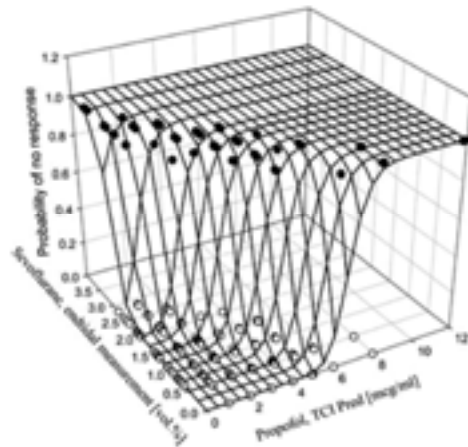
### Interaction synergique entre propofol et rémifentanil



# Response Surface Modeling of the Interaction between Propofol and Sevoflurane

Peter M. Schumacher, M.Sc., Ph.D.,\* Jan Dossche, M.D.,† Eric P. Mortier, M.D., D.Sc.,‡ Martin Luginbuehl, M.D., Ph.D.,§  
Thomas W. Bouillon, M.D.,|| Michel M. R. F. Struys, M.D., Ph.D.#

Response Surface for Probability of Tolerance of Laryngoscopy



**Interaction additive  
entre propofol et  
sévoflurane**

# Exemple : Anesthésie Propofol/Sufentanil en AIVOC

**NOM DU SERVICE**

Nouveau patient ?

PATIENT?

CODE PATIENT

NUMERO DE LIT

69 kg 72 1.72 m S: 1.814 m<sup>2</sup> BMI: 23.3

CREATION le 06/09/2005 15h17

06 / 09 / 2005 15 h 26

OUI efface l'historique du 5eme patient

69 kg 72 1.72 m

**SELECTIONNEZ LE MODULE**

**PROPOFOL**

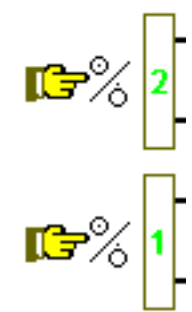
Concentration **10.0 mg/ml**

Modèle **Schnider**

Mode **TCI Effet**

Débit maximum **1200 ml/h**

Concentration Plasma Maximale **30.0 µg/ml**



69 kg 72 1.72 m

**SELECTIONNEZ LE MODULE**

**SUFENTANIL**

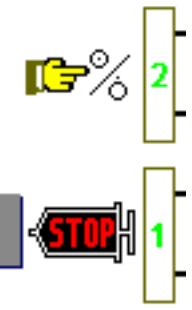
Concentration **5.00 µg/ml**

Modèle **Gepts**

Mode **TCI Effet**

Débit maximum **1200 ml/h**

Concentration Plasma Maximale **3.00 ng/ml**



PROPOFOL 10.0 mg/ml

# Quelles concentrations cibles ?

---

Propofol µg/ml :            Induction (4-6 ou titration),  
Entretien (3-6), Réveil < 2

remifentanil ng/ml

sufentanil ng/ml

0,6-1,5

Ventilation spontanée

0,06-0.15

4-6

Induction-intubation

0,4-0,6

2-6

Entretien en chirurgie non cardiaque

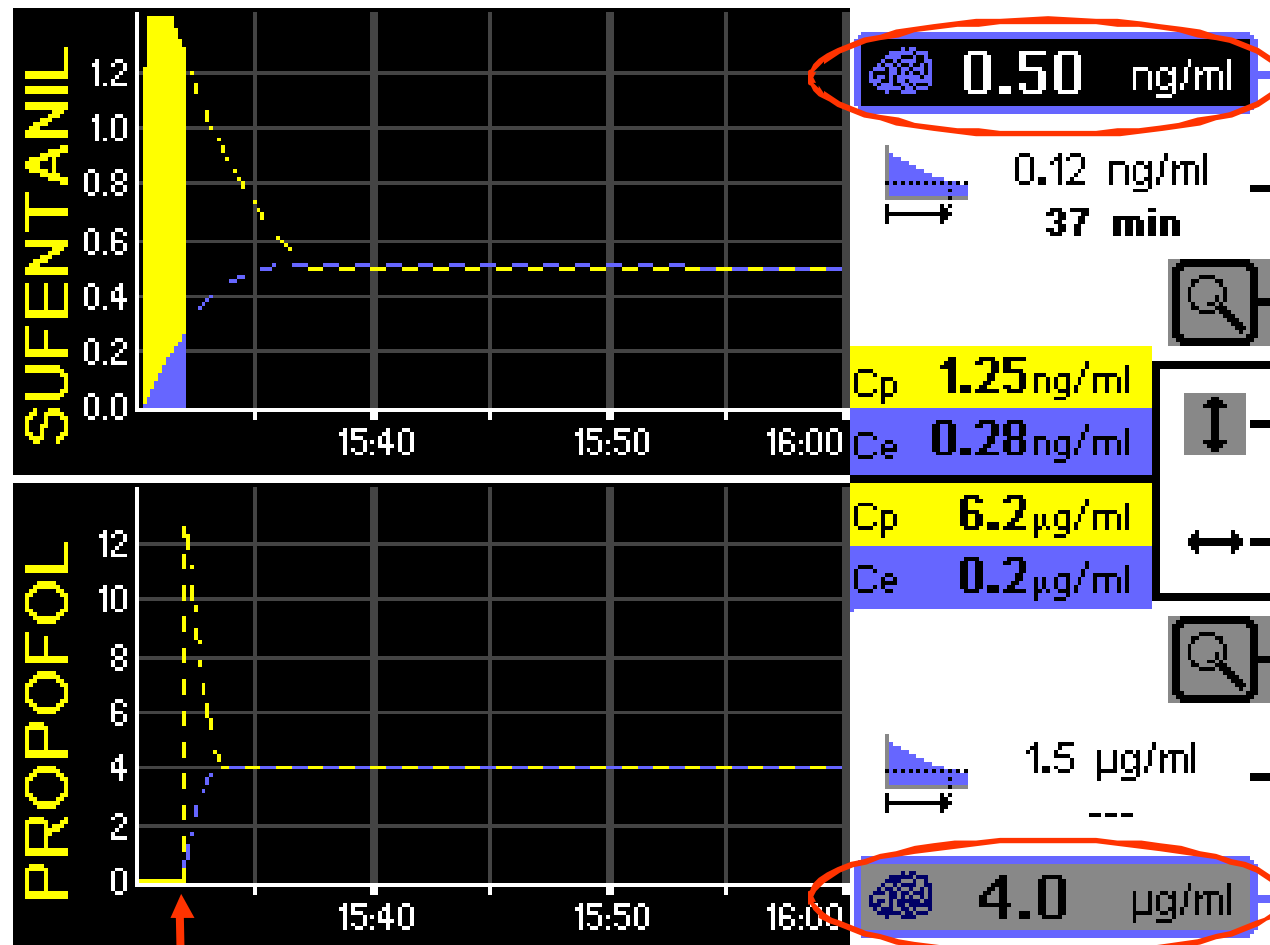
0,2-0,6

5-15

Chirurgie cardiaque

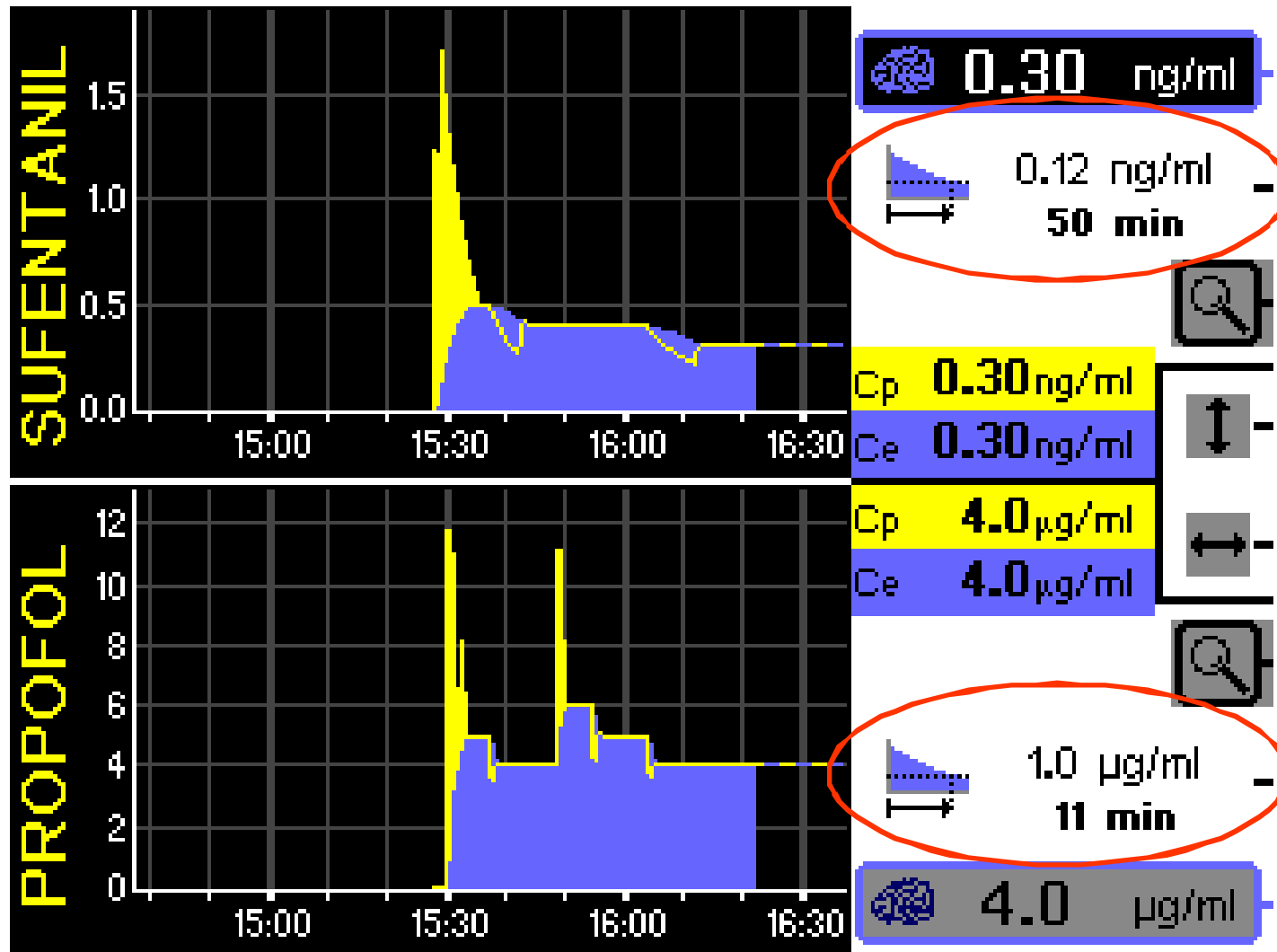
0,5-1,5

# Concentrations cibles et Séquence d'induction – Ex : propofol/sufentanil

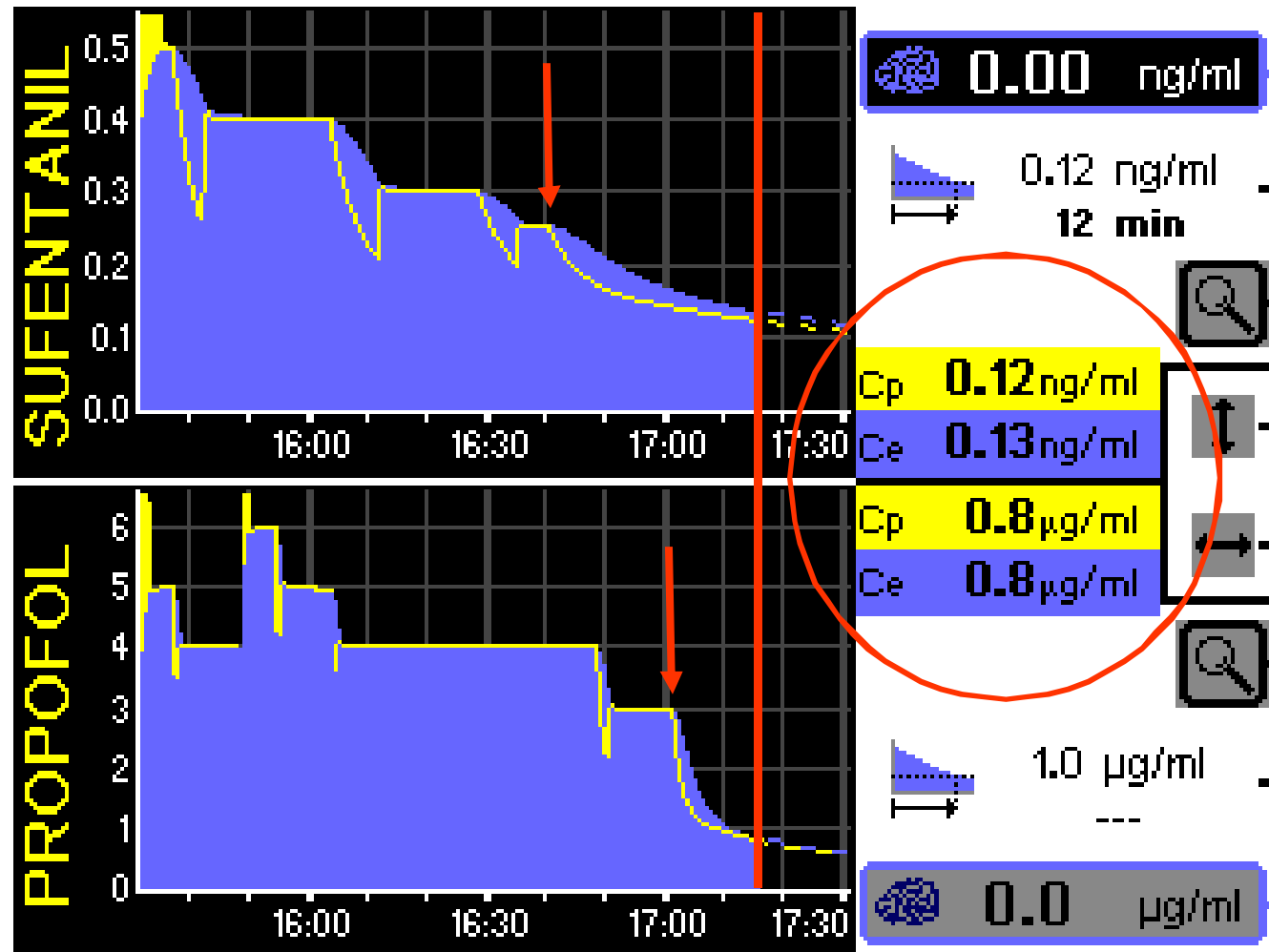


2. Propofol  
1. Sufentanil

# Entretien : Adaptation et Anticipation du réveil



# Réveil

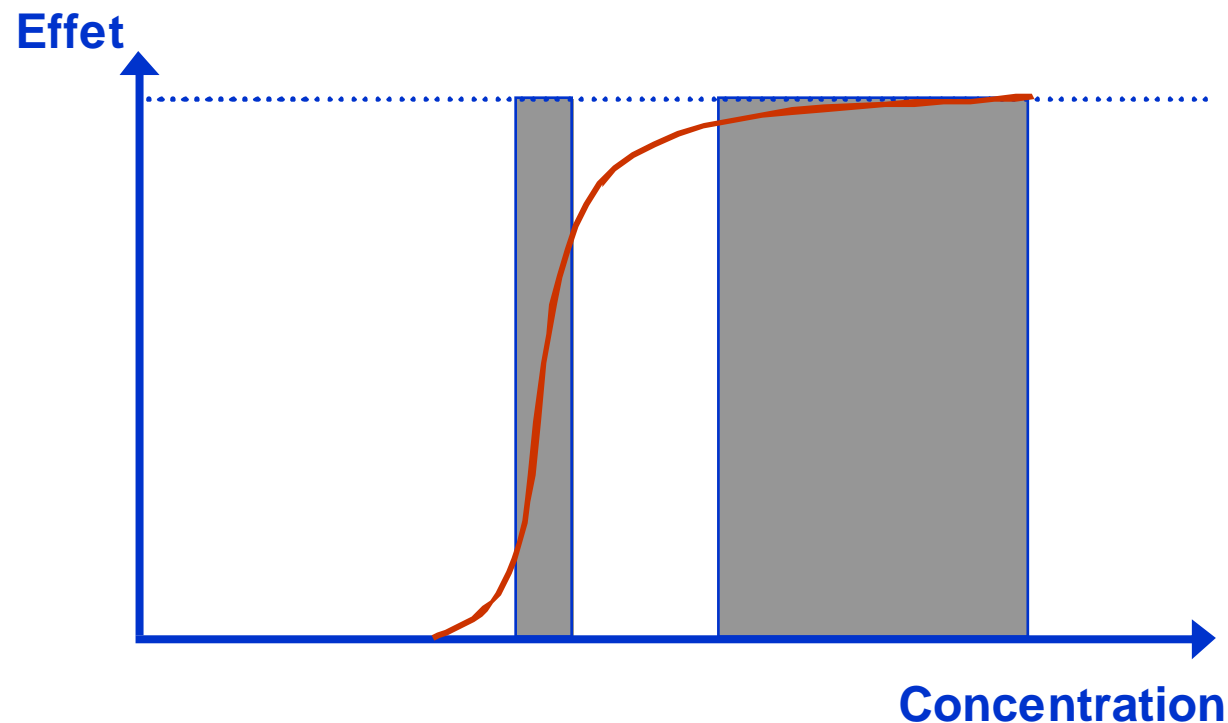


# Bénéfices cliniques de l'AIVOC

---

- Chaque fois qu'un effet pharmacodynamique précis est recherché

- Titration





# Bénéfices cliniques de l'AIVOC

---

## Indications liées au terrain

- Sujet âgé, fragile
- Stabilité hémodynamique

## Indications liées aux contraintes chirurgicales ou anesthésiques

- Maintien d'une ventilation spontanée (ID, endoscopies, ...)
- Réveil rapide et sûr
- Sédation peropératoire

# Target-Controlled Versus Manually-Controlled Infusion of Propofol for Direct Laryngoscopy and Bronchoscopy

Sylvie Passot, MD\*, Frédérique Servin, MD†, René Allary, MD\*, Jean Pascal, MD\*, Jean-Michel Prades, MD, PhD‡, Christian Auboyer, MD\*, and Serge Molliex, MD, PhD\*

	AIVOC	Ad. manuelle	<i>P</i>
N =	27	27	
Dose Propofol (mg/kg)	391 ± 165	385 ± 186	NS
Mouv <sup>ts</sup> Laryngoscopie (Nb)	4	12	< 0.05
Ouverture Yeux (min)	4.6 ± 2.0	10.8 ± 7.3	< 0.05
DmaxPAM + (%)	6.8 ± 1.4	19.0 ± 2.5	< 0.05
DmaxPAM - (%)	8.9 ± 1.2	20.9 ± 1.7	< 0.05
Apnée (Nb)	4	23	< 0.05
PaCO <sub>2</sub> à la fin	50 ± 7	58 ± 9	< 0.05

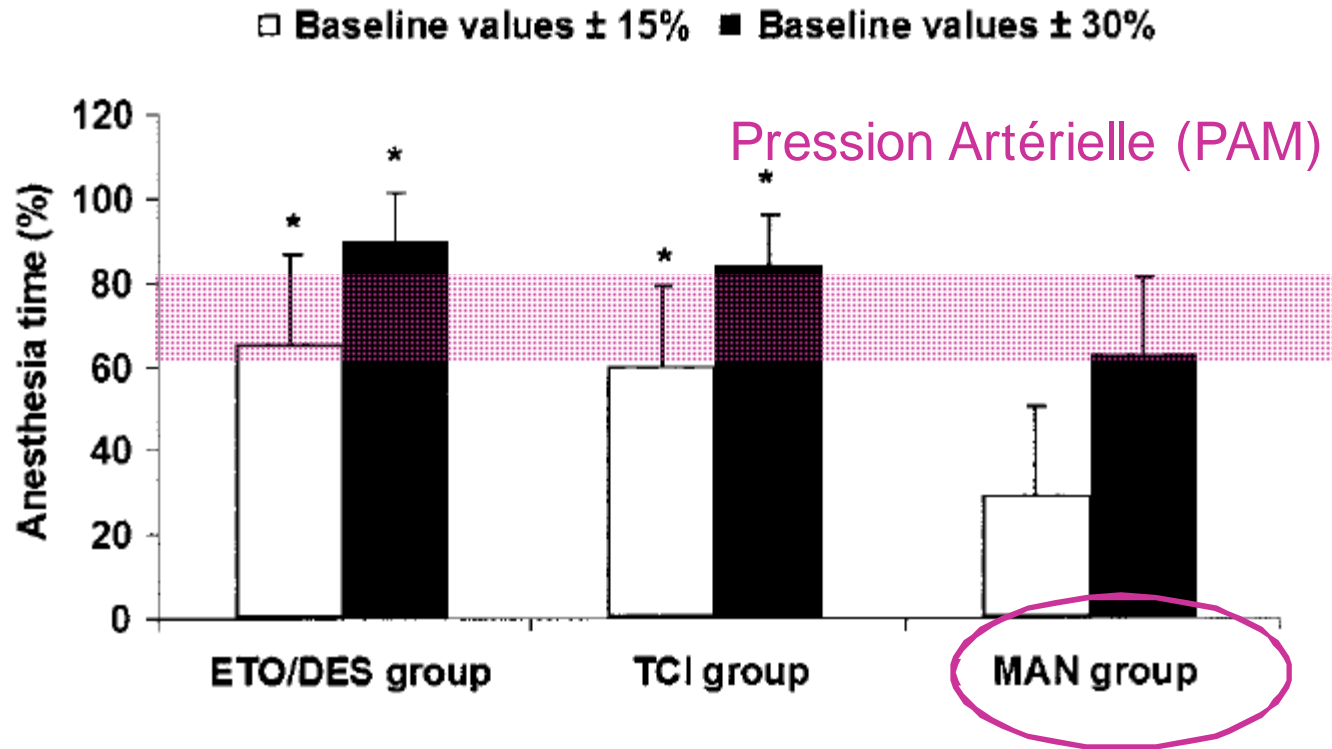
## **A comparison of target- and manually controlled infusion propofol and etomidate/desflurane anesthesia in elderly patients undergoing hip fracture surgery**

---

- 52 patients > 80 ans, fracture de hanche
- Randomisés en 3 groupes
  - Etomidate / desflurane + Alfentanil
  - Propofol AIVOC Cp = 1 µg/ml paliers de 0,5 + Alfentanil
  - Propofol manuel 1mg/kg puis bolus de 10 mg + Alfentanil

# A Comparison of Target- and Manually Controlled Infusion Propofol and Etomidate/Desflurane Anesthesia in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery

Sylvie Passot, MD, Frédérique Servin, MD\*, Jean Pascal, MD, Françoise Charret, MD, Christian Auboyer, MD, and Serge Molliex, MD, PhD



# Target-Controlled Infusion for Remifentanil in Vascular Patients Improves Hemodynamics and Decreases Remifentanil Requirement

	MAN	TCI	<i>P</i> value
N =	23	23	
Propofol TCI (mg)	637 ± 196	665 ± 275	0.34
Remifentanil (µg)	1390 ± 555	700 ± 290	<0.001
Hypotension peropératoire	16	6	< 0.001
Hypertension, tachyc. post op	16	10	<0.04

# Application à la sédation (SIVOC)

---

- Sédation pour des actes chirurgicaux ou diagnostiques
- *Sédation en réanimation*

# Techniques d'administration

## ➤ Modes traditionnels

- ◆ Bolus itératifs
- ◆ Perfusion continue à débit variable

Inconvénients

Variabilité pharmacodynamique  
Fenêtre thérapeutique étroite  
(propofol : 0,5- 1,5 µg/ml)

→ Sédation à objectif de concentration

# SIVOC avec le Diprifusor®

- 60 patients, 18-65 ans
- Chir. orthopédique sous ALR
- Diprifusor® : Cc initiale à 0,4 µg/ml, incréments de 0,2 µg/ml

Niveau de Sédation	Cc propofol [IC95%]
OAA/S 4	1,3 µg/ml [1,2-1,4]
OAA/S 3	1,7 µg/ml [1,6-1,8]

- → Adaptation rapide et précise de la sédation

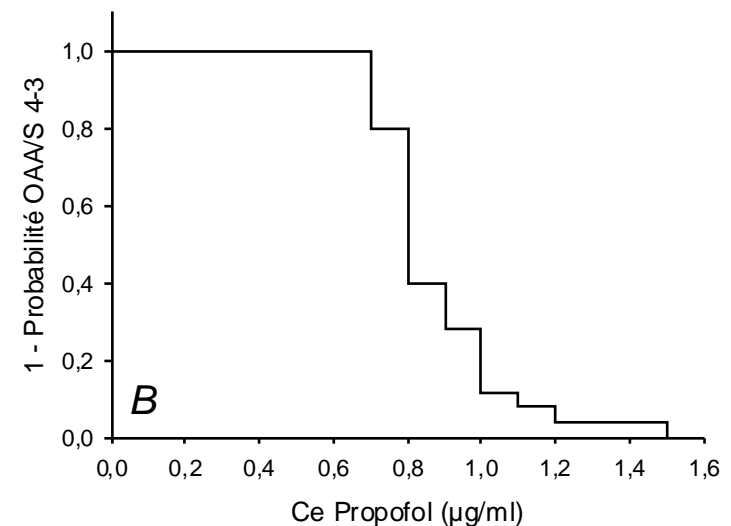


# SIVOC avec le Diprifusor®

Quinart et al. Ann Fr Anesth Réanim 2004; 23: 675-80

- 50 patientes ( $62 \pm 12$  ans) bénéficiant de la pose de bandelettes sous-urétrales (TVT) sous anesthésie locale pour incontinence urinaire
- Score OAA/S à 4 ou 3 :
  - Ce propofol :  $1,0 \pm 0,2$   $\mu\text{g/ml}$
  - Temps passé : 87 %

Probabilité d'installation  
de la sédation

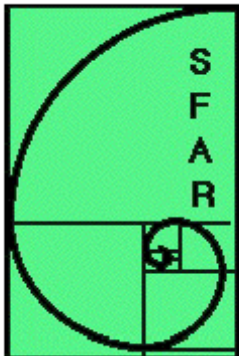


# Sédation pour intubation sous fibroscopie

---

- L'anesthésie à objectif de concentration (AIVOC) est particulièrement adaptée à cette situation (*grade C*)

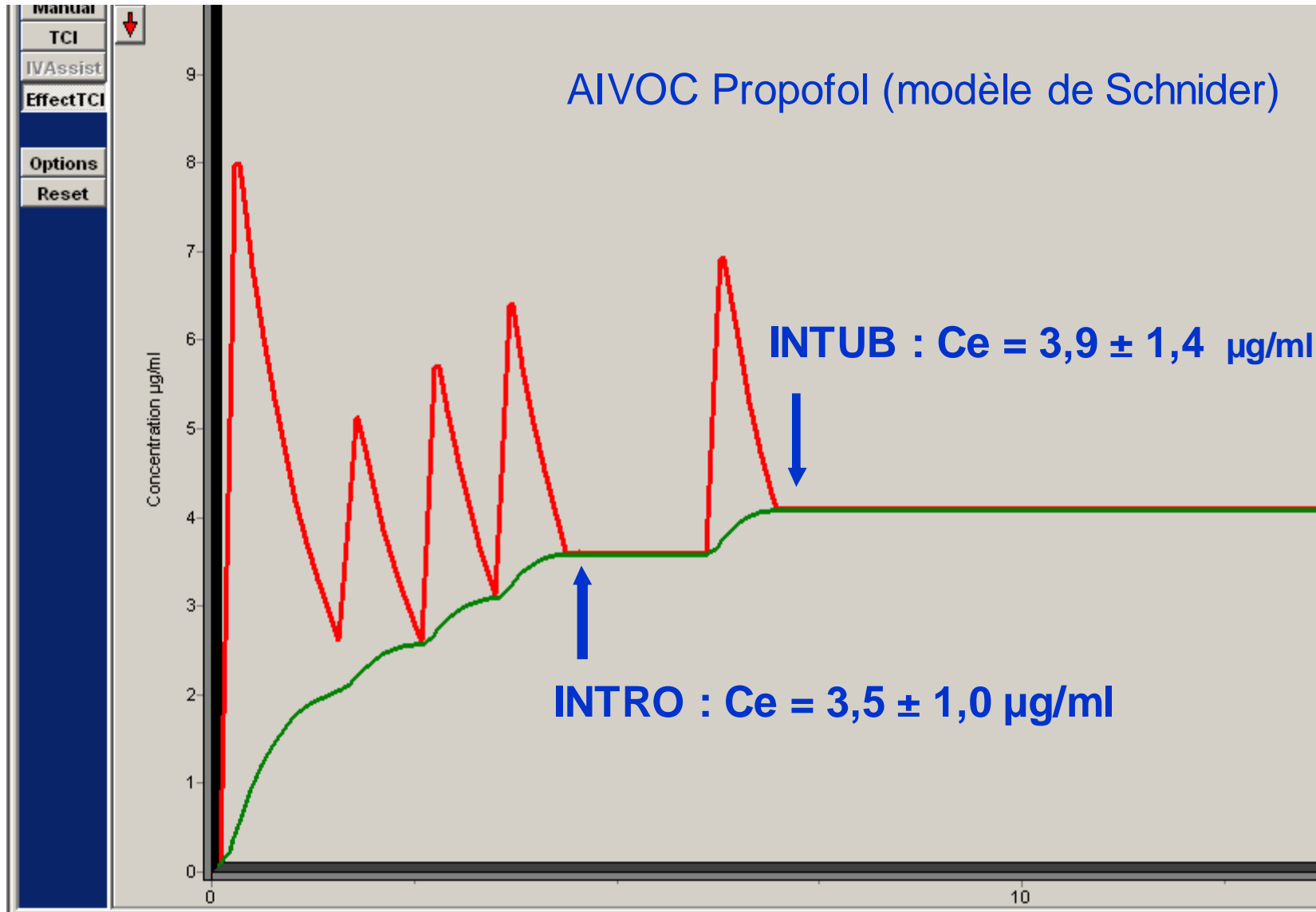
Les concentrations cibles initiales recommandées sont 2 µg/ml pour le propofol et 1,5 ng/ml pour le rémifentanil et doivent être ensuite augmentées par palier jusqu'à l'obtention de l'effet recherché (*grade C*)



Conférence d'experts intubation  
difficile (2006)

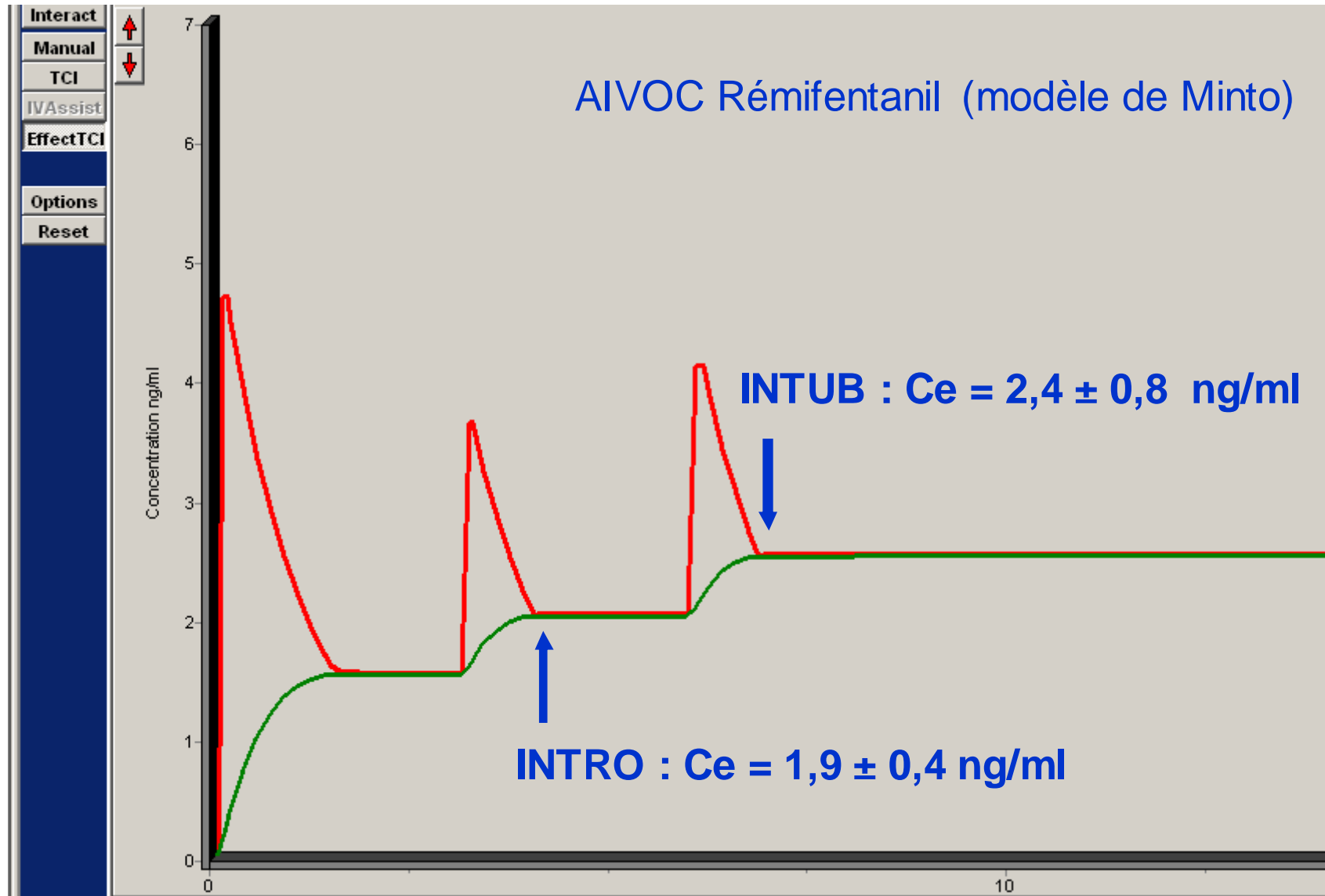
# A Comparison of Propofol and Remifentanyl Target-Controlled Infusions to Facilitate Fiberoptic Nasotracheal Intubation

*Lallo et al. Anesth Analg 2009;108:852-7*



# A Comparison of Propofol and Remifentanyl Target-Controlled Infusions to Facilitate Fiberoptic Nasotracheal Intubation

*Lallo et al. Anesth Analg 2009;108:852-7*



# SIVOC avec le propofol: en pratique

---

- Adaptation rapide et précise de la sédation
- Facilité et sécurité d'utilisation
- Satisfaction des patients
- Concentration cible initiale à 1 µg/ml  
Moins (0,3–0,5 µg/ml) chez le sujet âgé
- Adaptation par paliers de 0,2 µg/ml (0,1 µg/ml chez le sujet âgé) toutes les 5 min suivant le niveau de sédation

# Anesthésie à objectif de concentration

---

- Aujourd'hui
  - AIVOC propofol et morphinique
  - AINOC Halogénés
  - Double AIVOC, AINOC+AIVOC
- Demain
  - Gestion des interactions pharmacodynamiques
- Après demain
  - Boucle fermée

# Demain... Gestion des interactions pharmacodynamiques

---

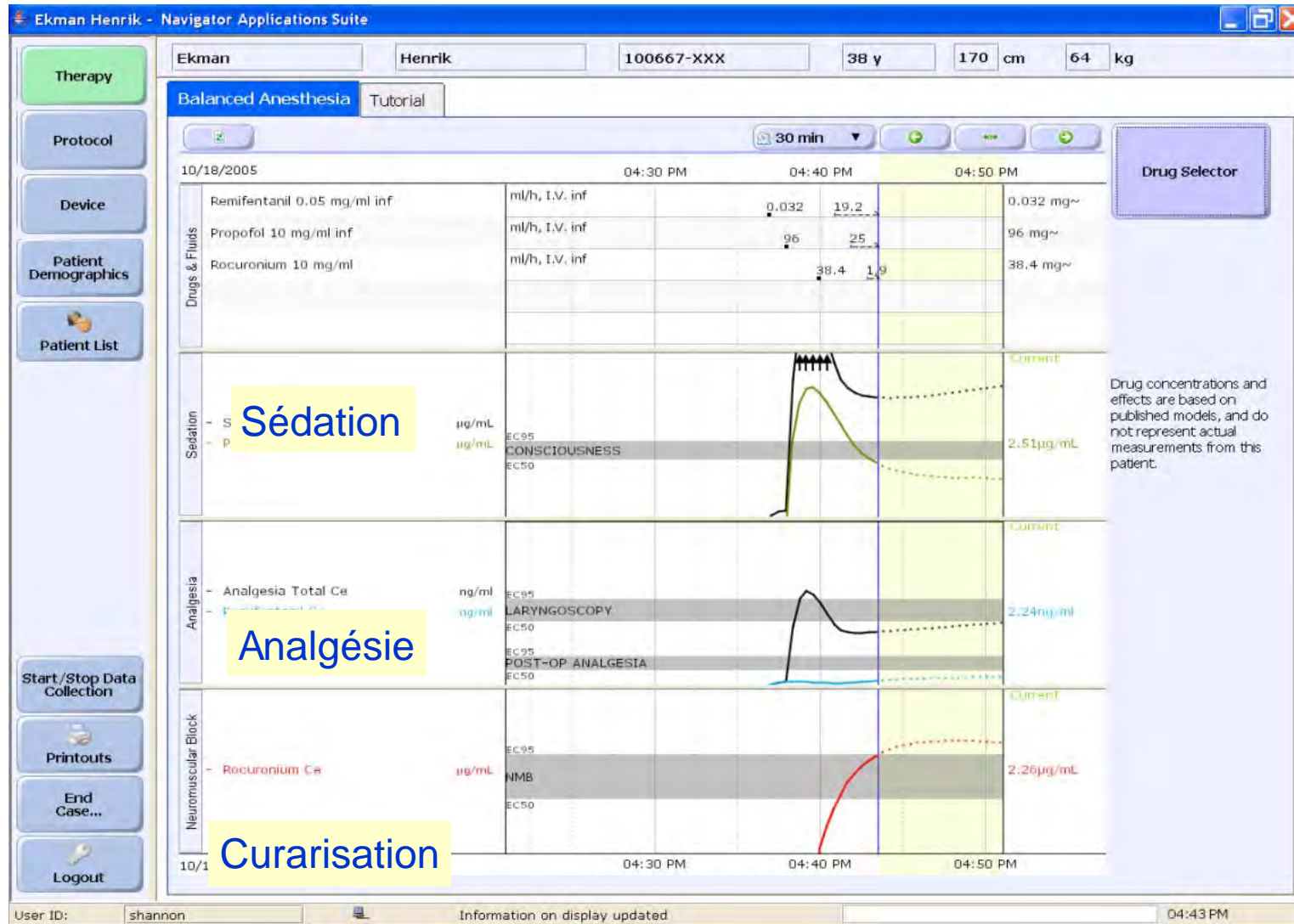
Développement d'outils d'aide à la décision :

- ✓ Navigator (GE)
- ✓ Smart Pilot View (Dräger)

Intégration des données PK/PD

- ✓ Transfert des données des agents administrés (inhalés et intraveineux)
- ✓ Modèles pharmacocinétiques
- ✓ Modèles d'interactions pharmacodynamiques

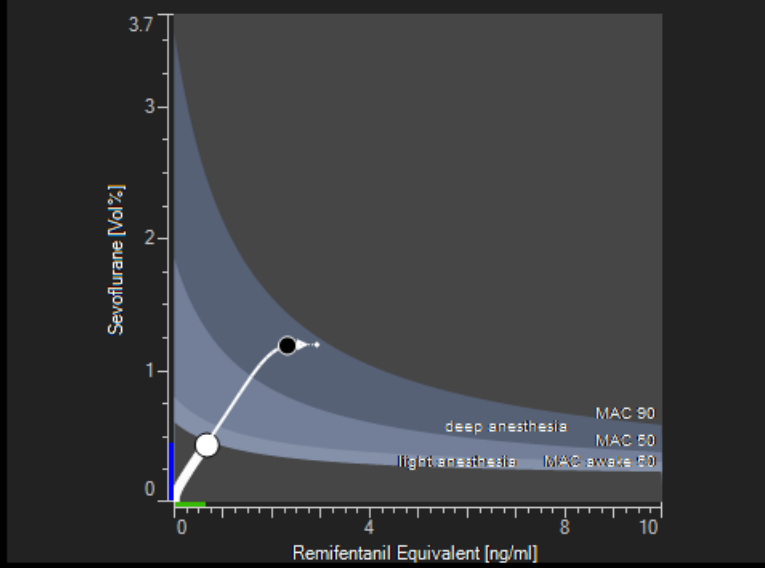
# Navigator GE





# SmartPilot Trainer

pre-release 0.1



**Symbols**

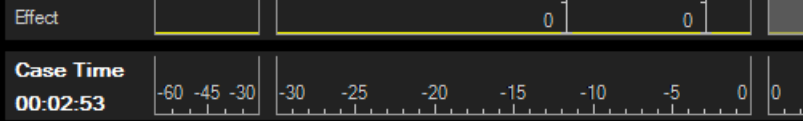
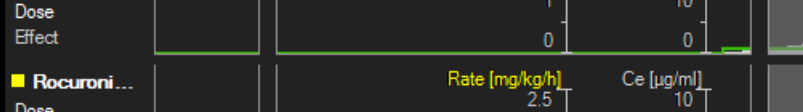
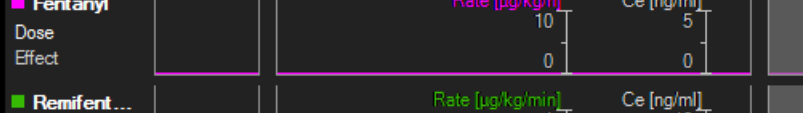
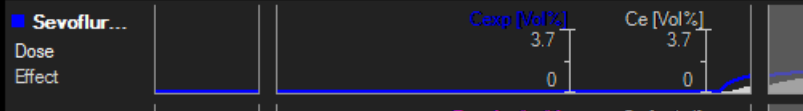
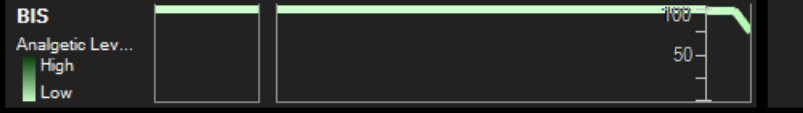
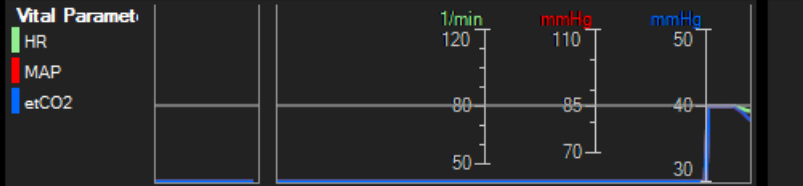
- : Now
- : 10 min.
- ◉ : Steady State
- ▶ : 15 min.

**Drugs**

- Sevoflurane
- Fentanyl [30 µg/ml]
- Remifentanil [40 µg/ml]

**Events**

- LOC
- Intubation
- Cut
- Move
- LOB
- Other



**Case Time**

00:02:53

**Auto Control**

O2 + Sevo

Minute Volume

1 Fentanyl

2 Remifen...

3 Rocuron...

Insp. Max: 3.7

exp. Sevo: 1.2

Minute Volume: 4

µg/kg/h: 0

µg/kg: 0

µg/kg/min: 0.11

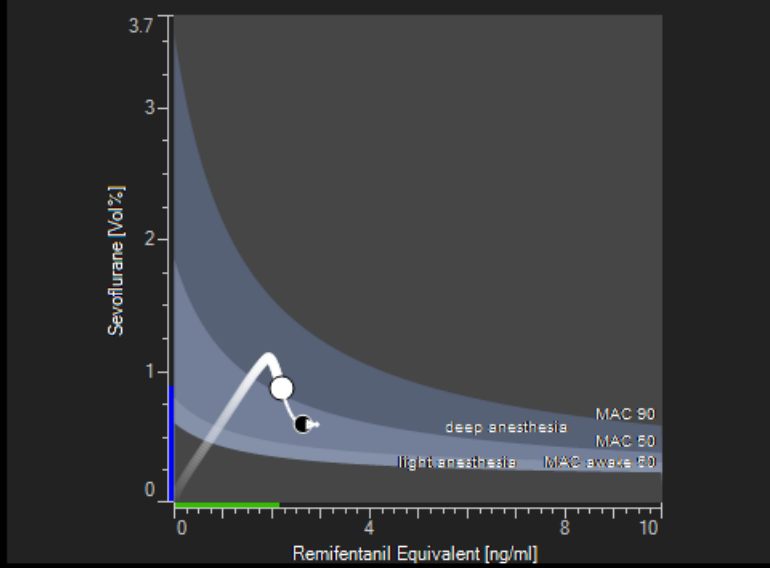
µg/kg: 0

mg/kg/h: 0

mg/kg: 0

# SmartPilot Trainer

pre-release 0.1



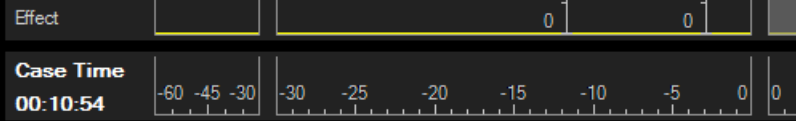
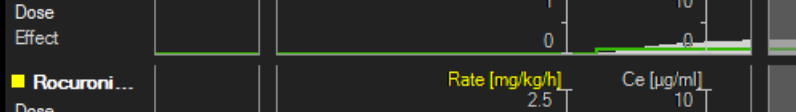
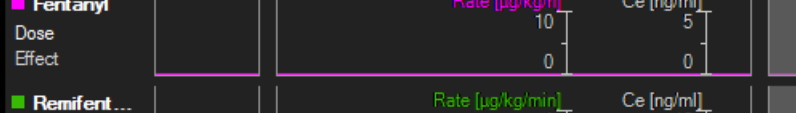
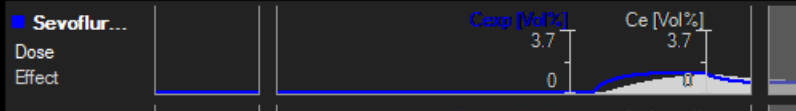
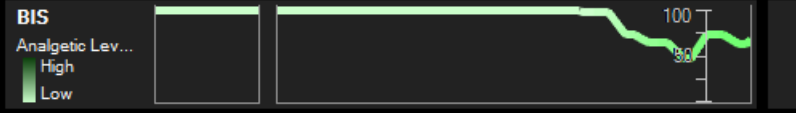
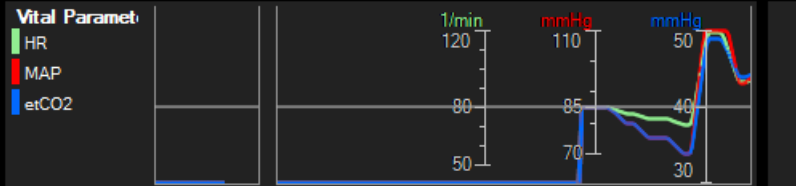
**Symbols**  
 ● : Now    ○ : 10 min.  
 \* : Steady State    ▶ : 15 min.

**Drugs**  
 ■ Sevoflurane  
 ■ Fentanyl [30 µg/ml]  
 ■ Remifentanil [40 µg/ml]

**Events**

LOC    Intubation    Cut

Move    LOB    Other



**Auto Control**

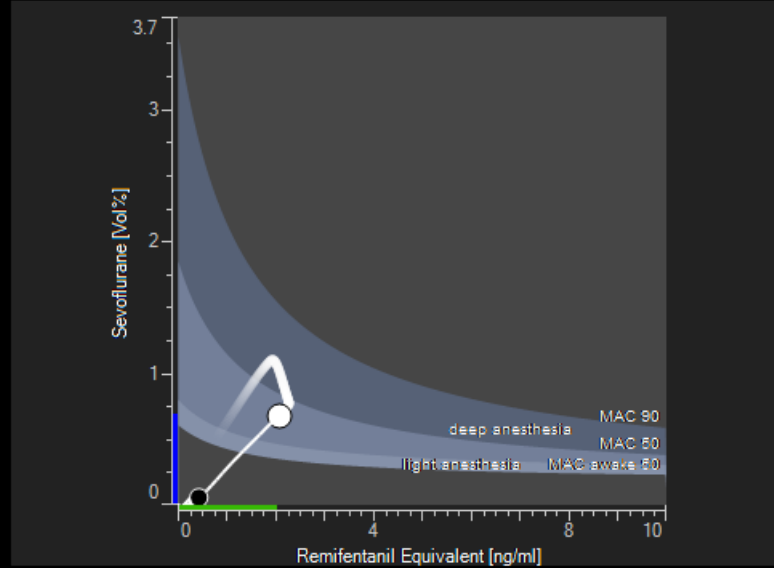
Fresh Gas Control    Auto Control    Minute Volume    1 Fentanyl    2 Remifen...    3 Rocuron...

O2 + Sevo

3.7 insp. Max    0.6 exp. Sevo    4 Minute Volume    0 µg/kg/h    0 µg/kg    Start Bolus    0.11 µg/kg/min    0 µg/kg    Start Bolus    0 mg/kg/h    0 mg/kg

# SmartPilot Trainer

pre-release 0.1



### Symbols

● : Now ○ : 10 min.  
 \* : Steady State ▶ : 15 min.

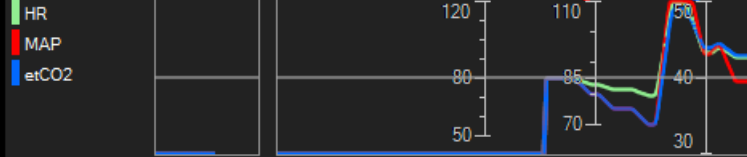
### Drugs

■ Sevoflurane  
 ■ Fentanyl [30 µg/ml]  
 ■ Remifentanil [40 µg/ml]

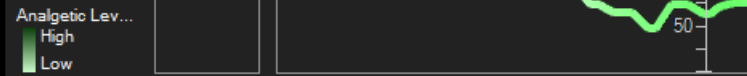
### Events

LOC Intubation Cut  
 Move LOB Other

### Vital Paramet:



### BIS



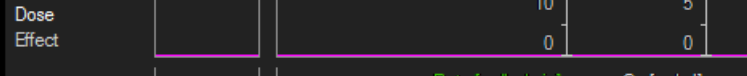
### NSRI



### Sevoflur...



### Fentanyl



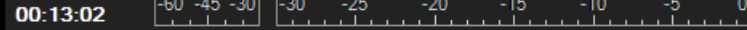
### Remifent...



### Rocuron...



### Case Time



Fresh Gas Control Auto Control Minute Volume 1 Fentanyl 2 Remifen... 3 Rocuron...

Auto Control O2 + Sevo

3.7 insp. Max 0 exp. Sevo 4 Minute Volume 0 µg/kg/h 0 µg/kg Start Bolus 0 µg/kg/min 0 µg/kg Start Bolus 0 mg/kg/h 0 mg/kg

# Interactions pharmacodynamiques

---

Importance des interactions pharmacodynamiques : base de l'anesthésie balancée

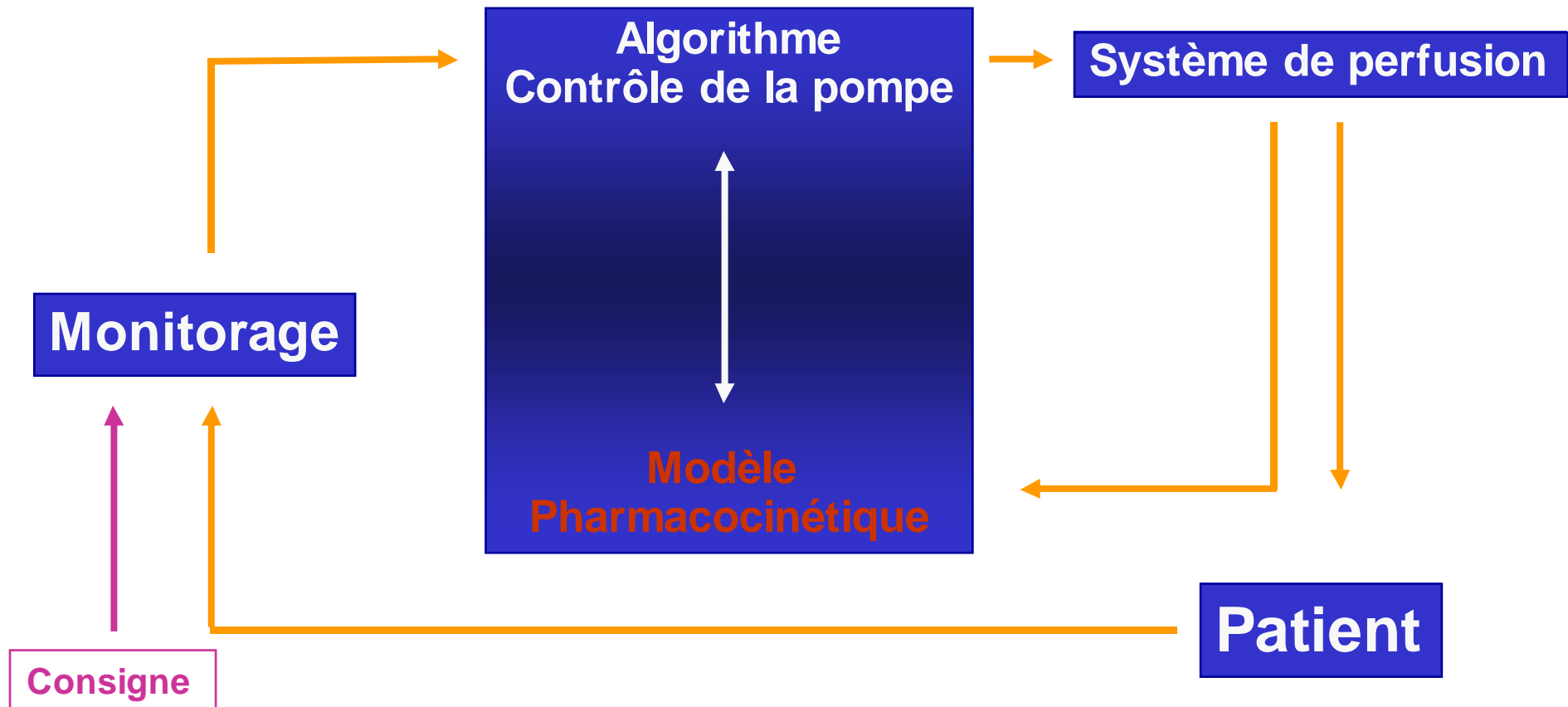
Effet synergique entre hypnotique et morphinique, additif entre hypnotiques

Choix du couple de concentration : fonction des propriétés pharmacologiques des agents administrés et des objectifs et du temps anesthésique

Apport de nouveaux dispositifs intégrant des modèles d'interaction ?

- ✓ Outil d'enseignement
- ✓ Validation clinique des modèles d'interaction (*SFAR 2010, R087*)
- ✓ Optimisation des interfaces et ergonomie

# Après demain...Boucle Fermée?



CME

## Closed-Loop Coadministration of Propofol and Remifentanyl Guided by Bispectral Index: A Randomized Multicenter Study

Ngai Liu, MD, PhD,\* Thierry Chazot, MD,\* Sophie Hamada, MD,\* Alain Landais, MD,†  
 Nathalie Boichut, MD,‡ Corinne Dussauroy, MD,§ Bernard Trillat, MSc,|| Laurent Beydon, MD,§  
 Emmanuel Samain, MD,† Daniel I. Sessler, MD,¶ and Marc Fischler, MD\*

Anesth Analg 2011;112:546–57)

### Dual-loop Group

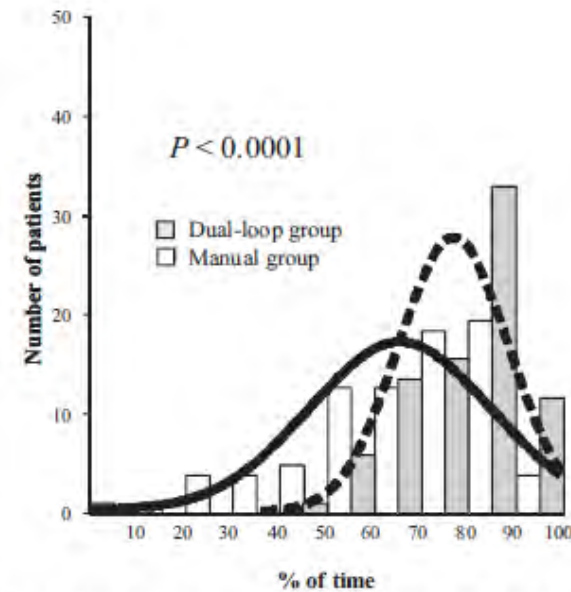
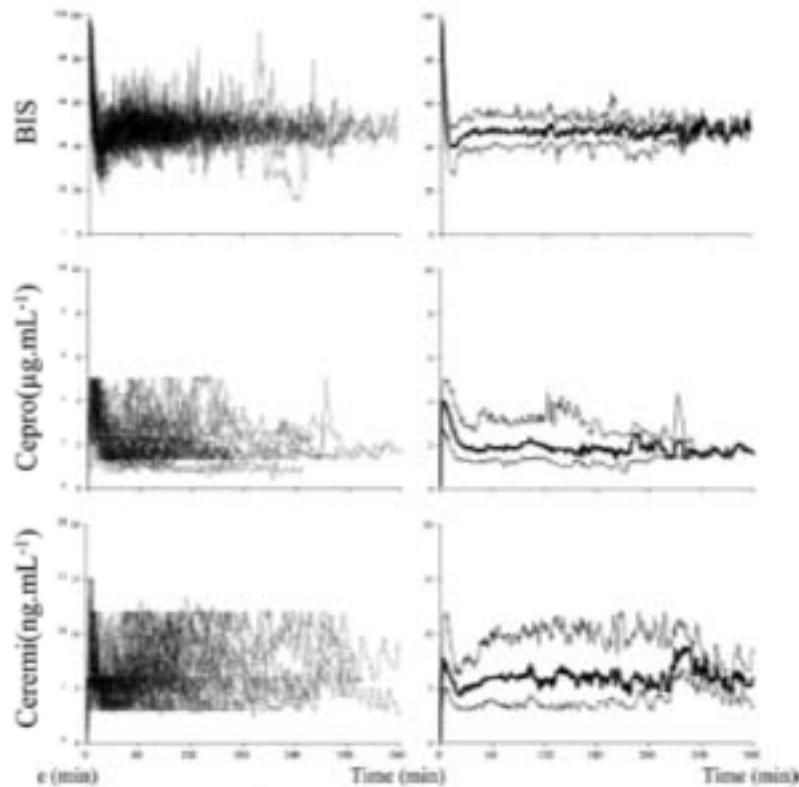


Figure 5. Histogram of percentage of time that the Bispectral Index value was between 40 and 60, which is defined as adequate maintenance control. Normal distribution curve for dual-loop (dashed line) and manual (solid line) groups.

# Conclusion : Objectif de concentration

---

- Relation concentration/effet (mesure ?)
- Raisonner en objectif de concentration
- Apport des nouveaux dispositifs d'AIVOC
  - Hypnotique
  - Morphinique
  - Modèles pharmacocinétiques performants
- Titration individuelle
- Interactions pharmacodynamiques entre hypnotiques et morphiniques
- Formation indispensable