

AIVOC: bases théoriques, applications pratiques

Dr Jean STEPHANAZZI

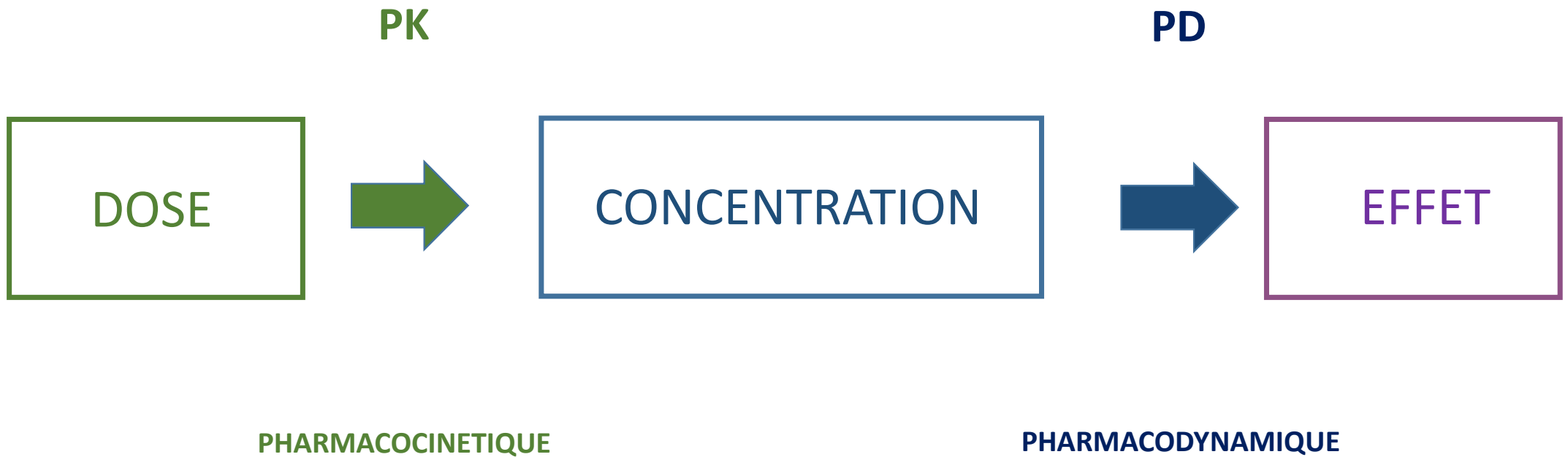
Service d'Anesthésie – Réanimation Chirurgicale

Groupe Hospitalier Cochin – Hôtel Dieu

Paris

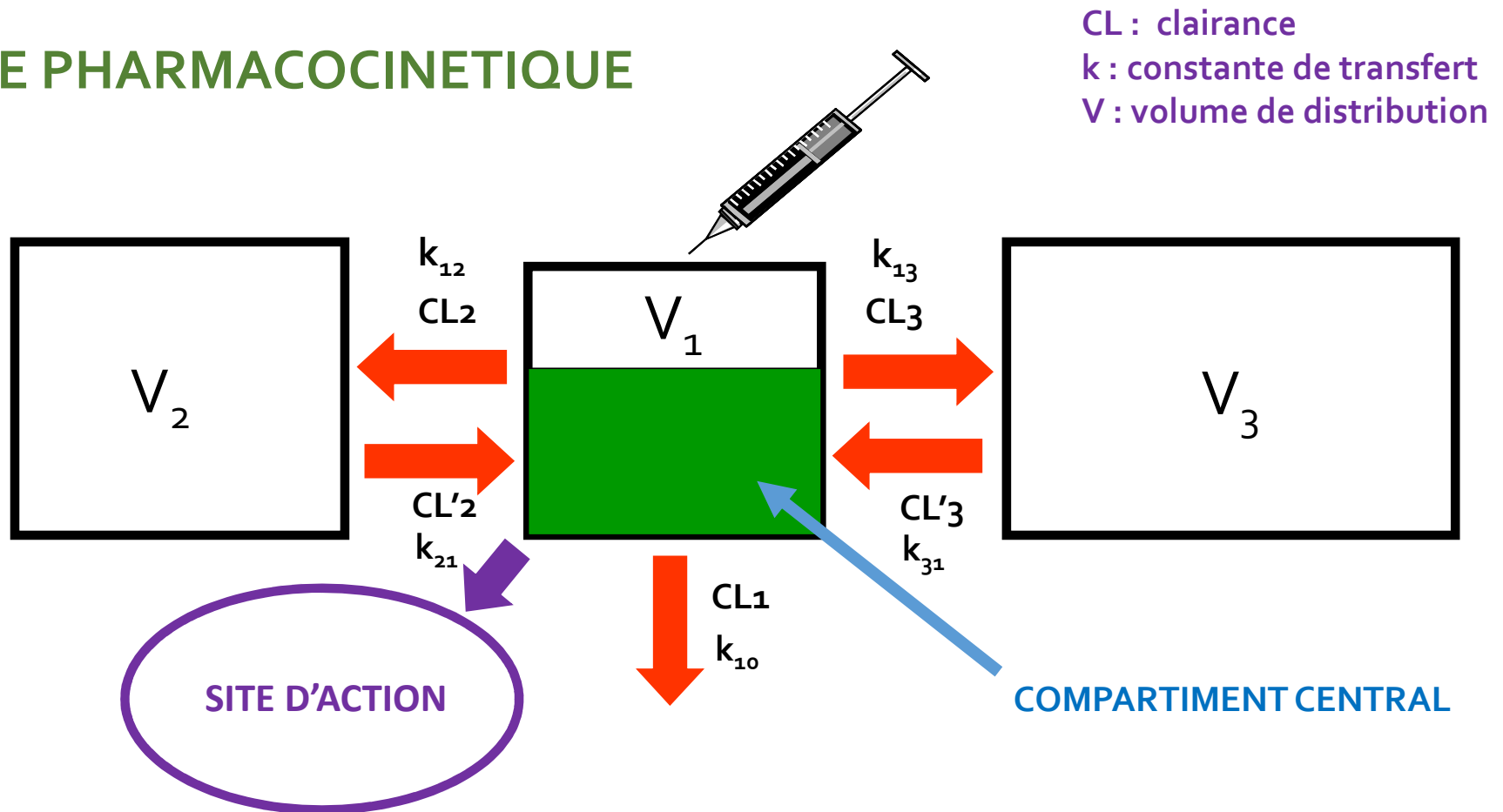
BASES THEORIQUES

Bases théoriques: le raisonnement en concentration



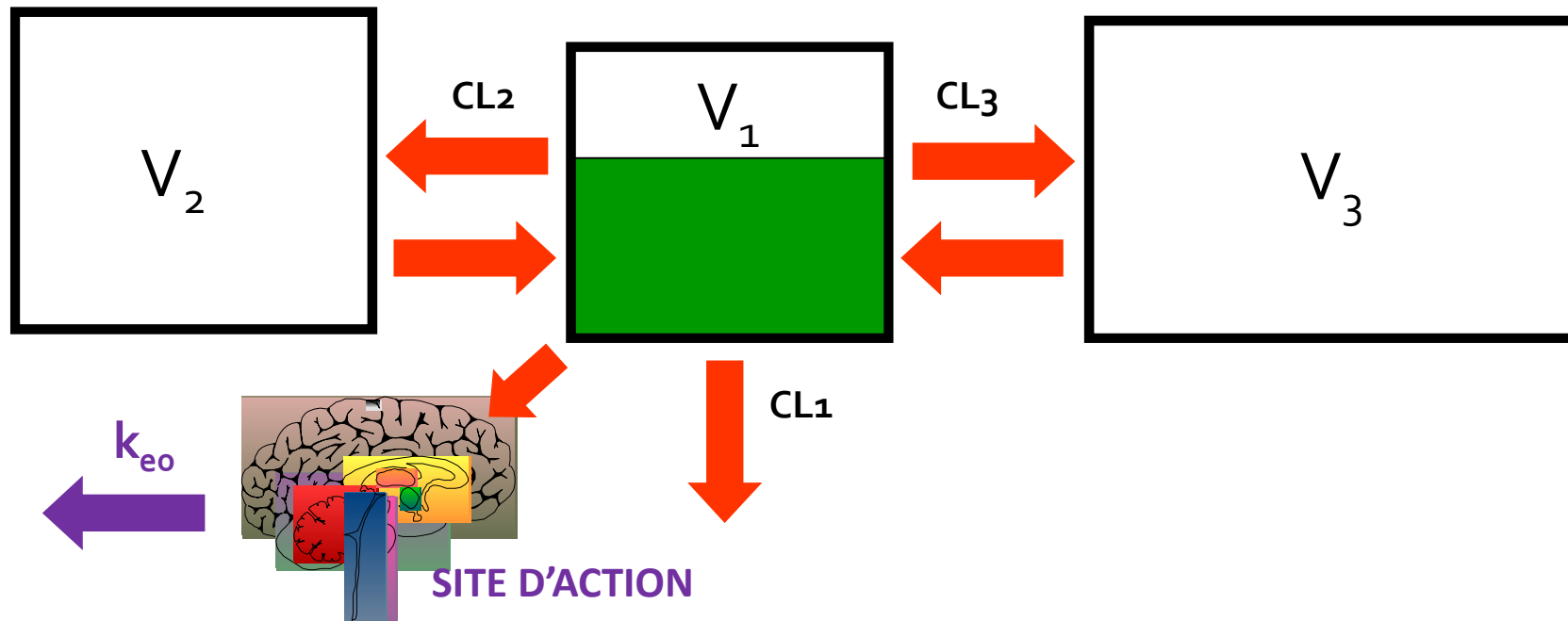
La plupart des agents anesthésiques répondent à un modèle à 3 compartiments

MODELE PHARMACOCINETIQUE



Aux 3 compartiments, il faut ajouter le site d'action de l'agent

SITE OU SE TROUVENT LES RECEPTEURS SUR LESQUELS L'AGENT ANESTHESIQUE EXERCE SON EFFET

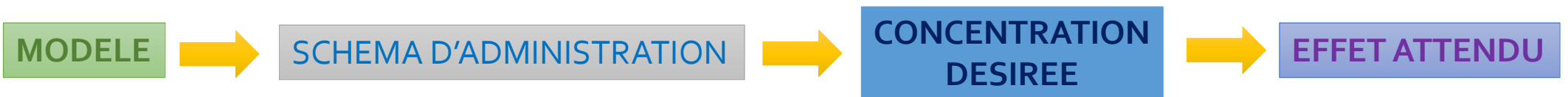


Le modèle pharmacocinétique: déterminer le schéma d'administration de l'agent anesthésique



AIVOC: basée sur un modèle pharmacocinétique permettant de déterminer les modalités d'administration de l'agent pour obtenir et maintenir une concentration choisie.

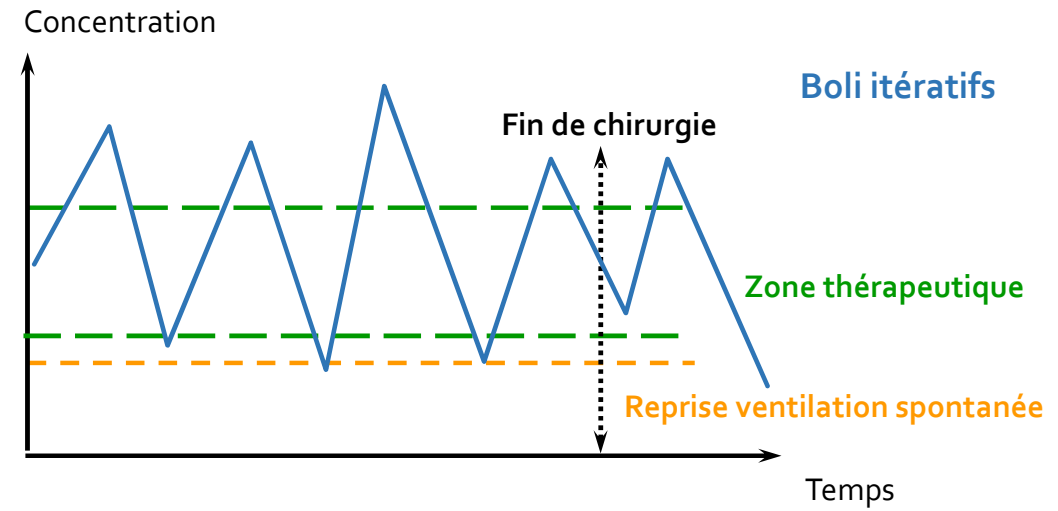
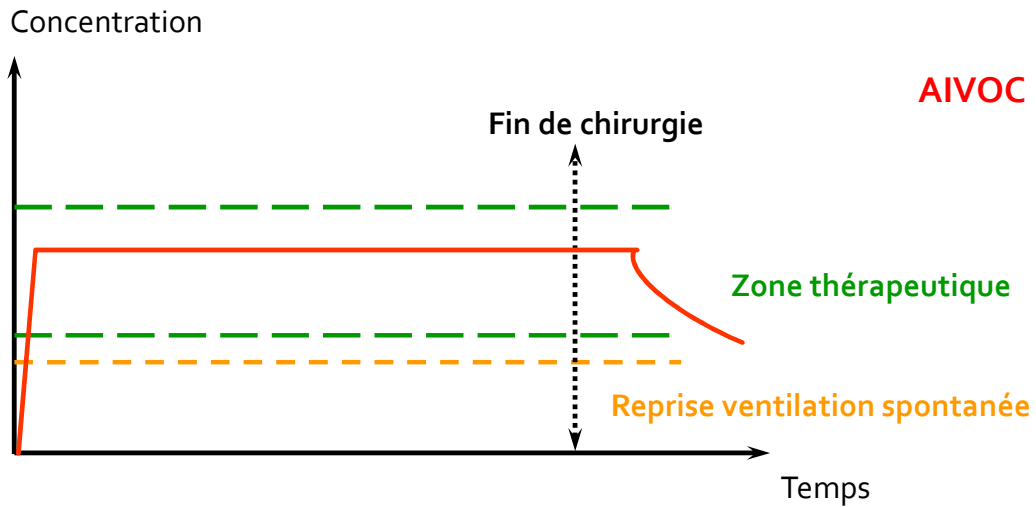
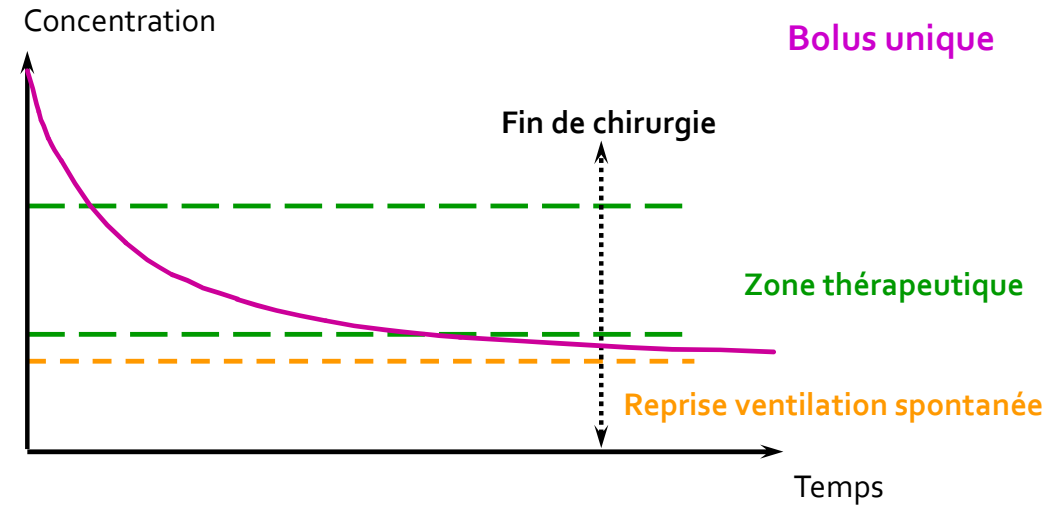
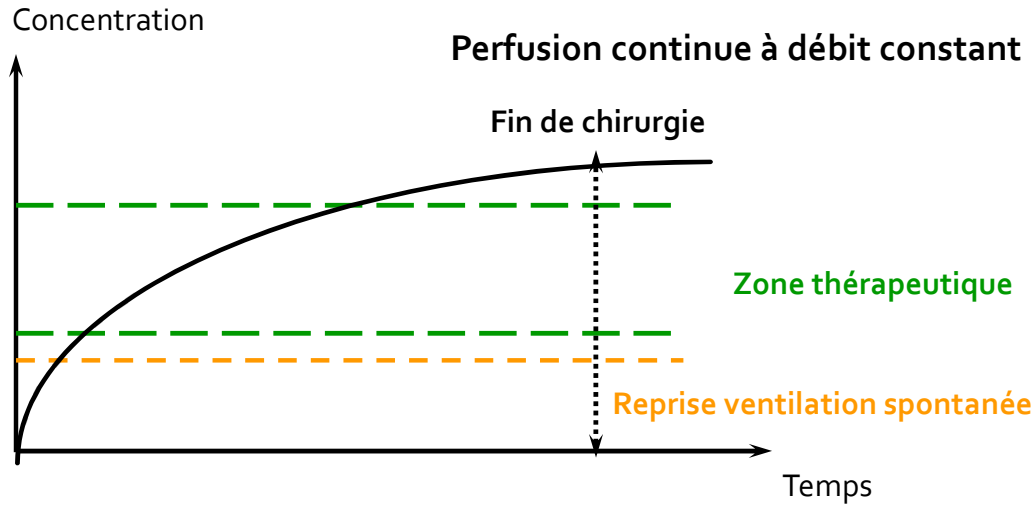
La concentration désirée pour obtenir l'effet attendu



Modèles pharmacocinétiques utilisés

Agent anesthésique	Modèle pharmacocinétique	Facteurs d'ajustement du modèle
propofol	Marsh Schnider	Âge Âge, poids, taille (masse maigre)
sufentanil	Gepts	Aucun
réfentanil	Minto	Âge et masse maigre
alfentanil	Scott	Aucun

Modalités d'administration des agents anesthésiques



L'AIVOC

1. La concentration est choisie : plasmatique ou au site effet
2. Cette concentration dite « cible » doit être rapidement atteinte,
3. Elle doit pouvoir être maintenue constante tout au long de l'anesthésie
4. Cette concentration « cible » est ajustée à la réactivité du patient et aux différents temps opératoires
5. Un logiciel calcule, grâce à un modèle pharmacocinétique, la quantité d'agent anesthésique à administrer et pilote les modalités de cette administration (bolus, vitesse et arrêt de perfusion)

Schéma d'administration utilisé : B. E. T.

BOLUS

- atteint la concentration recherchée
- remplit le compartiment central

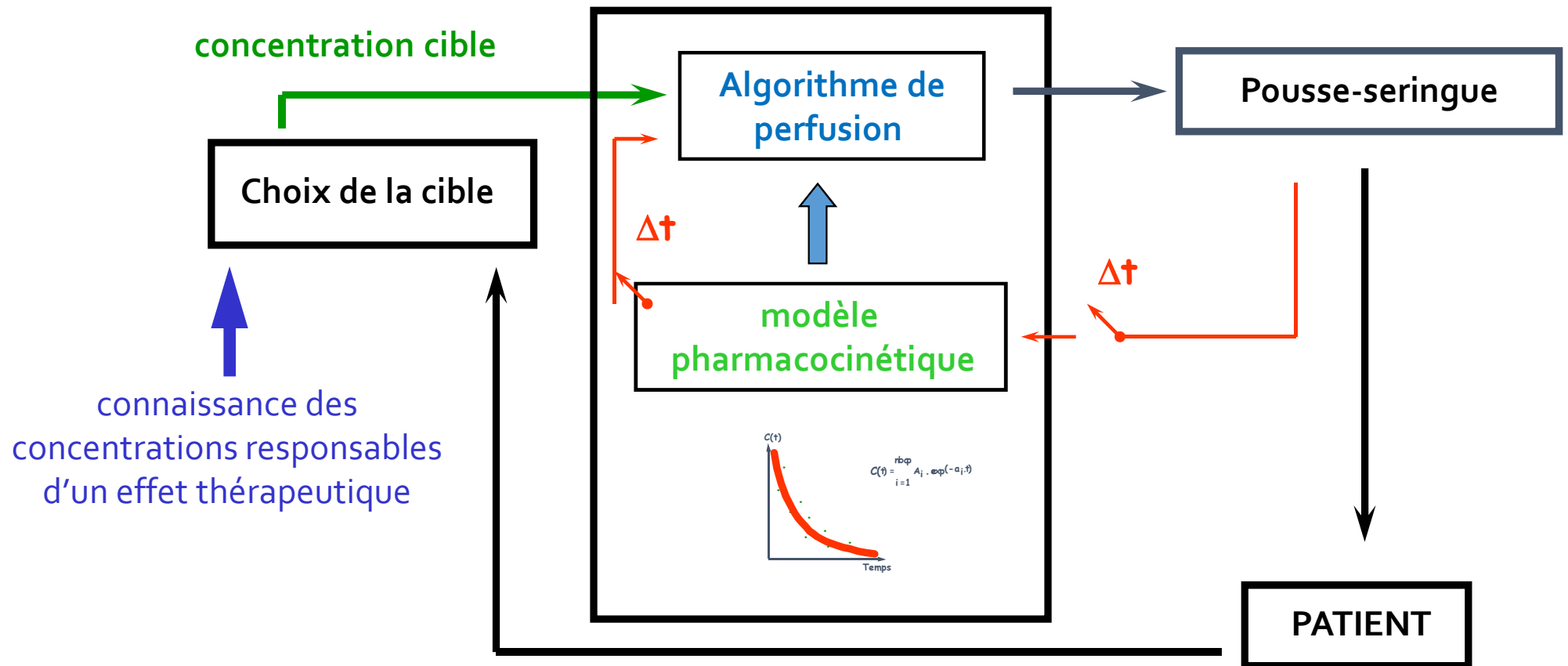
ELIMINATION

- compense le métabolisme et/ ou l'excrétion
- perfusion à débit constant

TRANSFERT

- compense la distribution vers la périphérie
- perfusion à débit progressivement décroissant

Le dispositif d'AIVOC



Notion de site effet

- ⇒ C'est la concentration en face des récepteurs qui détermine l'effet pharmacologique des agents anesthésiques.
- ⇒ Cet effet n'est pas directement lié à la quantité administrée.

Notion de site effet: la k_{e0}

- k_{e0} est la constante de transfert pour l'élimination de l'agent anesthésique depuis le site effet.
- Cette constante est déterminée en confrontant les concentrations plasmatiques mesurées et les effets qui en résultent.
- Cette constante dépend de l'effet étudié.
- Elle fait partie du modèle pharmacocinétique de l'agent considéré.
- En pratique, lorsque k_{e0} augmente:
 - le pic de concentration au site effet augmente lors des changements de cible et à l'induction
 - le temps pour obtenir l'effet maximal diminue

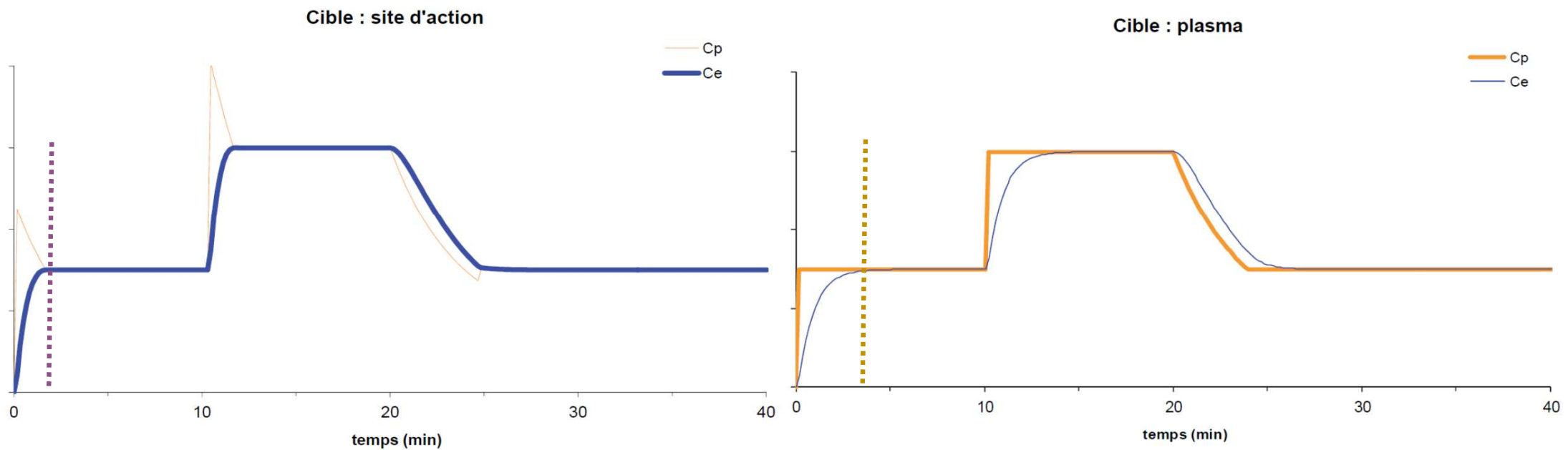
Le choix du type de cible

Cible plasmatisque ou cible au site effet ?

Site effet et concentration au site effet (1)

1. Il existe un délai d'équilibration entre la concentration plasmatique et la concentration au site effet
2. A chaque modification de concentration, il existe un délai d'équilibration entre les concentrations plasmatiques et cérébrales (à l'augmentation comme lors de la diminution)
3. Il existe un délai entre le pic de concentration plasmatique et le pic d'effet car le plasma n'est pas le site d'action de l'agent anesthésique, L'agent anesthésique doit atteindre le cerveau pour y exercer son effet.

Site effet et concentration au site effet (2)



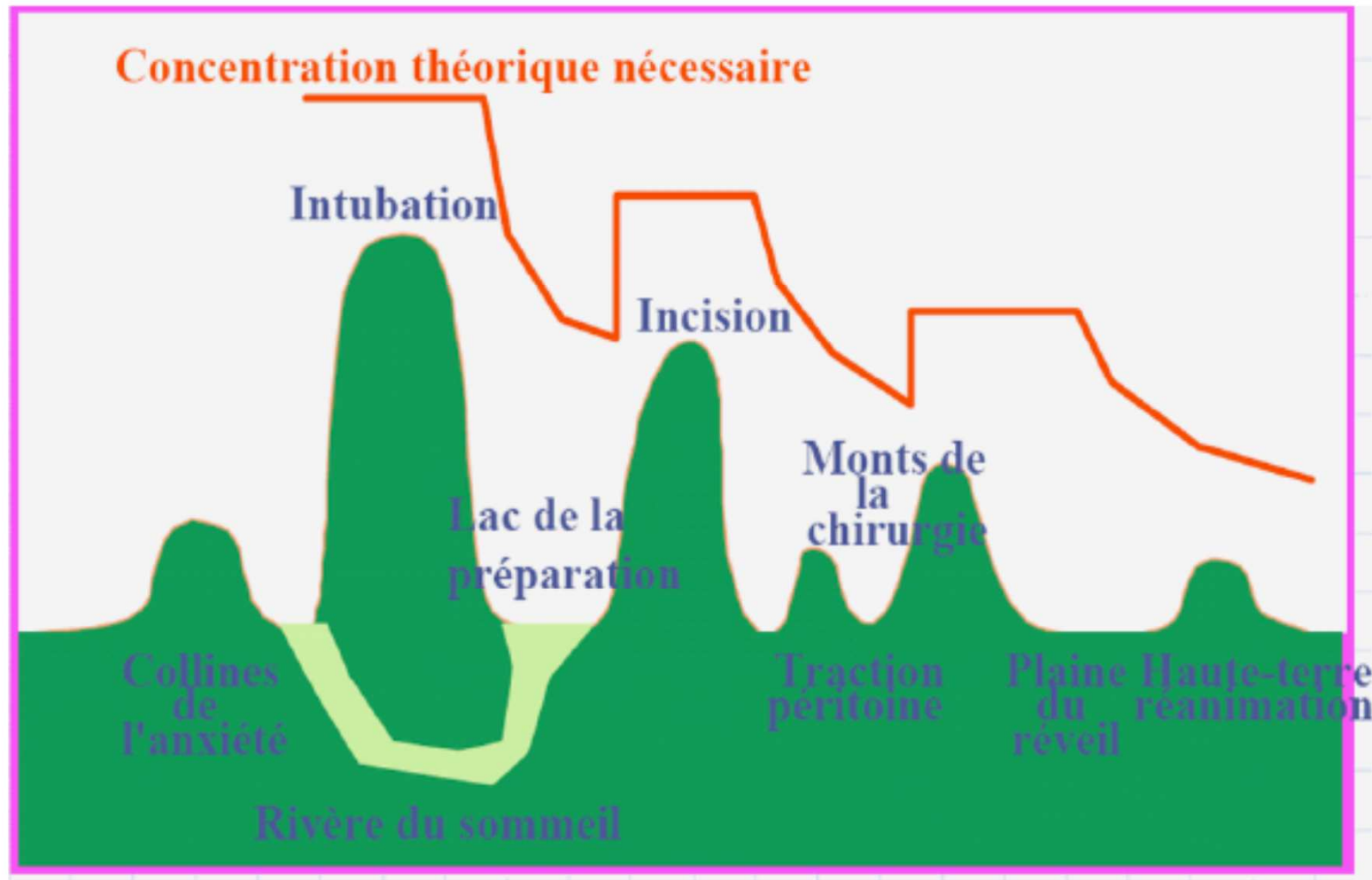
En ciblant le site effet, le délai pour atteindre la concentration au site effet est nettement réduite, avec un surdosage de la concentration plasmatique qui reste sans conséquence majeure

Le choix de la valeur de la cible

Le choix de la valeur de la cible dépend:

1. Du terrain
2. Du temps chirurgical considéré
3. De la réactivité individuelle du patient
4. Des objectifs post-opératoires

Adapter les concentrations d'anesthésiques aux différents temps chirurgicaux



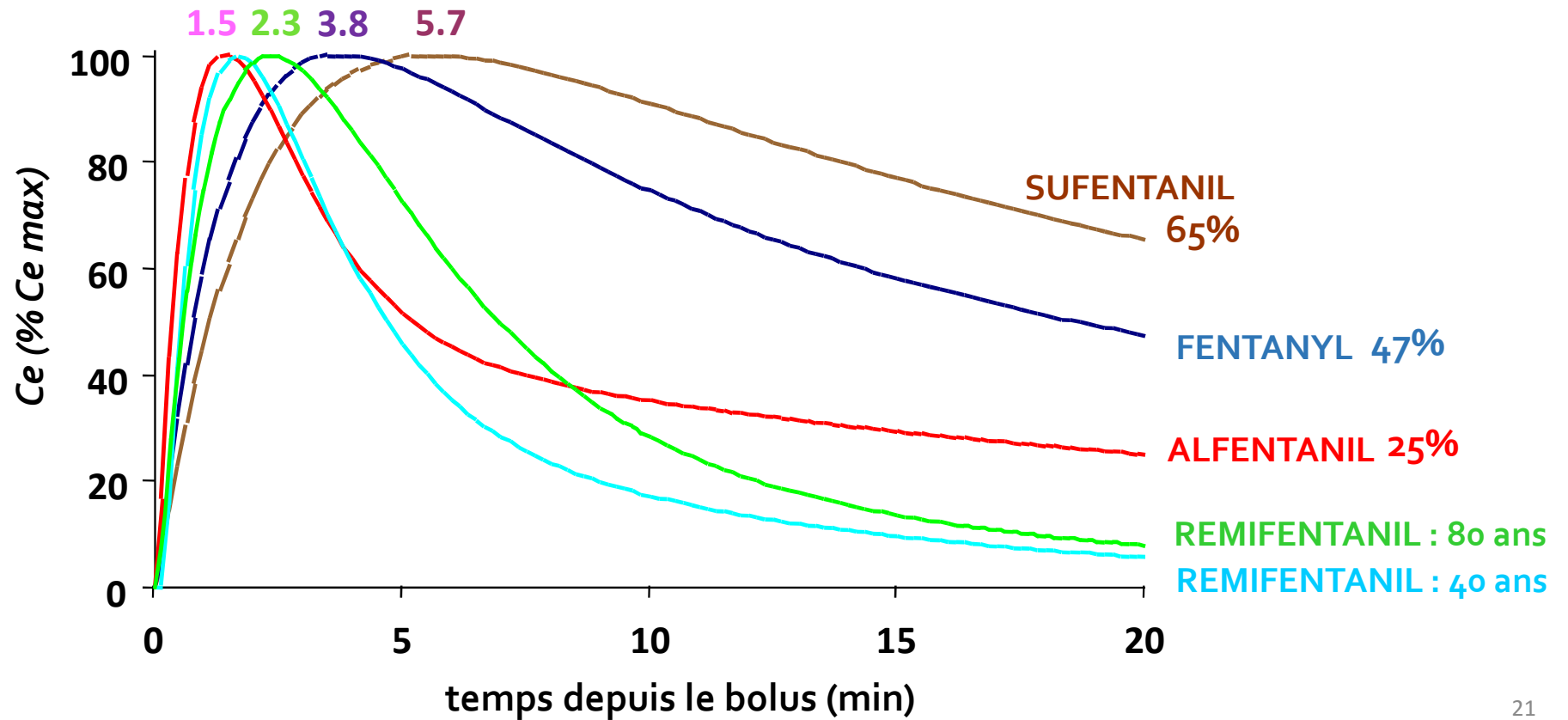
Les concentrations cibles à utiliser

	Propofol (µg/mL)		Rémifentanil (ng/mL)		Sufentanil (ng/mL)		Alfentanil (ng/mL)	
	[] cible (µg/mL)	Vitesse (µg/kg/min)	[] cible (ng/mL)	Vitesse (µg/kg/min)	[] cible (ng/mL)	Vitesse (µg/kg/min)	[] cible (ng/mL)	Vitesse (µg/kg/min)
Induction / IOT	4 -6		3-6	0,50-1µg/kg puis 0,1-0,3	0,3-0,4	0,2-0,3/kg	100-200 ng/mL	10-20 µg
Préparation	2-3		0-2	0,05-0,1	0-0,1	Stop après bolus	0-30	Stop après bolus
Incision	2-3		2-4	0,07-0,15	0,1-0,2	0,1-0,2	30-50 ng/mL	40 puis 20
Chirurgie cardiaque	4,5 avec sufentanil 2-3 avec rémifentanil		5-20	0,15-0,6	0,4-2	0,4-2	200-400	40-80
Chirurgie abdominale Chirurgie cervico-faciale Chirurgie périphérique	4,5 avec sufentanil 2-3 avec rémifentanil		3-8 2-5 2-4	0,1-0,30 05-0,2 0,05-0,15	0,15-0,6 0,1-0,3 0,05-0,2	0,15-0,6 0,1-0,3 0,05-0,2	120-250 50-100 30-50	20-40 10-20 10
Ventilation spontanée Réveil	0,8 -1,5		1	0	0,1	-	50	-

D'après BILLARD V SFAR 2014. ([] = concentration)

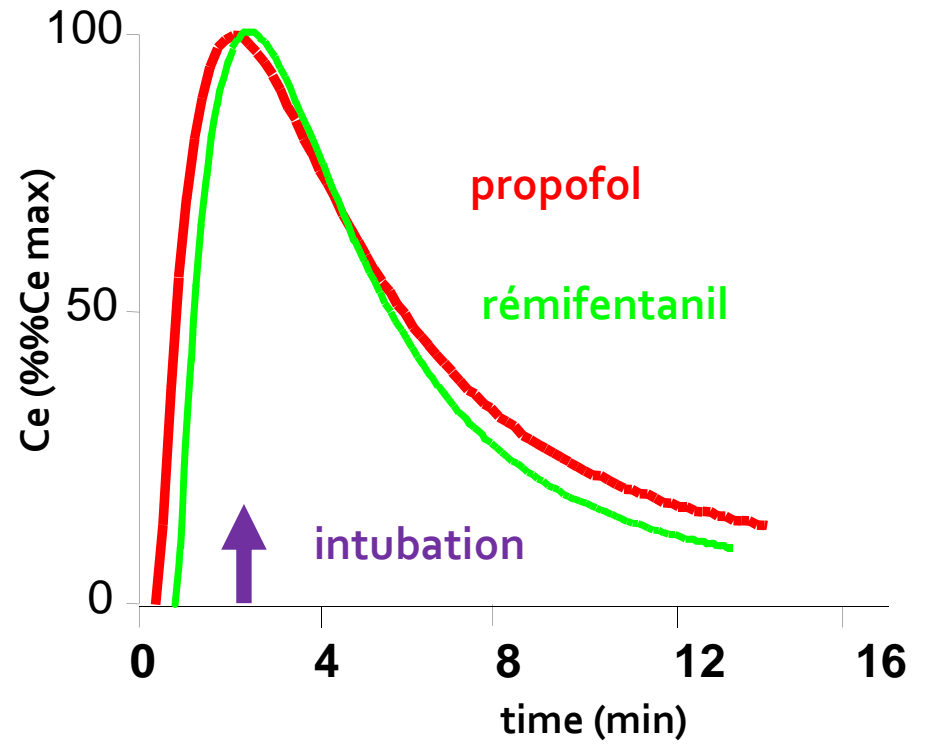
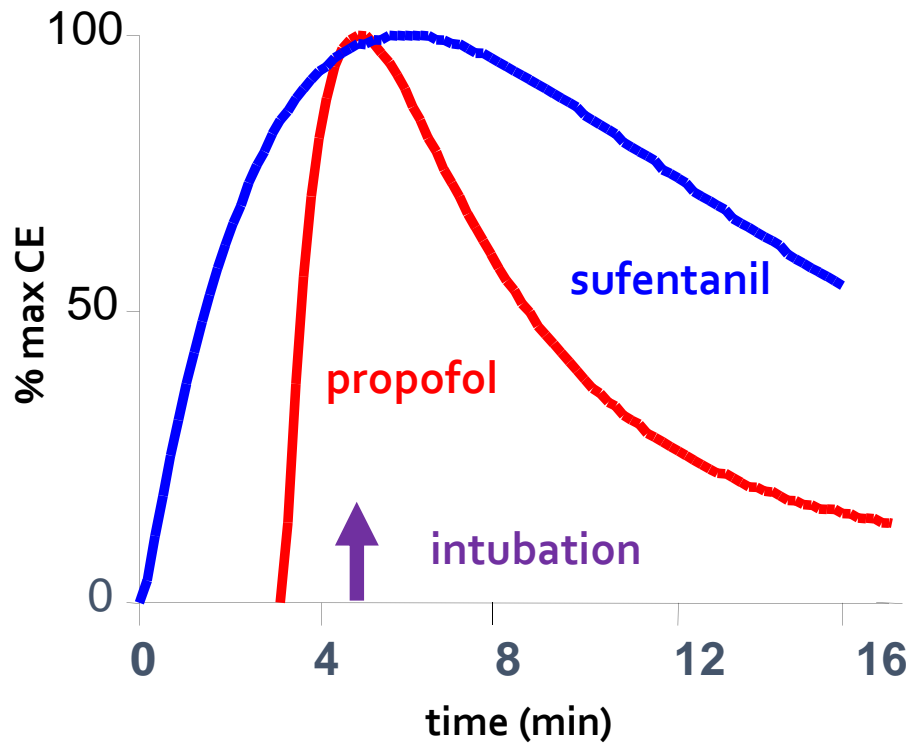
Délai d'effet maximal

T_{peak} = délai à l'effet maximal

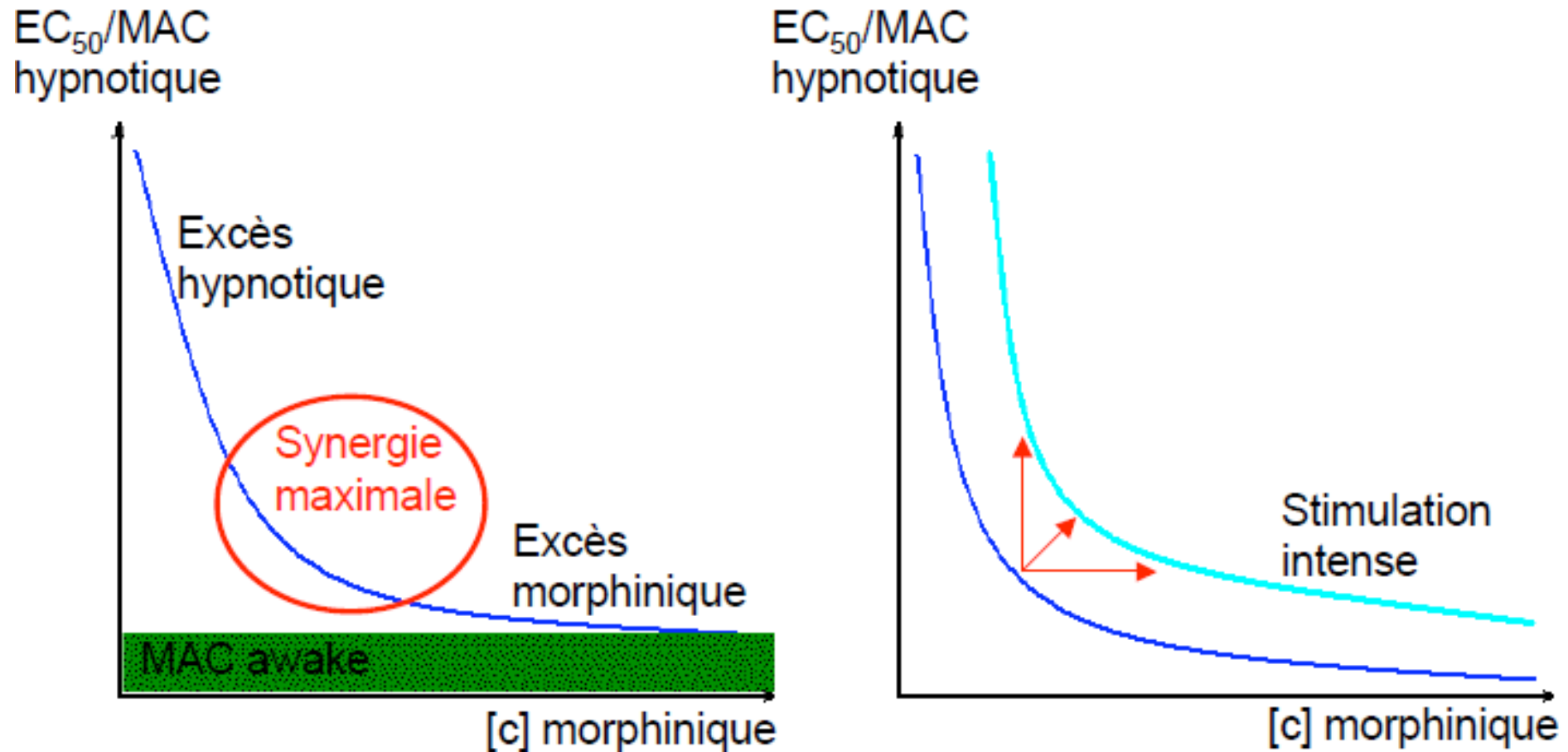


Synchronisation des T_{peak}

La chronologie d'administration doit permettre de synchroniser les T_{peak} (effet maximal)



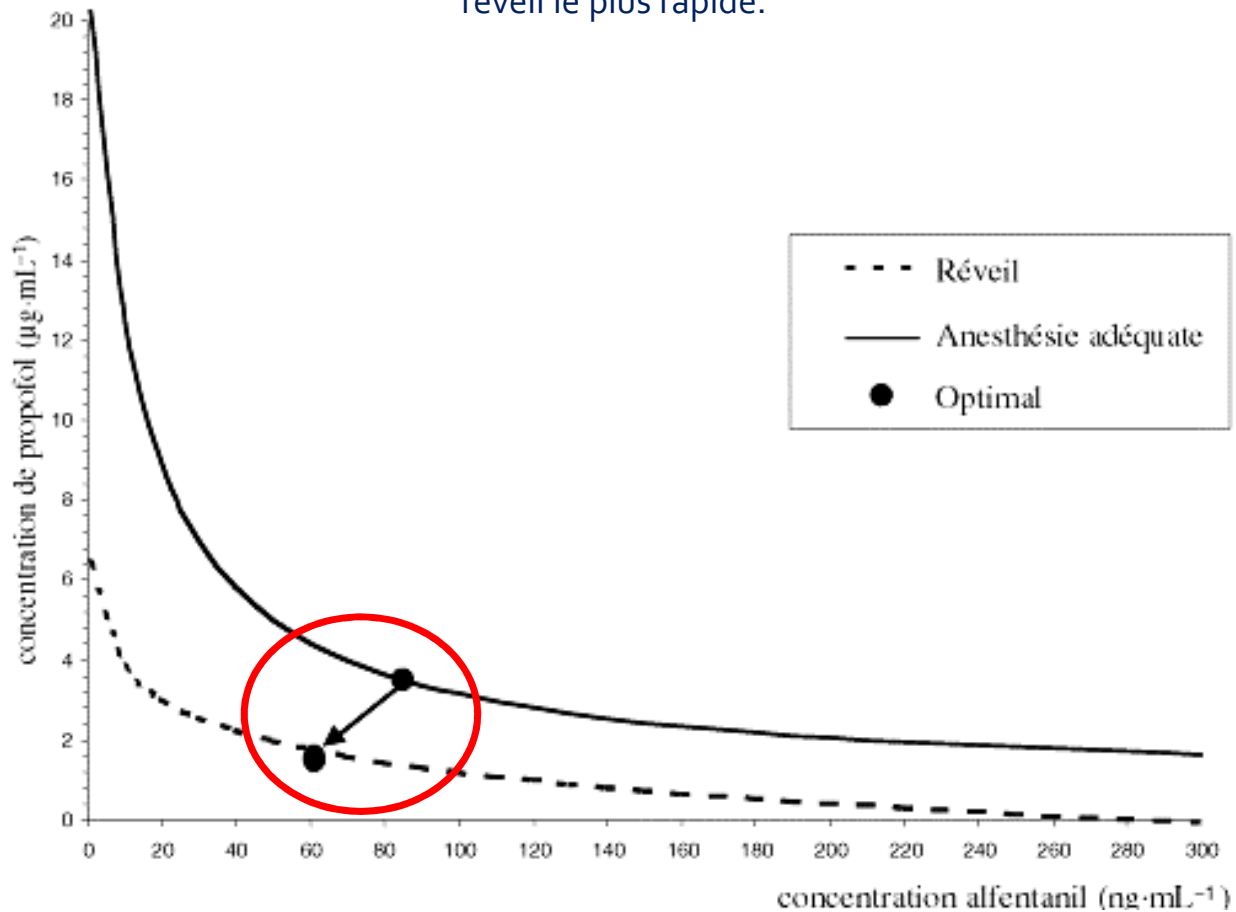
Interactions hypnotiques - morphiniques



Les doses d'hypnotiques (propofol ou halogénés) ne diminuent pas avec les morphiniques lors de la perte de conscience mais lors d'une stimulation chirurgicale

Interactions hypnotiques - morphiniques

Lorsque la perfusion des deux agents est arrêtée, le réveil est obtenu quand les concentrations des deux agents passent d'un couple équipotent de la courbe correspondant à une anesthésie adéquate à un couple équipotent correspondant au réveil. En fonction de la vitesse relative de décroissance des deux agents, on peut déterminer le couple équipotent pour une anesthésie adéquate qui permet d'obtenir le réveil le plus rapide.



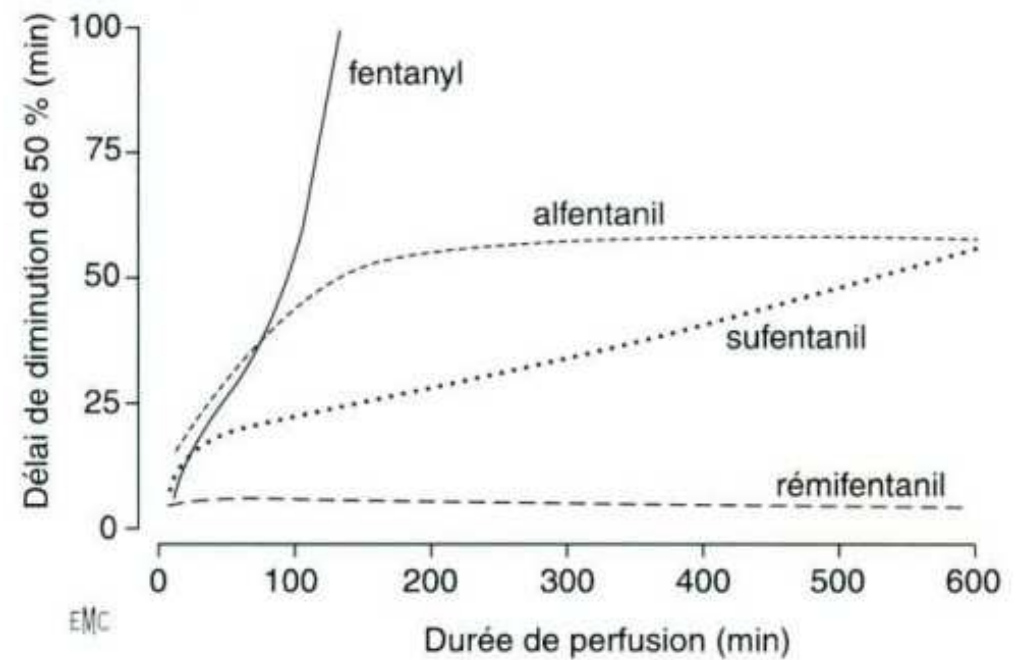
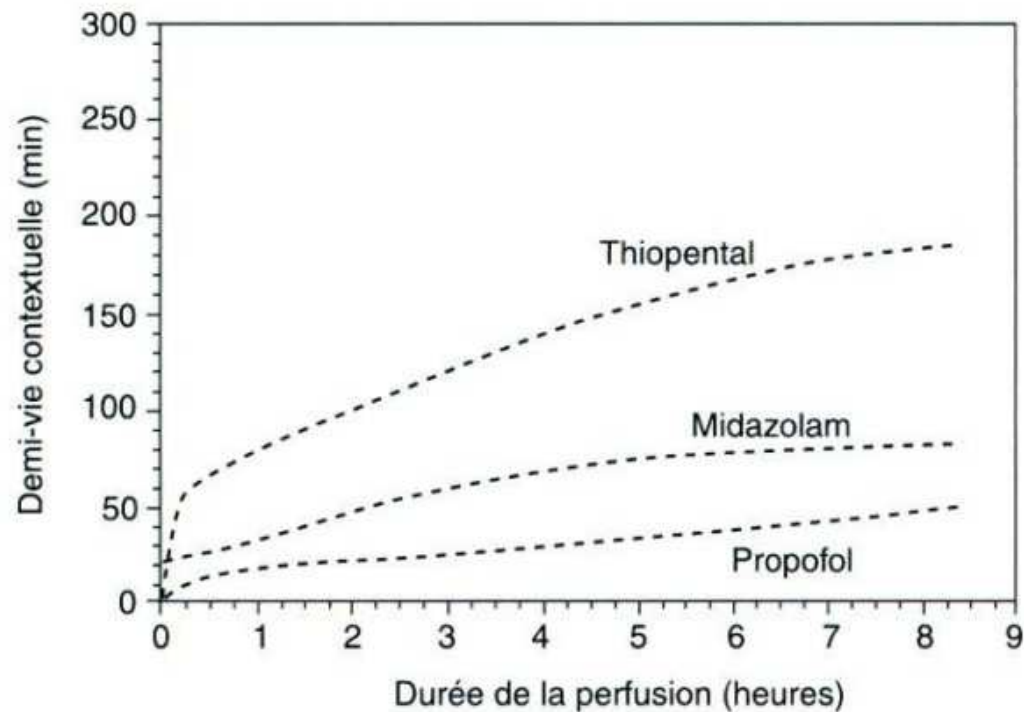
Optimisation des interactions hypnotique – morphinique pour la gestion du réveil

Associations optimales de propofol et de morphiniques pour la chirurgie intra-abdominale chez des adultes jeunes ASA 1 en l'absence de protoxyde d'azote

	Alfentanil	Sufentanil	Rémifentanil
Propofol peropératoire ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	4,2-4,5	4,1-4,5	2,6-2,8
Morphinique peropératoire ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	115-130	0,2-0,23	7,6-8,3
Propofol au réveil ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	1,6	1,6	1,6
Morphinique au réveil ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	72	0,11	2, 4

Notion de demi-vie contextuelle

Temps nécessaire pour que la concentration d'un agent, considérée au moment de l'arrêt de la perfusion, diminue de moitié, Ce temps varie en fonction de la durée de la perfusion,

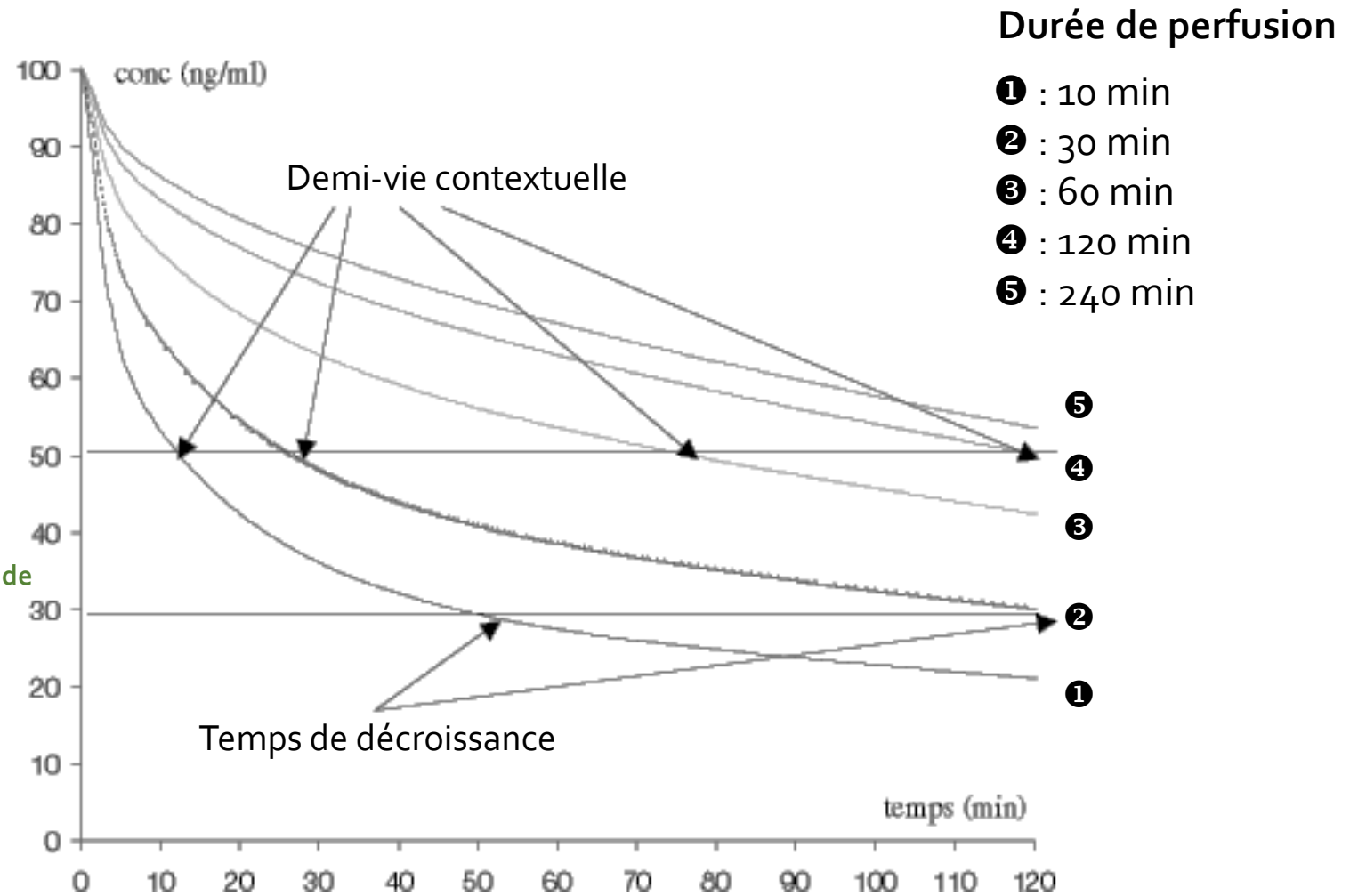


Exemple : la demi-vie contextuelle de l'alfentanil

Décroissance de la concentration d'alfentanil en fonction de la durée de la perfusion:

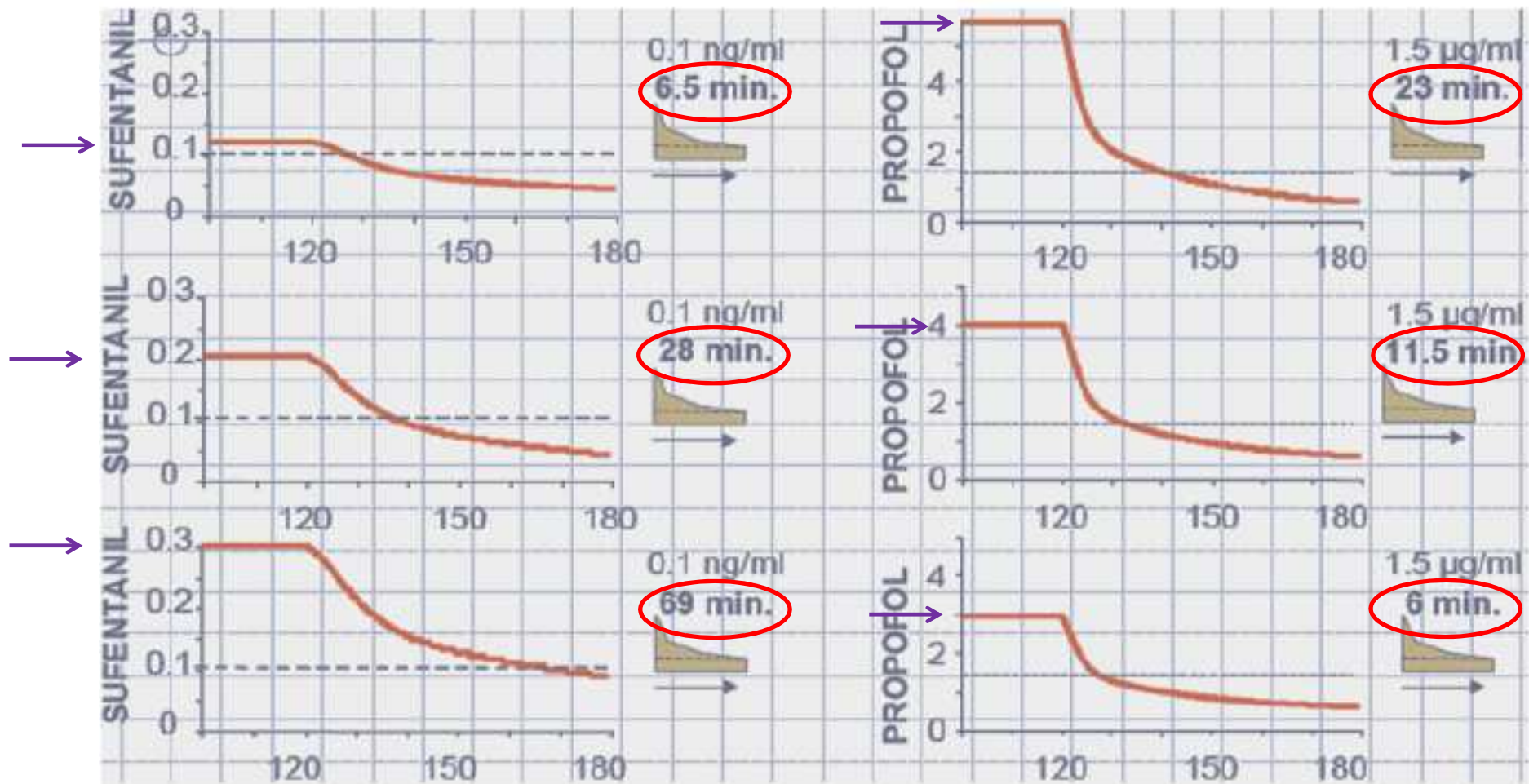
- Plus la durée est longue, plus la décroissance est lente.
- Ceci se traduit par une augmentation de la demi-vie contextuelle.

Concentration de reprise de la ventilation



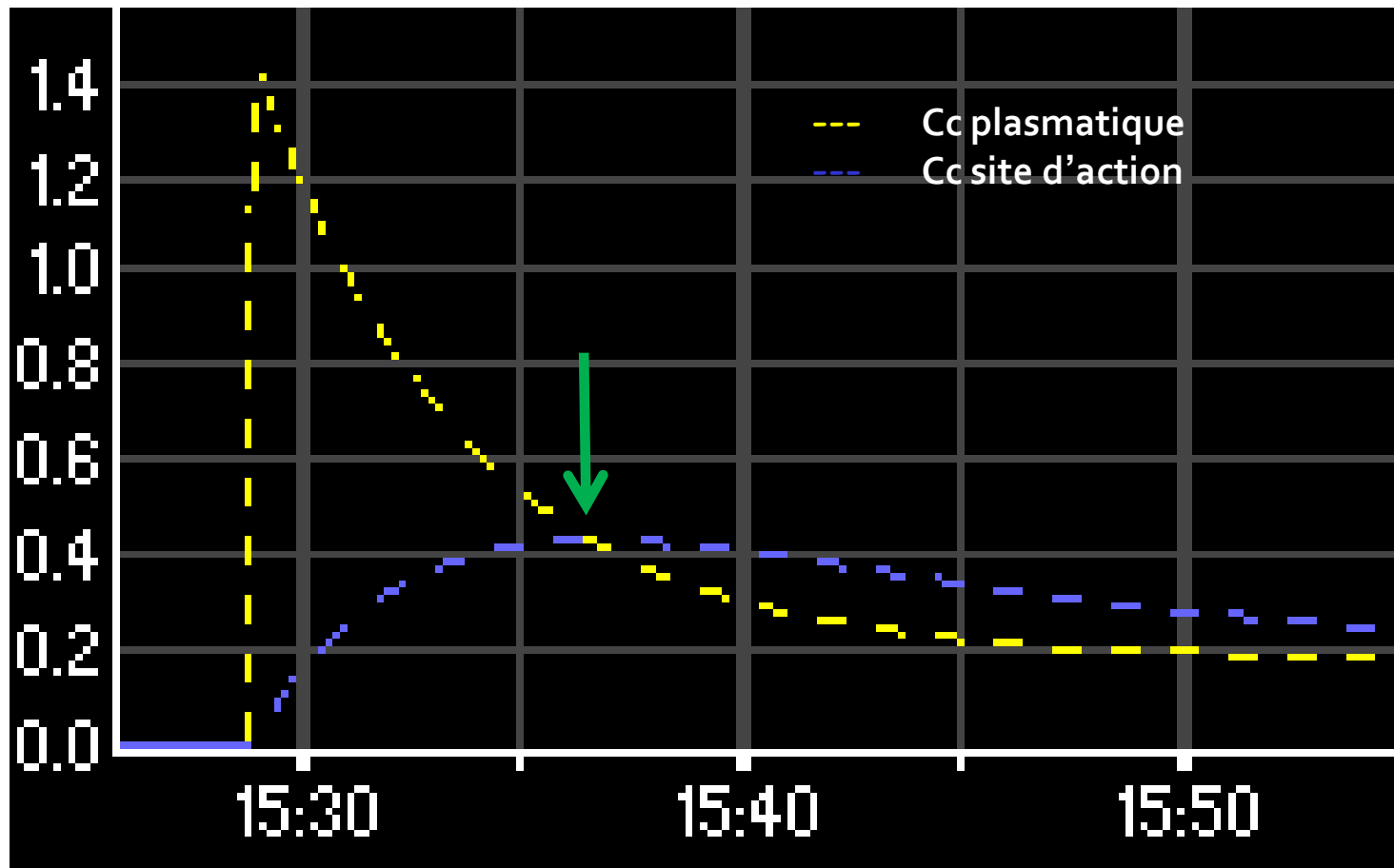
D'après SERVIN F, SFAR 2001,

Demi-vie contextuelle: importance de la concentration cible

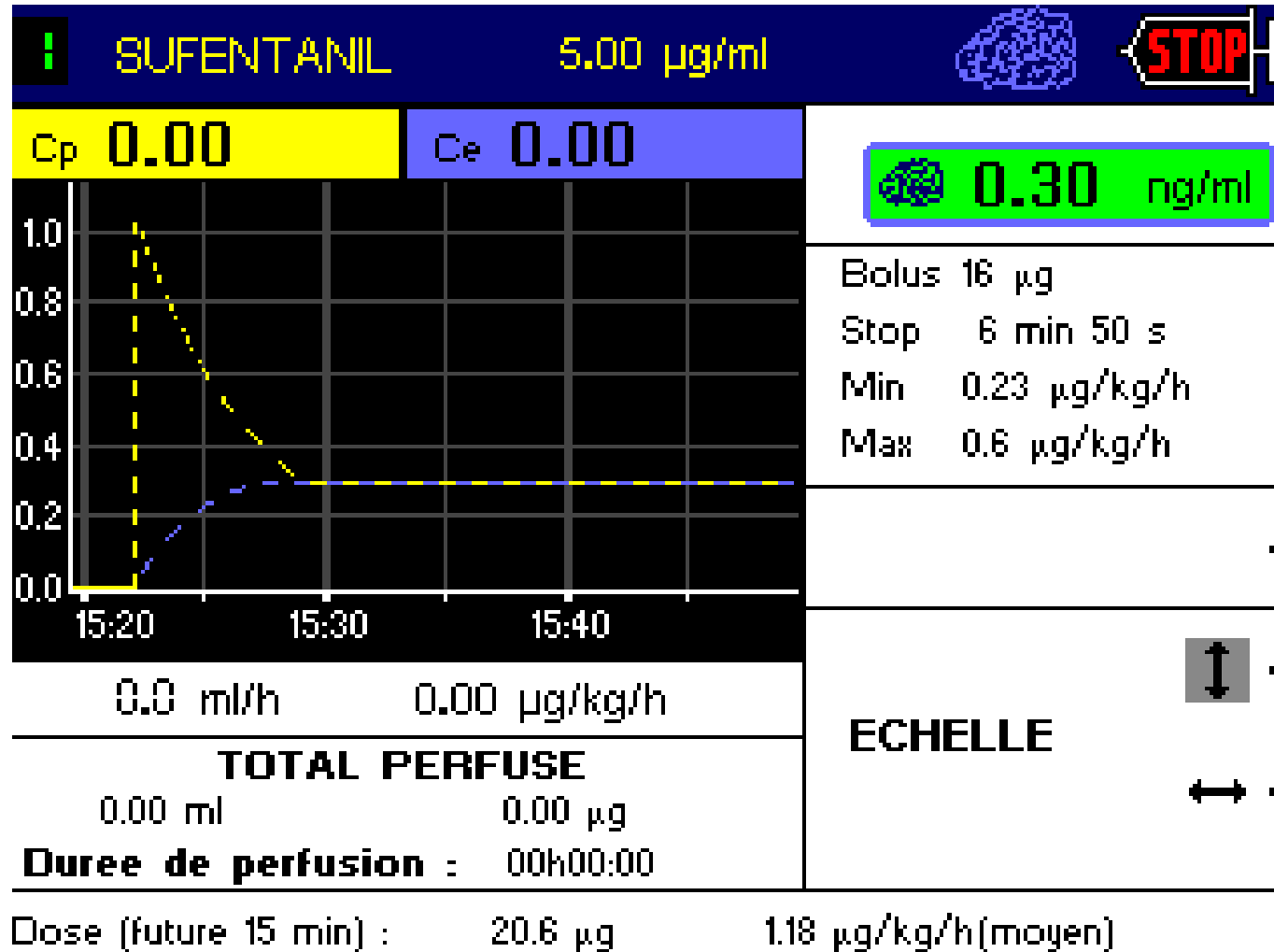


En pratique

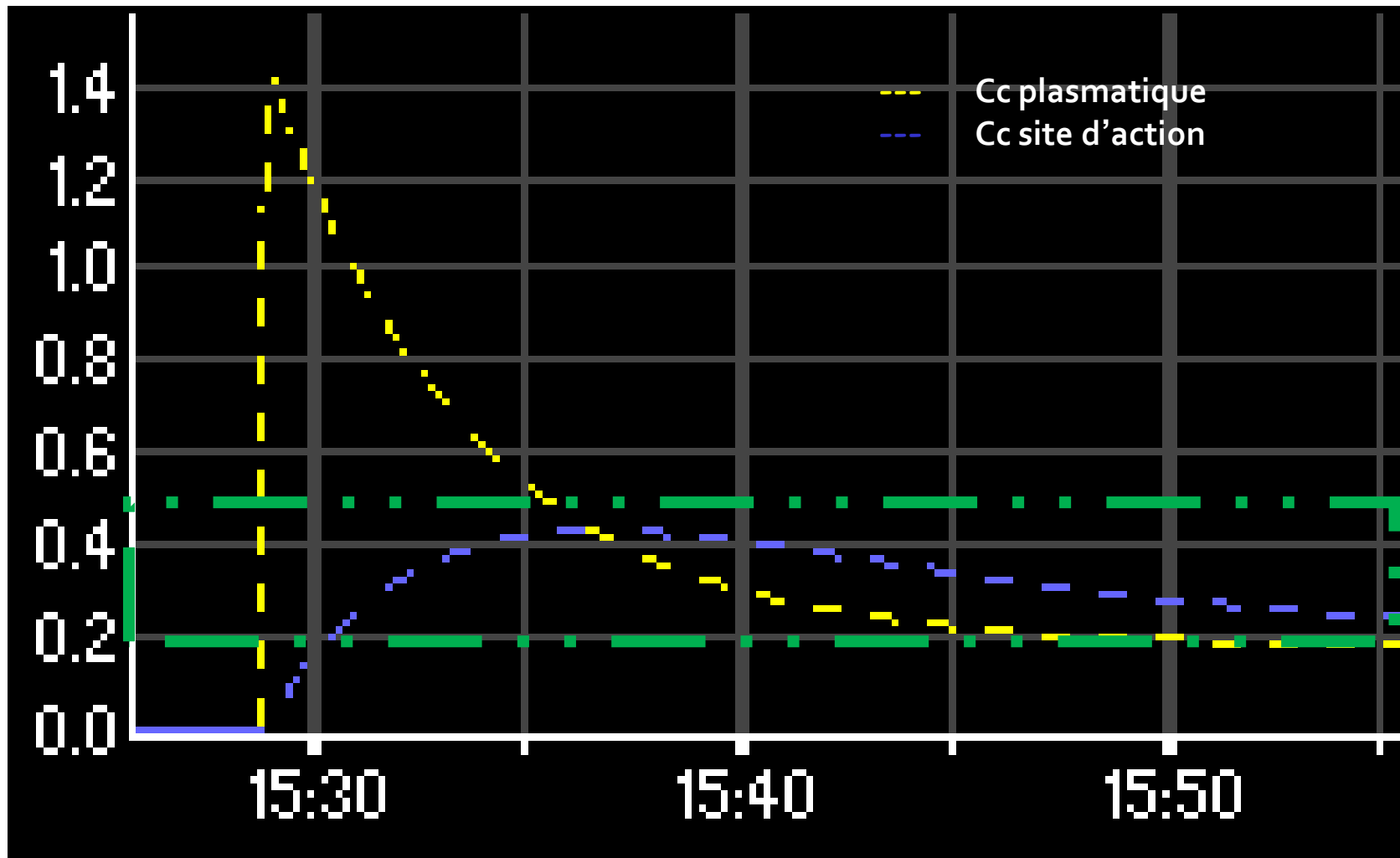
Sufentanil: délai d'action



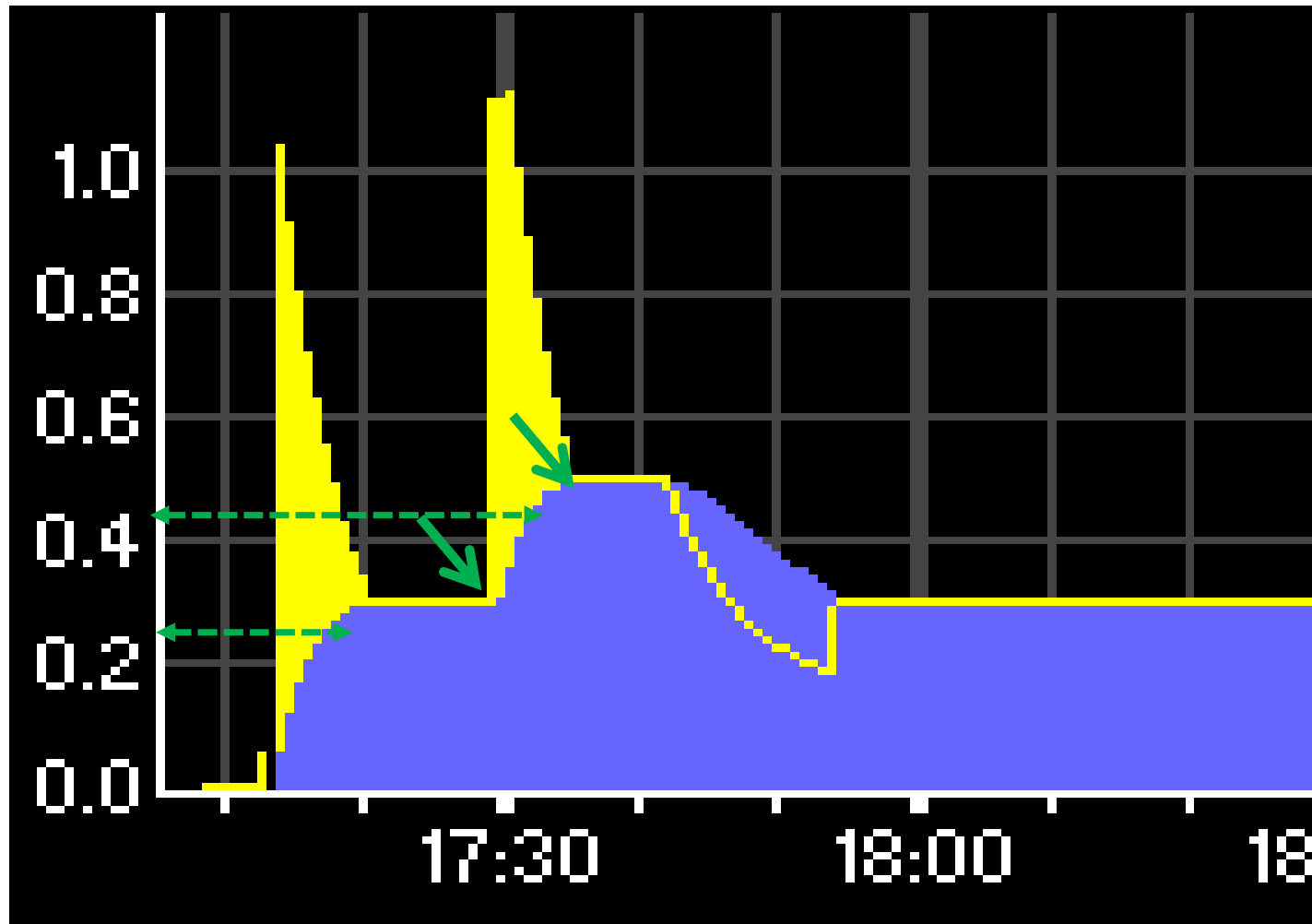
Induction



Sufentanil: fenêtre thérapeutique

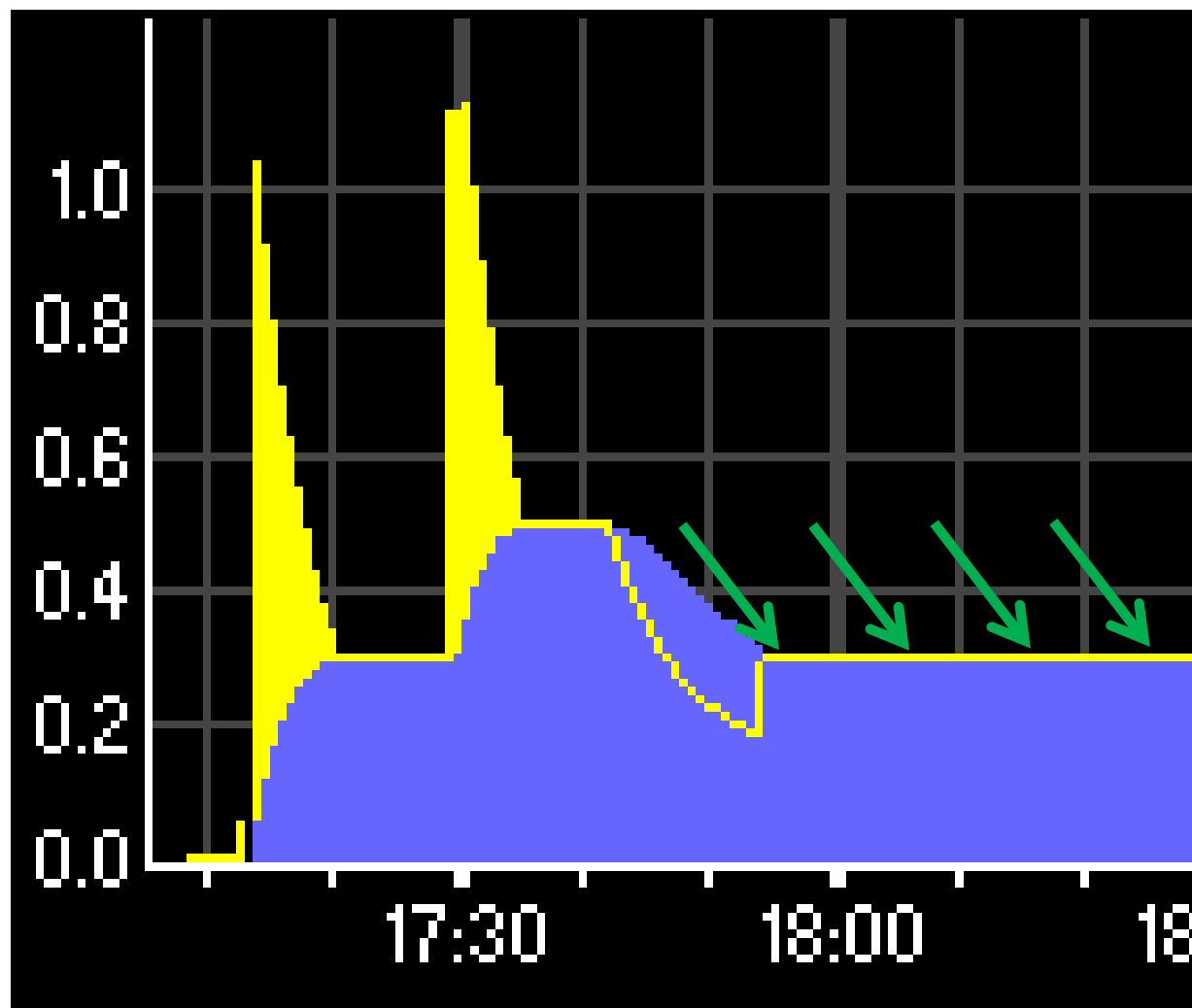


Modification de la cible



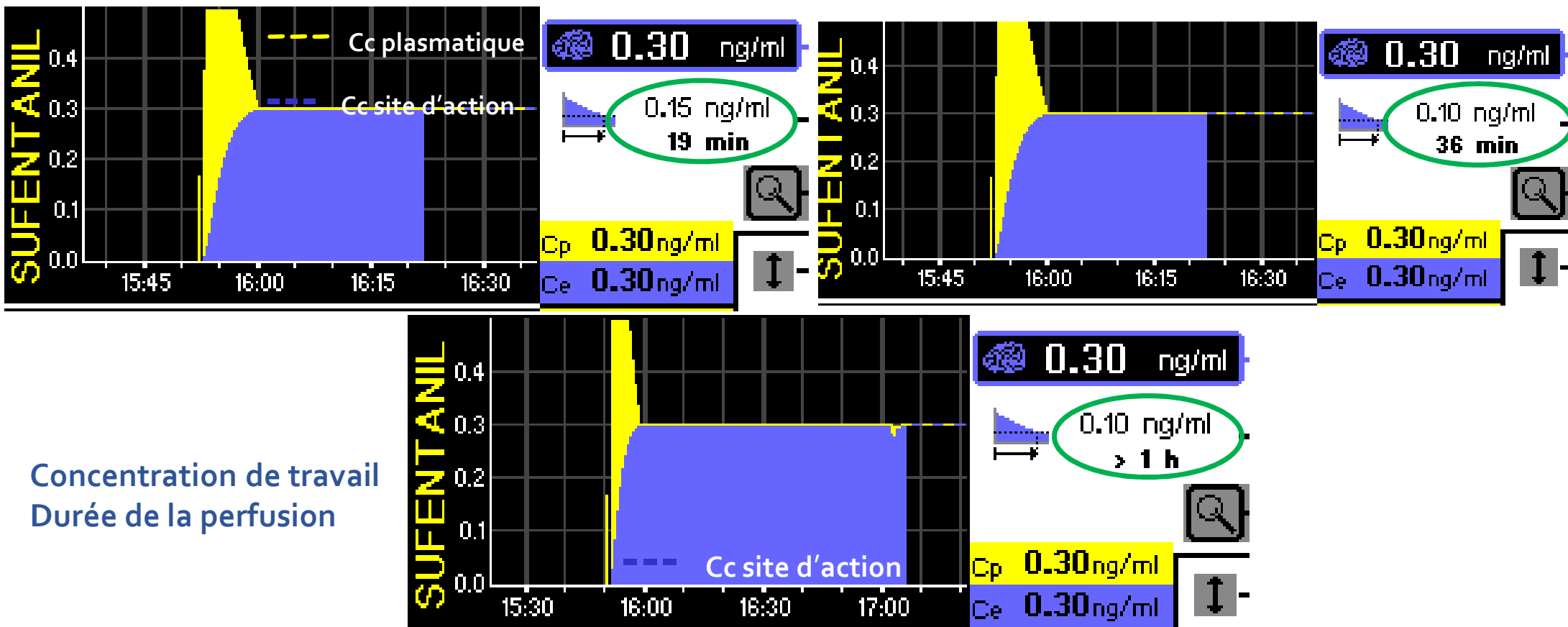
**Intensification
de l'analgésie**

Maintien de la cible



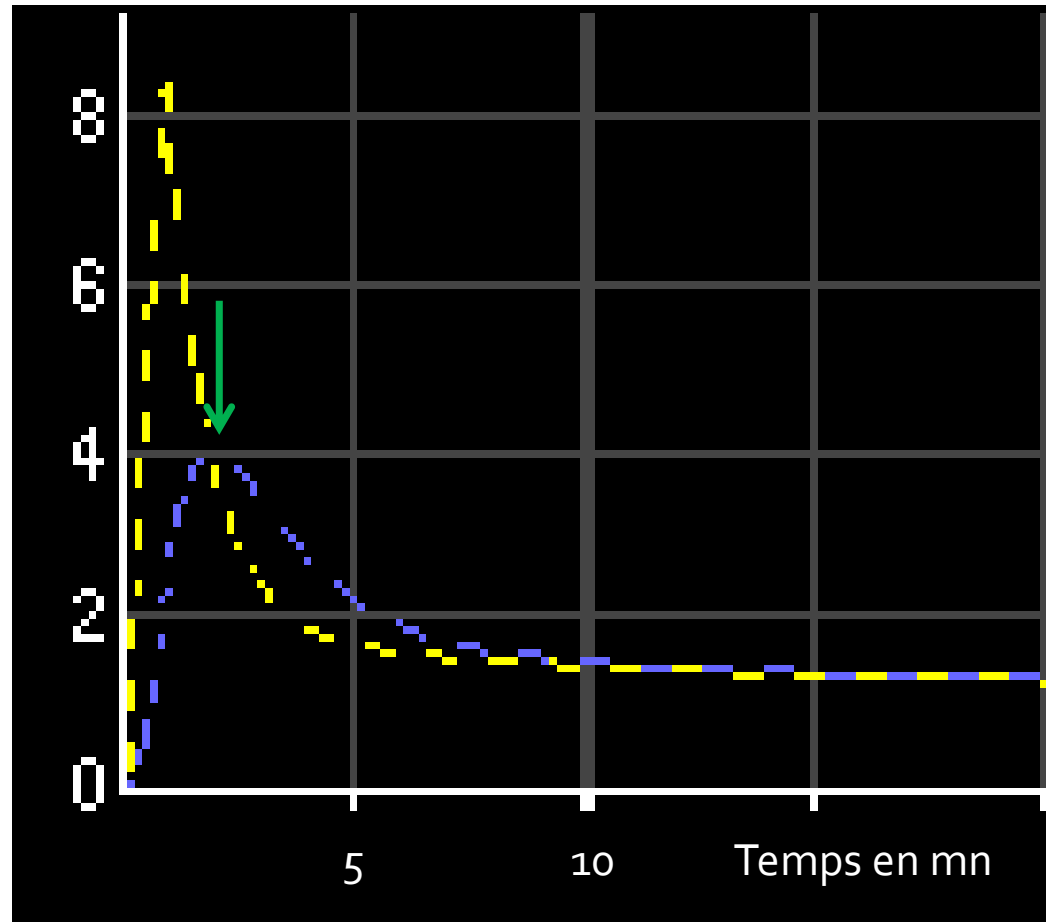
Maintien de l'analgésie

Temps de décroissance

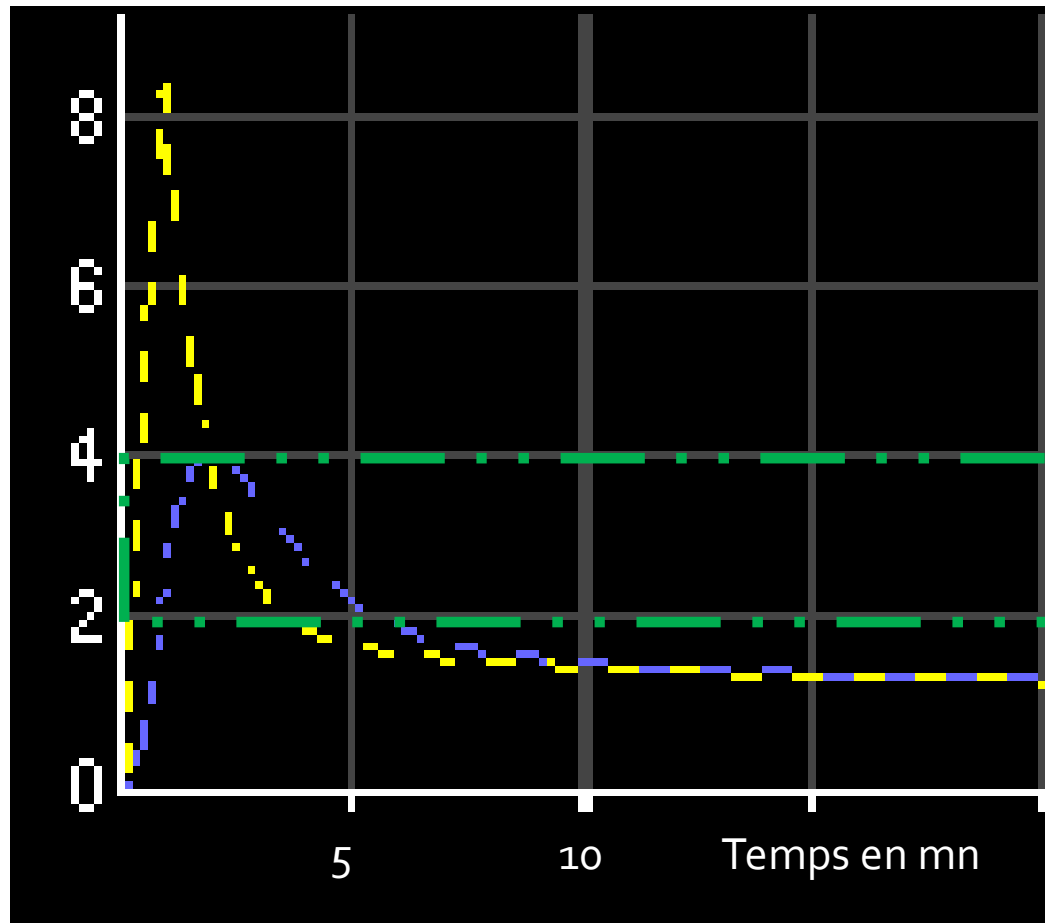


Rémifentanil

Rémifentanyl: délai d'obtention du pic

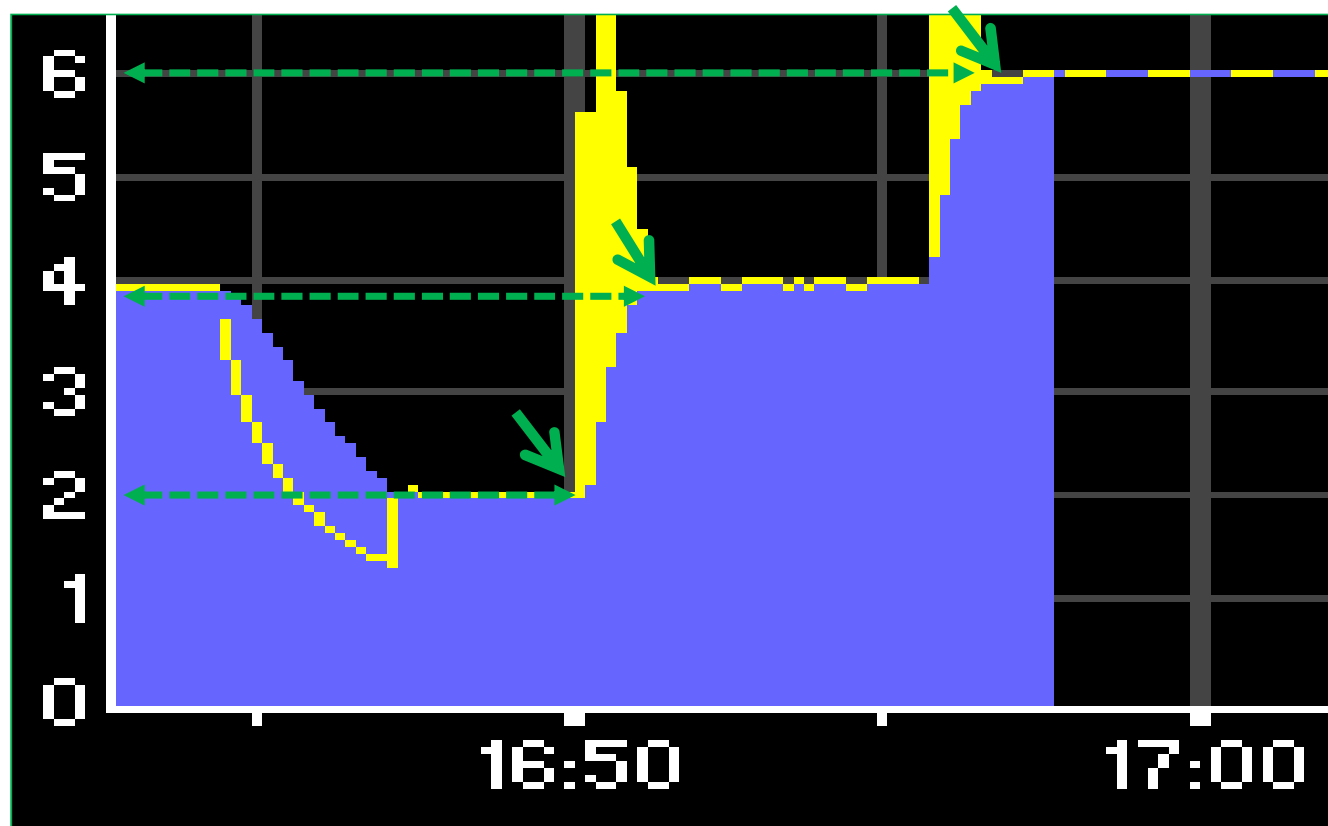


Rémifentanyl: fenêtre thérapeutique



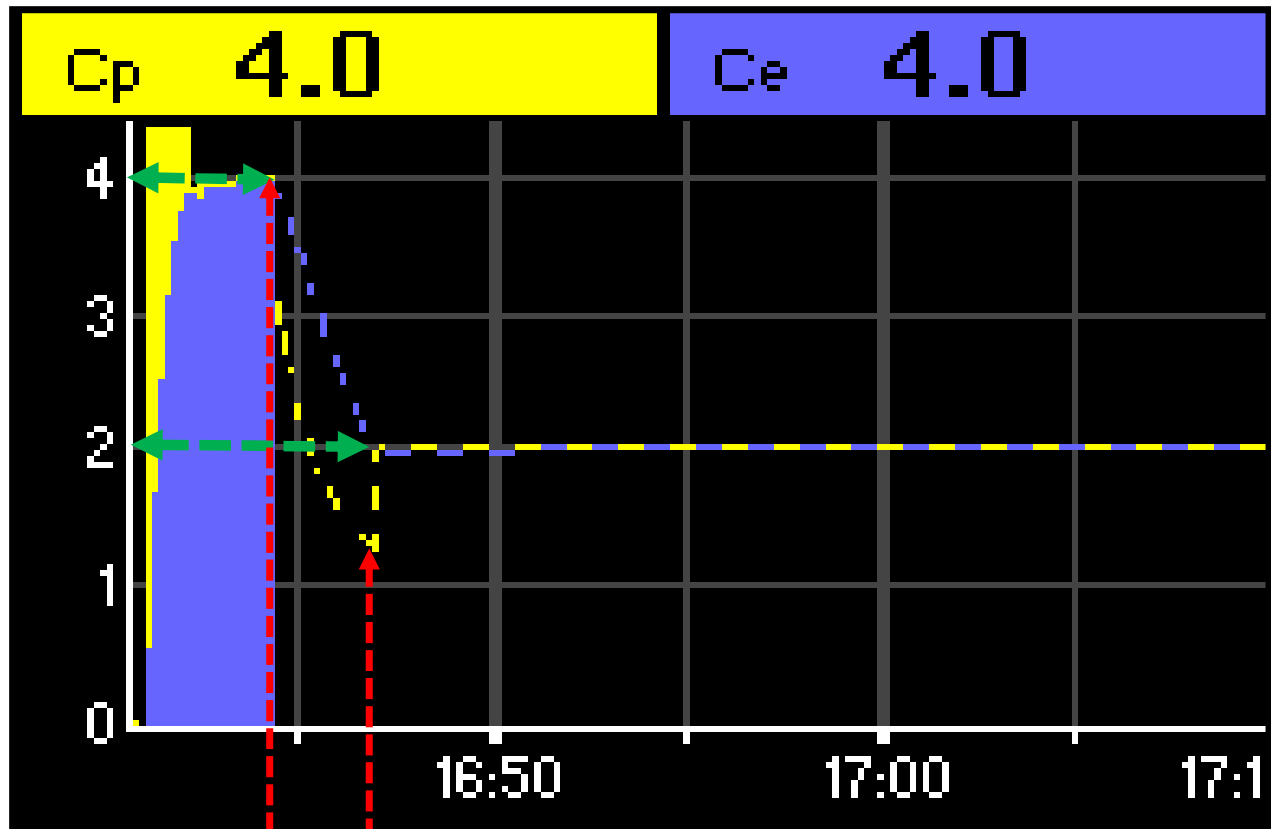
Rémifentanyl: contrôle de l'analgésie

Intensifier l'analgésie

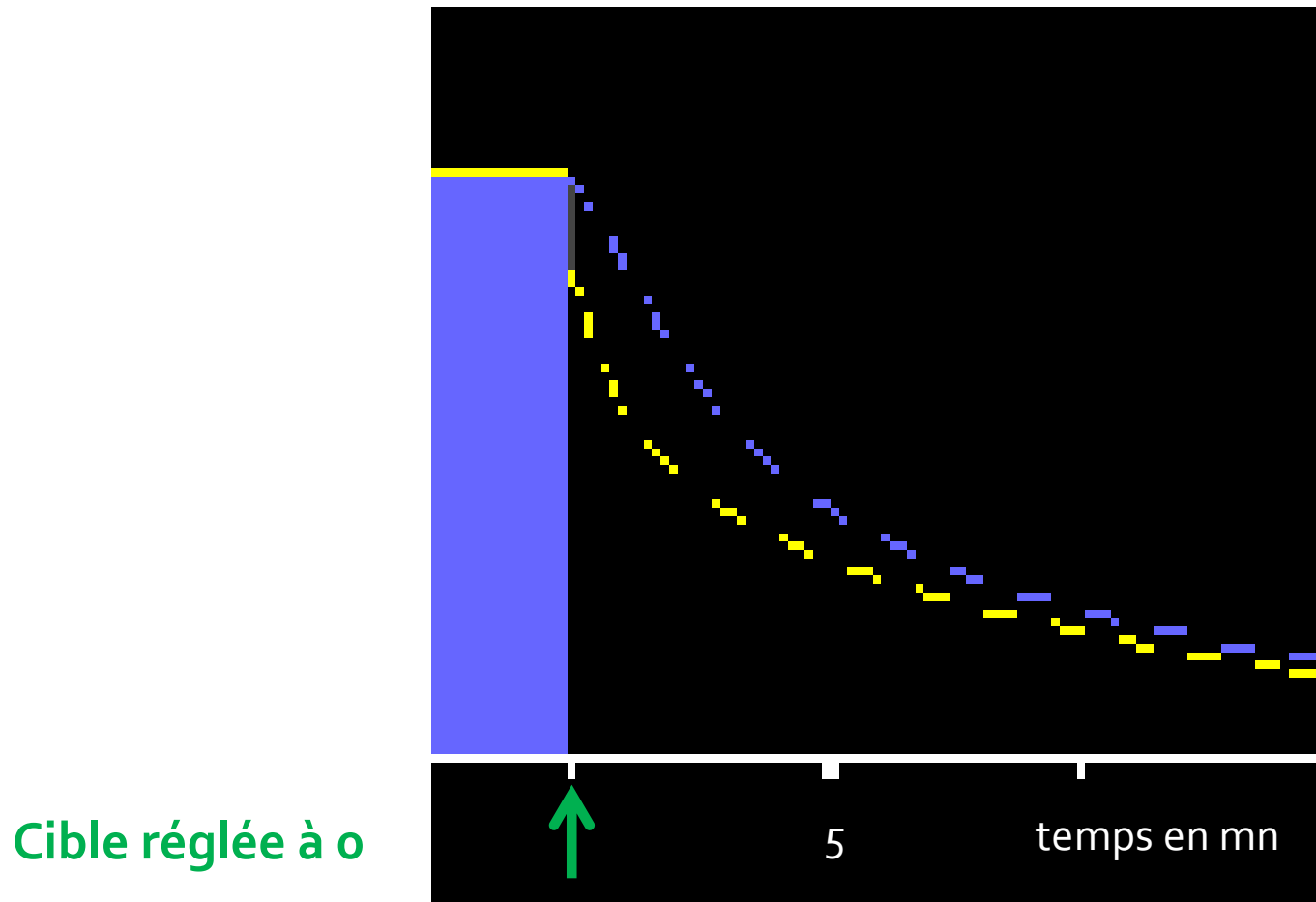


Rémifentanyl: contrôle de l'analgésie

Diminution de la cible



Rémifentanil: temps de décroissance



Limites de l'AIVOC

Ce sont essentiellement celles liées aux modèles pharmacocinétiques

- ➔ Variabilité pharmacocinétique
 - interindividuelle
 - intraindividuelle
- ➔ Approximation initiale
- ➔ Populations étudiées
- ➔ Valeur et détermination de la k_{e0}

En pratique

- ➔ Tester la sensibilité du patient aux agents anesthésiques choisis
- ➔ Pour le propofol:
 - la valeur de la cible effet à la perte du reflexe ciliaire détermine la valeur de la cible à la perte de conscience,
 - Elle donne une «idée» de la sensibilité du patient
- ➔ Ne pas descendre à des concentrations trop basses de propofol en l'absence de surveillance de la profondeur du sommeil (ne pas descendre en dessous de 2 - 2,5 µg/mL en peropératoire → risque de mémorisation)
- ➔ Pour les morphiniques:
 - Interaction avec les hypnotiques est maximale pour l'abolition de la stimulation douloureuse
 - Peu d'interaction sur la perte de conscience
- ➔ Titrer indépendamment l'hypnotique et le morphinique
- ➔ La titration se fait par augmentation progressive de la concentration de l'agent considéré, pour connaître la sensibilité du patient
- ➔ La cible(s) utilisée(s) doit toujours être le(s) plus basse(s) possible(s) pour réduire le délai de réveil

En pratique: respecter les règles de sécurité

- ➔ La dilution doit être standardisée pour chaque agent anesthésique:
 - 1% pour le propofol
 - 20 ou 10 μg / mL pour le rémifentanyl
 - 1 μg / mL pour le sufentanyl
- ➔ Standardiser le positionnement des seringues
 - par exemple: propofol sur le pousse-seringue supérieur et morphinique sur le pousse-seringue inférieur
- ➔ Utiliser des systèmes anti-reflux pour chaque voie de perfusion
- ➔ Pas de bolus manuel en dehors de ceux administrés par le pousse-seringue
- ➔ Diminuer le volume de l'espace mort entre le patient et le pousse-seringue
- ➔ Régler correctement la limite de pression d'occlusion du pousse-seringue
- ➔ Pas de mélange de médicaments dans les seringues d'agent anesthésique utilisé pour l'AIVOC