



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

V Billard , S Passot, F Sztark, S Molliex





Conflits d'intérêts

- Abbvie
- Baxter
- Dräger
- GE

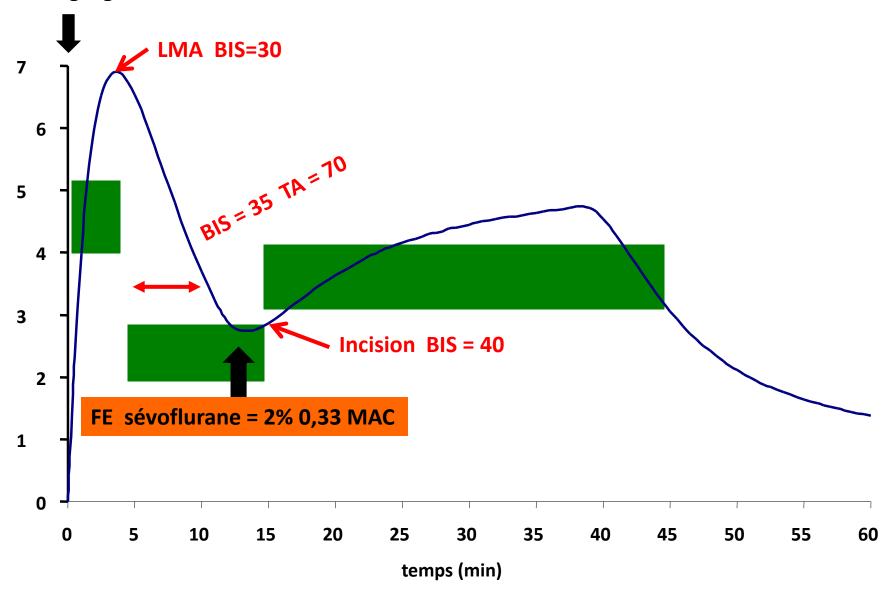
Mr X, 30 ans 1m80 75 kg Chirurgie du LCA /s arthroscopie 2,5 mg/kg propofol , sufentanil 15 μ g BIS = 30 et pas de variation à l'insertion LMA T+4 min

T+5 à T+10 min TA = 70/40 mm Hg BIS = 35

T+12 min: BIS = 40 propofol = 10 mg/kg/h

Incision à T+15 : le malade bouge...

Bolus 2,5 mg/kg





Pharmacocinétique

Pharmacodynamique

Fenêtre Thérapeutique

Concentration

Surdosage

Hypotension

Dépression respiratoire

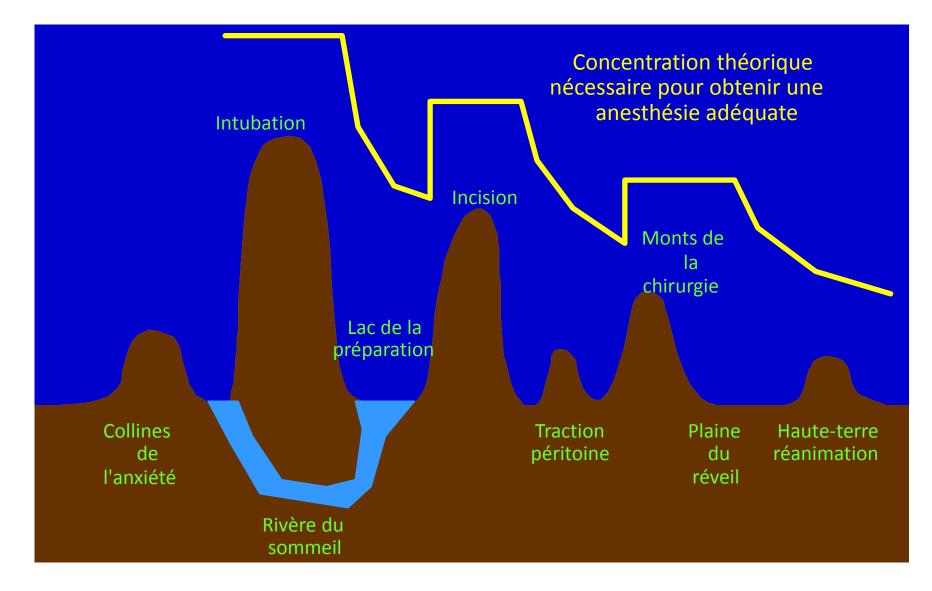
Objectif de concentration

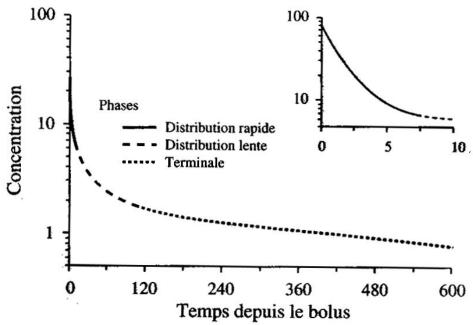
Sous-dosage

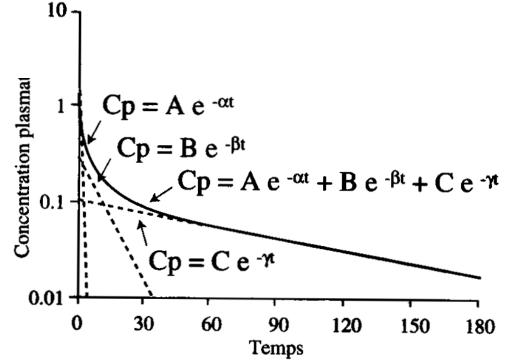
Hypertension, tachycardie

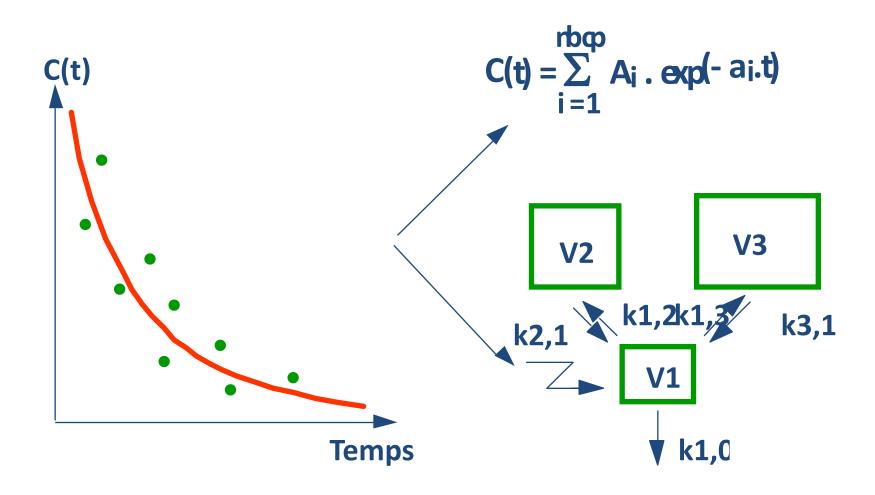
Mouvements

Mémorisation







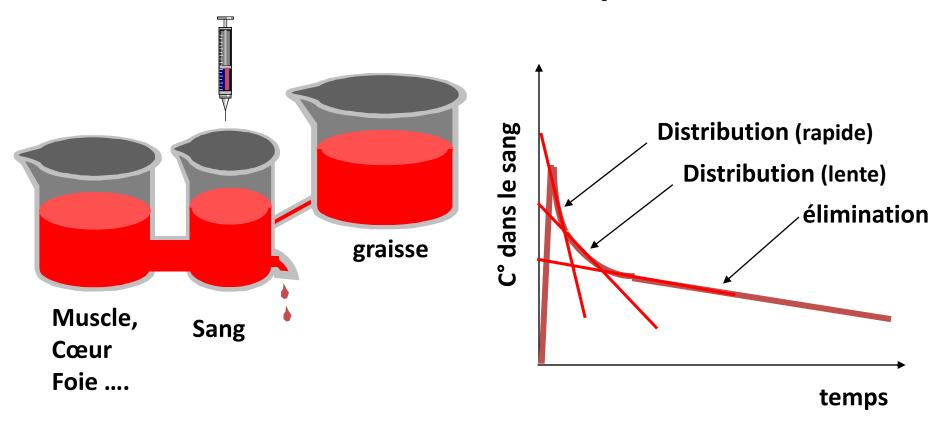


la réalité pharmacocinétique

sa modélisation

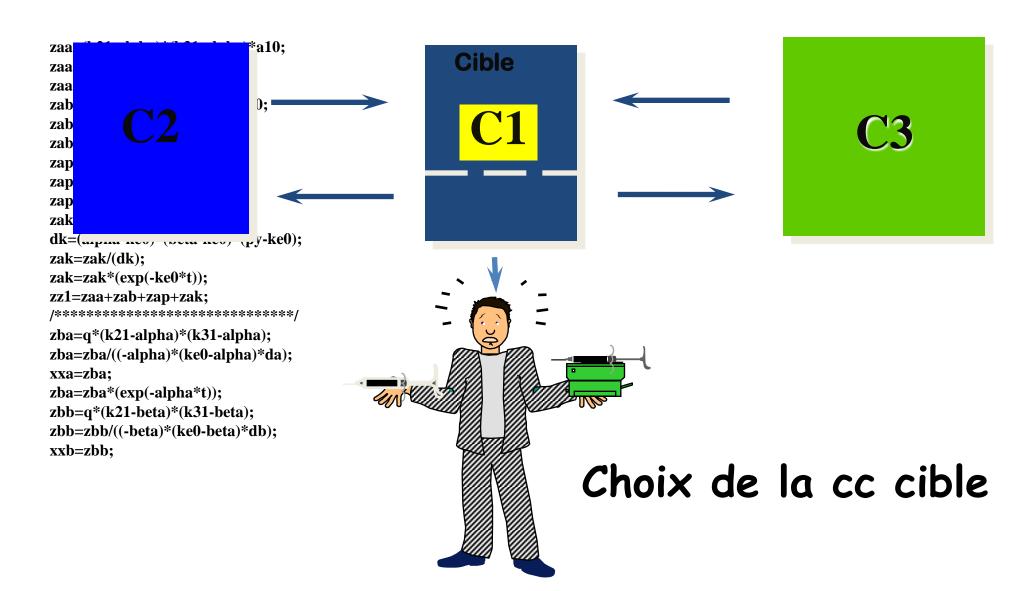
Modèle des agents anesthésiques

= modèle à 3 compartiments

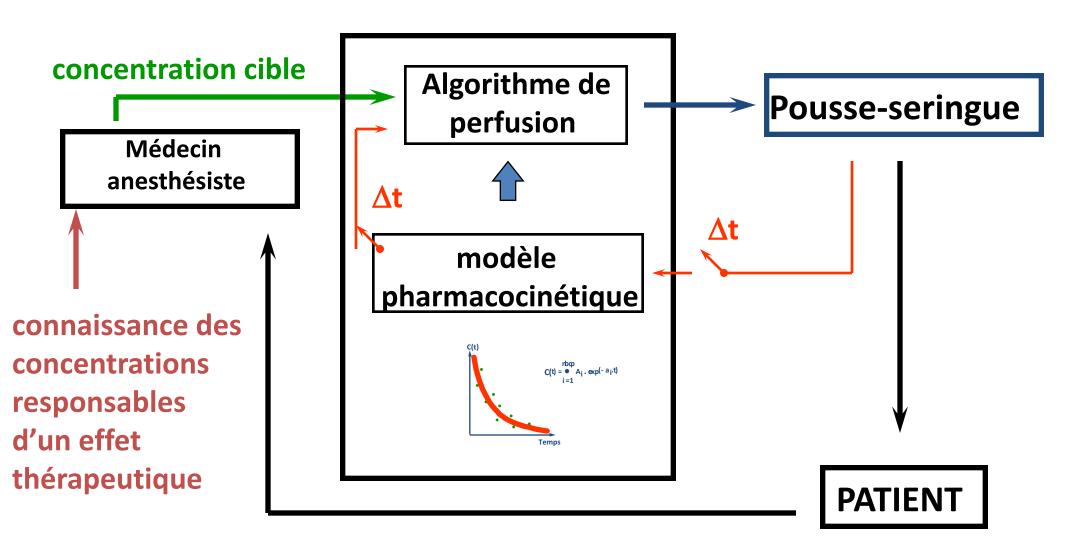


$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

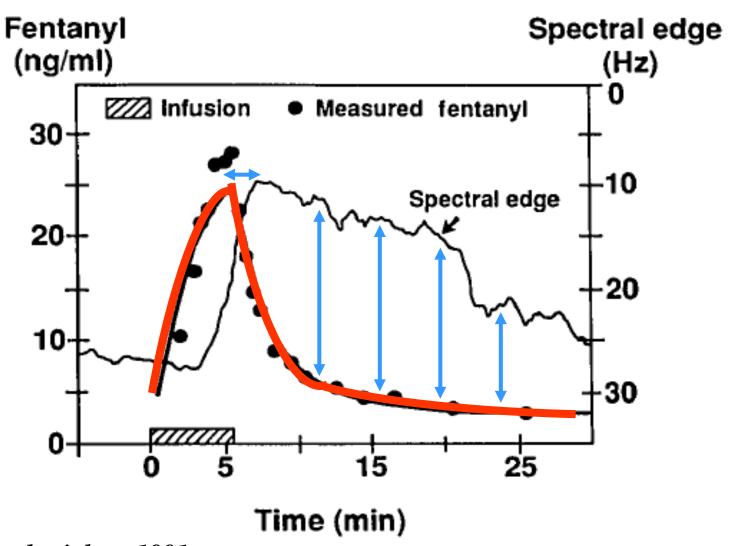
En AIVOC, c'est le logiciel qui fait les calculs...



Le dispositif d'AIVOC

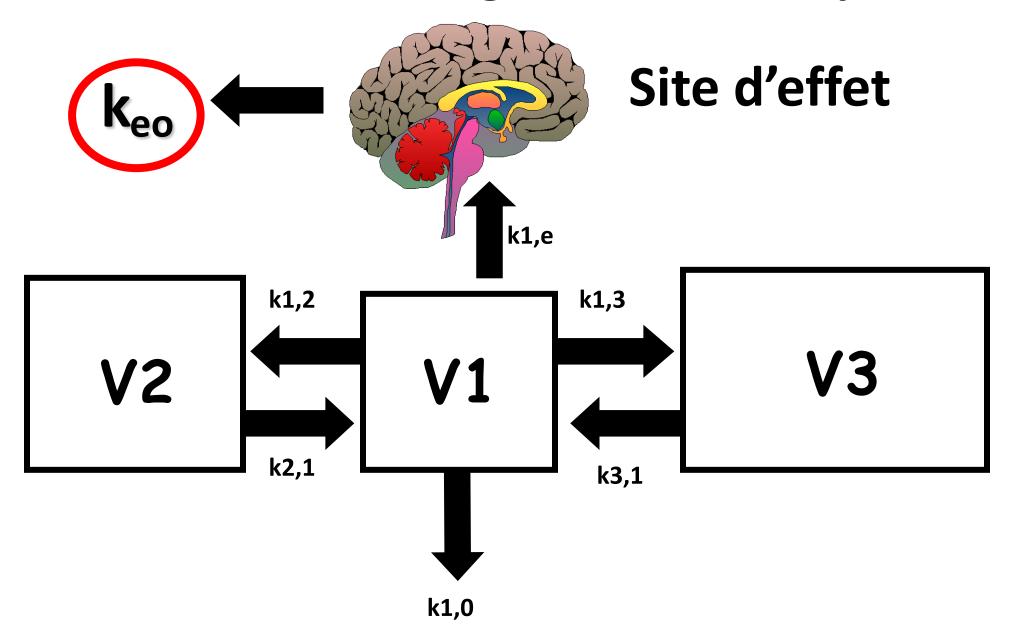


Notion de site d'action

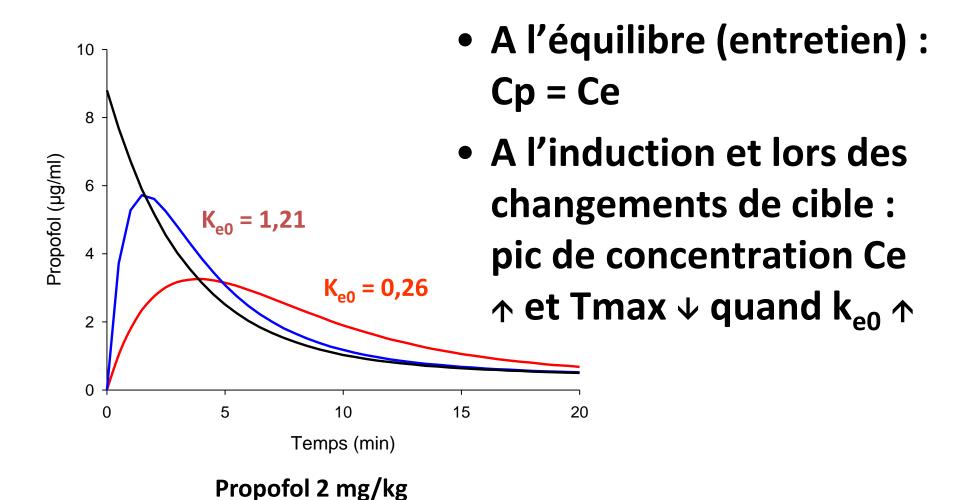


Scott & col., Anesthesiology 1991

Modèle PK-PD des agents anesthésiques



Importance de la k_{e0}



Modèle de Marsh

TCI: Target Controlled Infusion, or Totally Confused Infusion? Call for an Optimised Population Based Pharmacokinetic Model for Propofol.

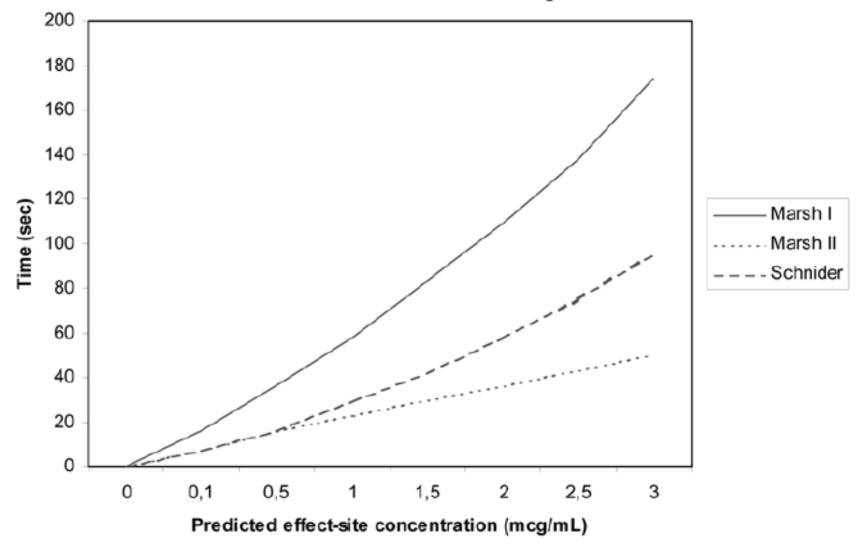
Mats Enlund

Dept of Anaesthesia & Intensive Care, and Centre for Clinical Research, Central Hospital, Västerås, Sweden

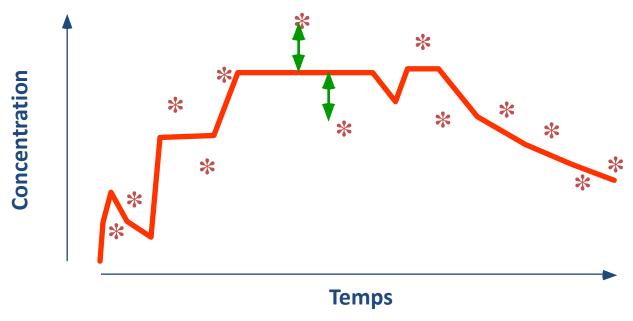
An effect-site target of 3.5 µg/mL was set in each model (male, 40 years, 170 cm, 70 kg).

Variables/ parameters	Marsh (Diprifusor)	Modified Marsh (Open TCI)	Schnider (Open TCI)
Bolus dose (mg)	150	85	68
Time to deliver dose (sec)	46	28	22
Plasma over-shoot (µg/mL)	8.5	5.0	13.4
Time to reach target (min)	3.75	1.5	1.5
(min)			

TCI: Target Controlled Infusion, or Totally Confused Infusion? Call for an Optimised Population Based Pharmacokinetic Model for Propofol.



Variabilité pharmacocinétique et performance du modèle



Erreur de prédiction = (conc. observée - conc. prédite) / conc. prédite

- Biais = médiane des erreurs de prédiction (résidu pondéré) (MDPE)
- Précision = médiane des valeurs absolue des résidus (MADPE)

Performance des modèles pour le diprivan

Modèle	MDAPE (%)	MDPE (%)
Schüttler	22	-12
Dyck	20	42
Tackley	20	-1
Marsh	23	-6
Marsh (Ped)	16	3
Gepts	25	0
Gepts	29	5
Schnider	8-19	-7 -19

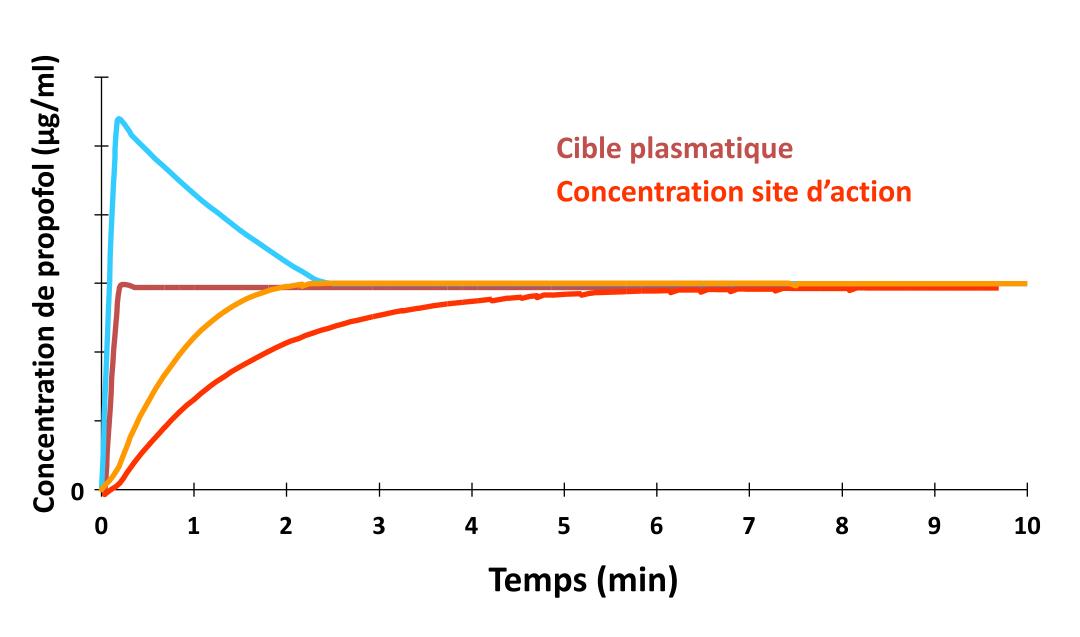
AIVOC : quels médicaments?

- Modèle pharmacocinétique publié
- **©** Ce ⇒ Effet
- **Compatible avec 1 perfusion continue**
- Concentrations cibles dans l'AMM
- Pousse-seringue marqué CE pour AIVOC



Master-TCI (Fresenius) Diprifusor®

1996



« Open TCI »

- Propofol (Marsh, Schnider)
- Sufentanil (Gepts)
- Remifentanil (Minto)

2003: **Primea**

(Fresenius)

• ± Alfentanil (Scott)

- Cible Cp ou Ce
- Pas de tag
- > 16 ans?

2003: PK II

(Care fusion)

2009: Perfusor Space (B-Braun)

2010: **Syramed μSP6000**





(Arcomed)

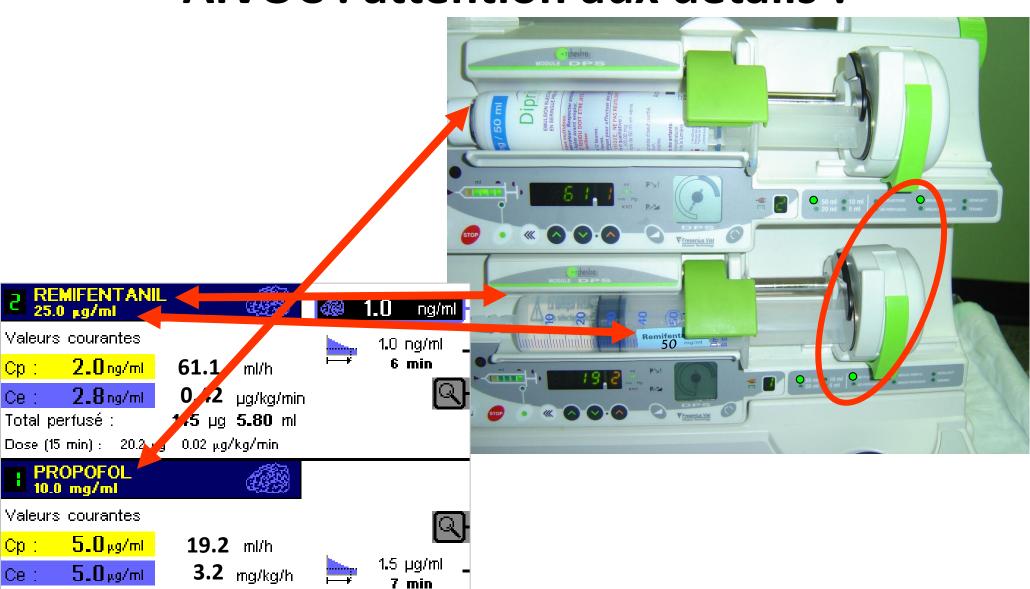








AIVOC: attention aux détails!



µq/ml

Total perfusé :

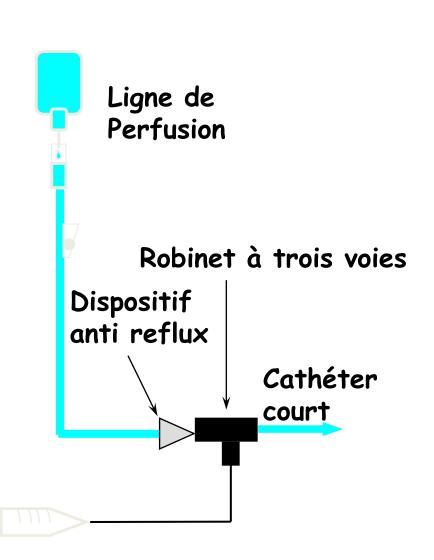
Dose (15 min): 210 mg

276 mg 27.6 ml

12.0 mg/kg/h

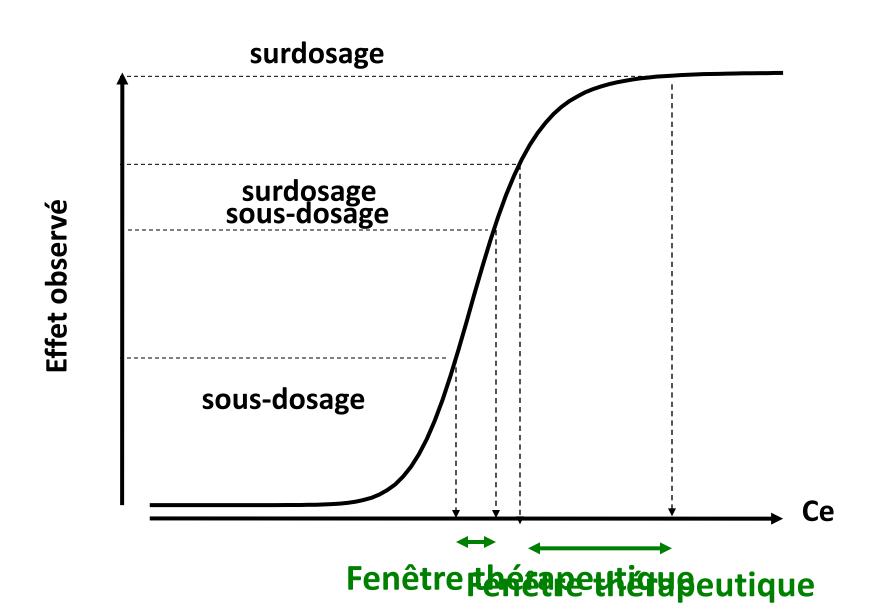
AIVOC: les bonnes pratiques

- Standardisation et protocoles
 - Mode: cible site d'action
 - Dilution standard
 - propofol 1%,
 - rémifentanil 25 μg/ml,
 - sufentanil 1 μg/ml
 - Position des seringues standardisée
 - morphinique en haut
 - propofol en bas
 - 1 modèle de seringues (∅ ≠ → volume ≠)
- Dose programmée = dose reçue
 - Pas de mélange dans la seringue
 - Limiter l'espace mort
 - Pas de bolus manuel



Ligne d'administration de l'agent IV

Indications privilégiées ?



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*

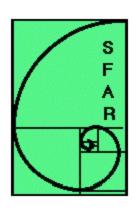
	AIVOC	Ad. manuelle	P
N =	27	27	
Dose Propofol (mg/kg)	391 ± 165	385 ± 186	NS
Mouv ^{ts} Laryngoscopie (Nb)	4	12	< 0.05
Ouverture Yeux (min)	4.6 ± 2.0	10.8 ± 7.3	< 0.05
DmaxPAM + (%)	6.8 ± 1.4	19.0 ± 2.5	< 0.05
DmaxPAM - (%)	8.9 ± 1.2	20.9 ± 1.7	< 0.05
Apnée (Nb)	4	23	< 0.05
PaCO2 à la fin	50 ± 7	58 ± 9	< 0.05

Passot et al. Anesth Analg 2002;94:1212-6

Sédation pour intubation sous fibroscopie

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

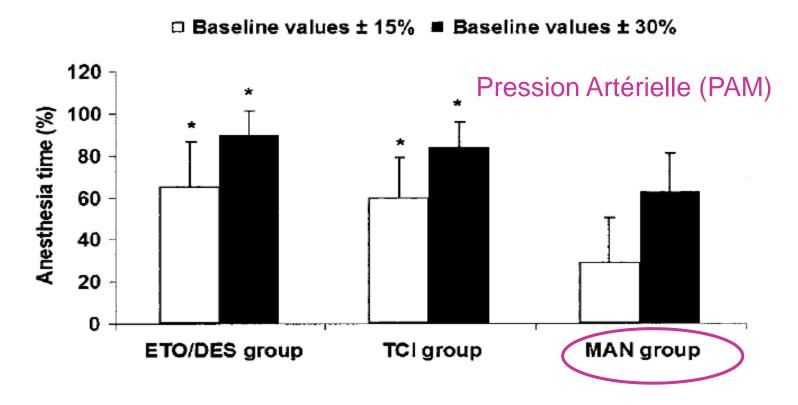
Les concentrations cibles initiales recommandées sont 2 µg/ml pour le propofol et 1,5 ng/ml pour le rémifentanil et doivent être ensuite augmentées par palier jusqu'à l'obtention de l'effet recherché (grade C)



Conférence d'experts intubation difficile (2006)

A Comparison of 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



Passot et al. Anesth Analg 2005; 100: 1338-42

AIVOC propofol : bénéfices

- Après déploiement en France (Ecoffey AFAR 2001) :
 - 5 centres formateurs > 30 centres experts > formation sur site des médecins
 - Bon contrôle du niveau d'anesthésie
 - Titration de l'induction
 - Qualité du réveil

Performances cliniques

- Stabilité hémodynamique meilleure (Passot Anesth Analg 2005)
- Moindre dépression respiratoire en Ventilation Spontanée (Passot Anesth Analg 2002)
- Nombre de réglages / 4 (Newson, Anesth Analg 1995)

Propofol AIVOC vs. débit massique?

20 études randomisées, 1759 patients

- Doses / délais d'induction : similaires
- Doses totales et coût : AIVOC > manuel
- Charge de travail (nb réglages) \(\square \) en AIVOC
- Risque de mouvement, variations PA/FC : discuté
- Dépression respiratoire : discuté
- No awareness
- Délai de réveil : similaires
- Variabilité des doses, des délais et des réactions
- Satisfaction Patient ou Chirurgien : similaires
- Satisfaction de l'anesthésiste : 7 en AIVOC



Utilisation de l'AIVOC en 2013?

Enquête de pratique

- 78 questions, envoyées par GoogleDoc aux anesthésistes (privé ou public) & internes
- 1003 réponses, 62% ← hôpitaux publics, 25% internes

Matériel :

• Disponible: 93%, Utilisé > 1 fois / semaine: 46 %, Jamais: 3.4%

Agents:

- Propofol 90%, Remifentanil 82%, Sufentanil 35%
- Indications
 - ATIV propofol 22%
 - Pas d'halognéné disponible : 55%
 - Facilité de titration : sujet âgé 64%, V. Spont. 52%, instabilité hémodynamique 18%
 - Sédation en endoscopie ou radiologie : 75%
 - Indication spécifique : thyroide 39%, scoliose 64%
 - Réanimation: 5.5%
- Contre-indications
 - L'IADE ne sait pas faire / n'aime pas 16%
 - Coût 11% et gaspillage 19%
 - Chirurgie longue, patient obèse 41%
 - Connaissance insuffisante 5%
- Connaissances : covariables des modèles du propofol : < 50% bonnes réponses
 - Demandes : D'autres modèles, du matériel, des formations complémentaires

Populations extrêmes



Modèles du Propofol

Marsh, Br J Anaesth 1992

V1 (L)	0.228*WT
K ₁₀ (min ⁻¹)	0.119
K ₁₂	0.112
K ₂₁	0.055
K ₁₃	0.0419
K ₃₁	0.0033
Ke0	(0.247)

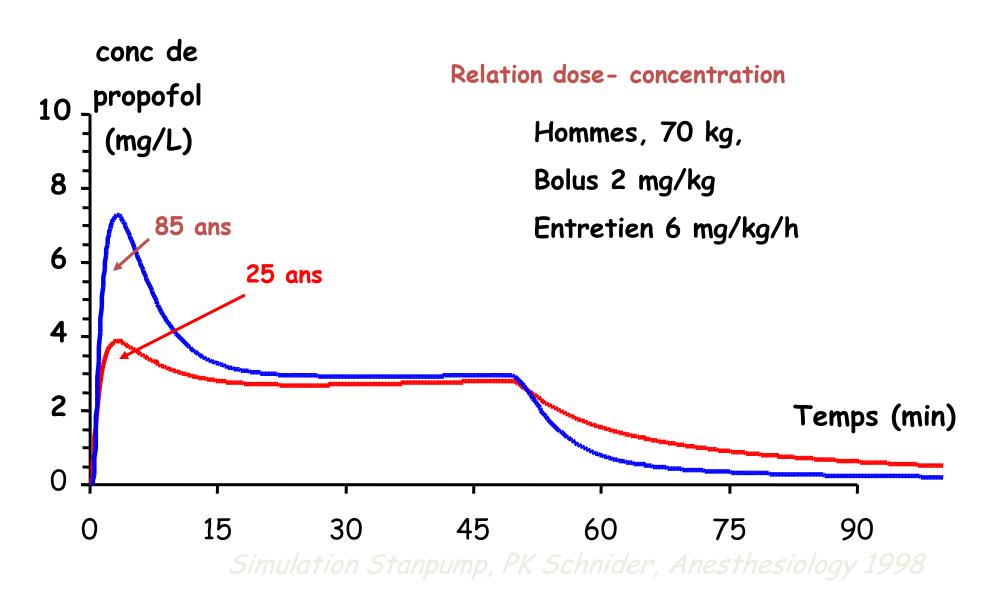
Schnider, Anesthesiology 1998

V ₁ (L)	4.27
V_2	18.9 - 0.391*(age - 53)
V_3	238
CL ₁ (L/min)	1.89 + (WT- 77)*0.0456
	- (LBM - 59)*0.0681+ (HT-177)*0.0264
CL ₂	1.29 - 0.024*(age - 53)
CL ₂	0.836
Ke0 (min ⁻¹)	0.456

Sujet agé: propofol

70 kg, 1m70	Marsh
V ₁ (L)	15.96
$\overline{V_2}$	32.5
$\overline{V_3}$	203
CL1 (L/min)	1.9
CL2	1.79
CL3	0.67

Sujet âgé



Sujet âgé: rémifentanil

70 kg 1m70, LBM 55 kg.m ⁻²	Modèle (Minto, Anesthesiol 1997)	40 ans	90 ans
V ₁ (L)	5.1 – 0.0201*(age - 40) + 0.072*(LBM - 55)	5.12	4.115
V_2	9.82 – 0.0811*(Age – 40) + 0.108*(LBM - 55)	9.85	5.795
V_3	5.42	5.42	-
CL ₁ (L/min)	2.6 - 0.0162*(Age – 40) + 0.0191*(LBM - 55)	2.61	1.8
CL_2	2.05 - 0.0301*(Age – 40)	2.05	0.545
CL_3	0.0706 - 0.0113*(Age – 40)	0.07	0.0135

Modèles du Propofol

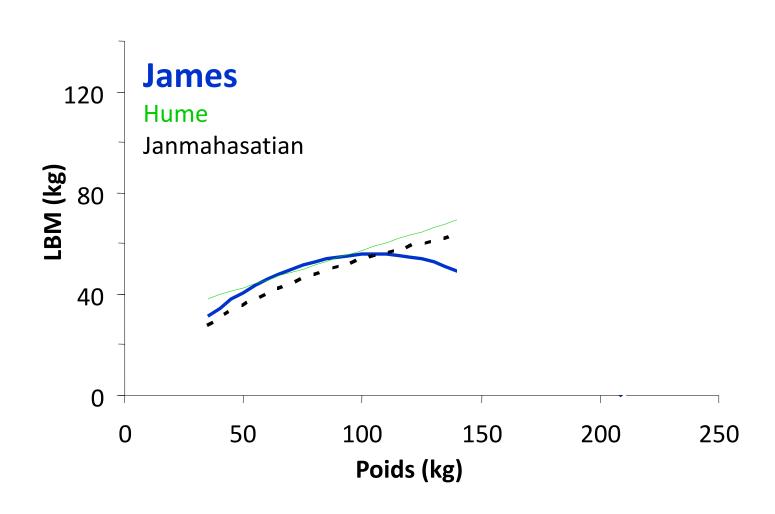
Marsh, Br J Anaesth 1992

V1 (L)	0.228*WT
K ₁₀ (min ⁻¹)	0.119
K ₁₂	0.112
K ₂₁	0.055
K ₁₃	0.0419
K ₃₁	0.0033
Ke0	(0.247)

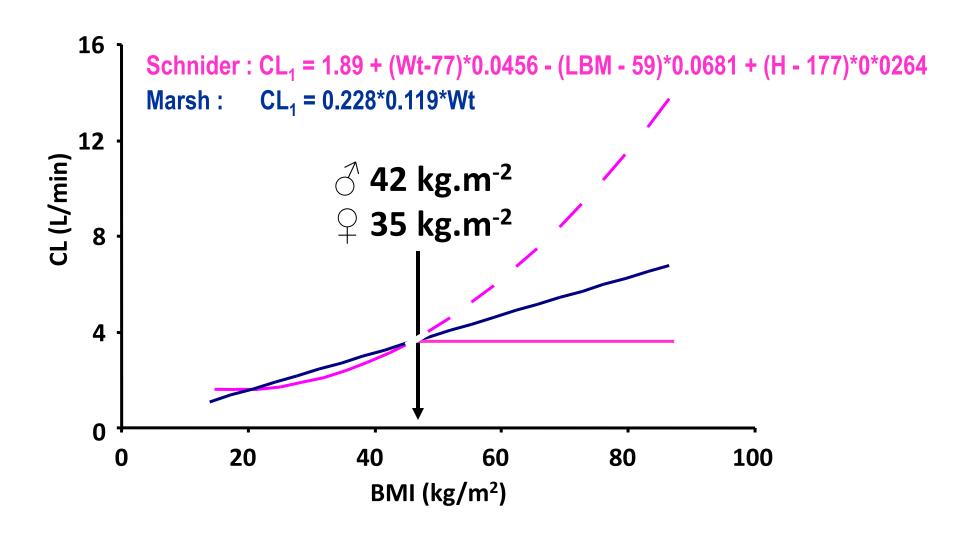
Schnider, Anesthesiology 1998

V ₁ (L)	4.27		
V_2	18.9 - 0.391*(age - 53)		
V_3	238		
CL ₁ (L/min)	1.89 + (WT- 77)*0.0456		
	- (LBM - 59)*0.0681+ (HT-177)*0.0264		
CL ₂	1.29 - 0.024*(age - 53)		
CL ₃	0.836		
Ke0 (min ⁻¹)	0.456		

Obèse et Lean Body Mass



Propofol chez l'obèse : Marsh ou Schnider?



Remifentanil et estimation de la LBM

Poids	Minto (Anesthesiol 1998)		
LBM (James)			
V1 (L)	5.1 – 0.0201*(age - 40) + 0.072*(LBM - 55)		
V2	9.82 – 0.0811*(Age – 40) + 0.108*(LBM - 55)		
V3	5.42		
CL1 (L/min)	2.6 - 0.0162*(Age – 40) + 0.0191*(LBM - 55)		
CL2	2.05 - 0.0301*(Age – 40)		
CL3	0.0706 - 0.00113*(Age – 40)		

Au total...

Obèse

- Propofol
 - Marsh (perfusion courte)
 - Schnider
 - + LBM limité sinon surdosage
- Remifentanil
 - Minto
 - +LBM limité sinon sous-dosage

Sujet âgé

- Propofol : Schnider +++
- Remifentanil: AIVOC>manuel

Tous

• Evaluer et titrer +++

AIVOC chez l'enfant



L'âge influence la pharmacologie

Nouveau né :

- − ¥ doses

Nourrisson:

- → volumes distribution (0-2 ans),

 → clearance (0-6 mois)

Grands enfants prépubères

- ↗↗ volumes distribution, ↗ clearance intercompartimentale
- Doses > adulte pour le même effet

Propofol: modèles pédiatriques?

Sang

Richement vasc.

Pauvrement vasc.

	Kataria Anesthesiology 1994	Paedfusor Br J anaesth 2005	Marsh Br J Anaesth 1991	Schuttler* Anesthesiology 2000	Schnider* Anesthesiology 1999
Covariables	P, âge	Р	Р	P, âge, art ou v	P, taille âge, MM
V ₁ (L)	10.4	9.7	6.8	7.2	4.27
V ₂ (L)	20	20.1	17.6	20.6	37.3
V ₃ (L)	164	123	40.7	266	238
CL ₁ (L/min)	0.68	0.61	0.68	0.56	0.37
CL ₂ (L/min)	1.16	1.1	0.58	1.04	2.42
CL ₃ (L/min)	0.52	0.41	0.14	0.46	0.83

Valeurs pour 1 enfant de 6 ans et 20 kg.

Constant & col. Ann Fr Anesth Réanim 2013

^{*} Modèle mixte adulte & enfants

Remifentanil

Age	0-2 mo	2mo-2 y	2-6 y	7-12y	13-16y	16-18y
n =	8	6	7	6	4	3
Vss	453 ± 145*	308 ± 89	240 ± 130	249 ± 91	223 ± 31	242 ± 109
(ml/kg)						
CL (ml/min/kg)	90± 37*	92 ± 26*	76 ± 22	60 ± 22	57 ± 21	47 ± 2
T _{1/2} β (min)	5.4 ± 1.8	3.4 ± 1.2	3.6 ± 1.2	5.3 ± 1.4	3.7 ± 1.1	5.7 ± 0.7

→ Vss et CL chez les nouveaux nés,

T_{1/2} élimination et variabilité indépendants de l'âge

Au total, chez l'enfant...



- Paedfusor ± Marsh péd >Schnider >>manuel
- Schnider:
 - Sous-dosage initial
 - Surdosage entretien → attention aux + fragiles

Remifentanil

- 7 doses d'origine essentiellement cinétique
- Vss et CL ≥ de 0-20 ans
 - -> Appliquer un modèle adulte ⇒ sous-dosage



AIVOC

Indications liées au terrain

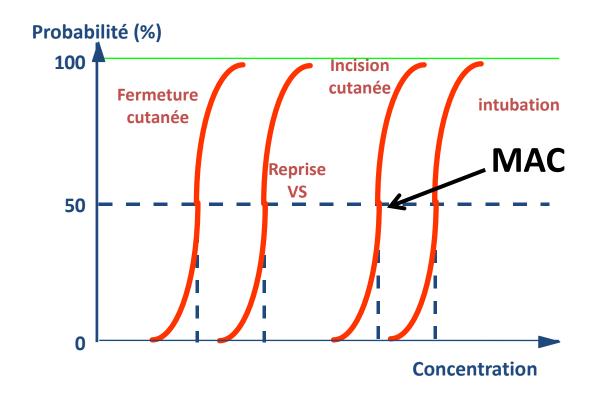
- Sujet âgé, fragile
- Stabilité hémodynamique

Indications liées aux contraintes chirurgicales ou anesthésiques

- Maintien d'une ventilation spontanée (ID, endoscopies, sédation peropératoire,...

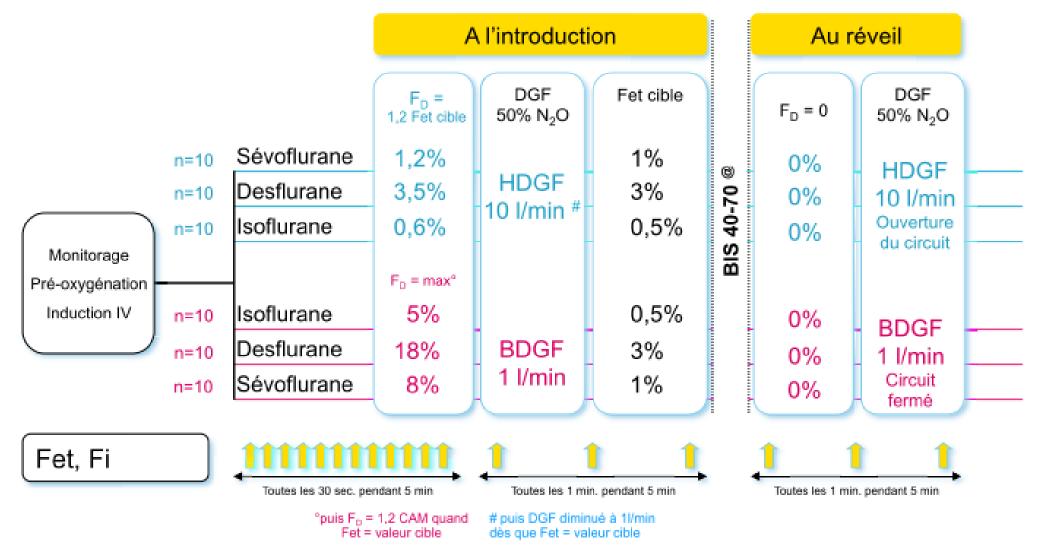
Anesthésie INhalée Objectif Conc ...

- Mesure de la concentration (FE)
- Relation concentration effet



Optimisation de l'administration?

Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhalés: débit de gaz frais ou fraction délivrée?

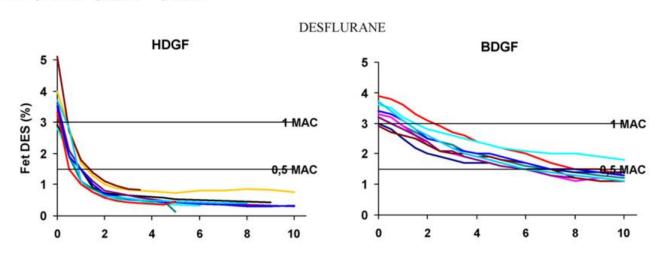


Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhalés: débit de gaz frais ou fraction délivrée?

	Desflurane		Sévoflurane		Isoflurane	
(m ± DS; n=10 par groupe)	HDGF	BDGF	HDGF	BDGF	HDGF	BDGF
DGF (I/min)	10	1	10	1	10	1
Délai (min) pour atteindre 50% de la Fet cible	0,9 ± 0,3 §	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2 §	0,8 ± 0,2	1,4 ± 0,5	1,2 ± 0,5
Délai (min) pour atteindre 80% de la Fet cible	3,7 ± 2,7 §	1,4 ± 0,2*	2,7 ± 0,9 §	1,4 ± 0,3**	7,4 ± 2,3	2 ± 0,9***
Délai (min) pour atteindre 100% de la F _{et} cible	-	1,7 ± 0,2	-	1,8 ± 0,2	-	2,7 ± 1,4
Nb de patients n'ayant pas atteint la Fet cible à 10 min	6/10	0	6/10	0	9/10	0
Surdosage (Fet max/Fet cible, %)	0	37 ± 13	0	57 ± 20		15 ± 8

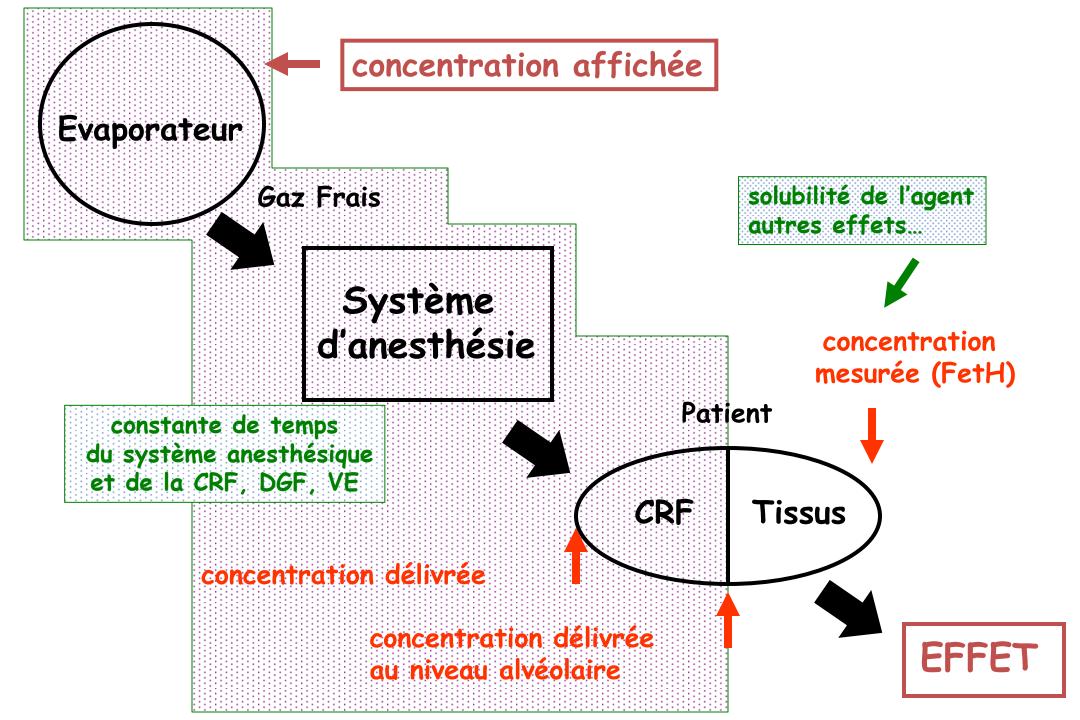
§ p<0,016 vs Isoflurane pour la même modalité d'administration HDGF vs BDGF pour le même halogéné : *p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Quénet, Ann Fr Anesth Réanim 2008



Optimisation de l'administration des halogénés: débit de gaz frais ou fraction délivrée?

- Pour augmenter la FetH
 - ↑ FD (concentration maximale)
 - Risque de surdosage
- Pour diminuer la FetH
 - Arrêter le vaporisateur
 - Ouvrir le DGF
 - Atteindre la cible et refermer le circuit
- Intégrer la spécificité pharmacocinétique de l'halogéné



Anesthésie INhalée à Objectif de Concentration

Zeus Mode asservi Felix AlnOC Aisys
ET control

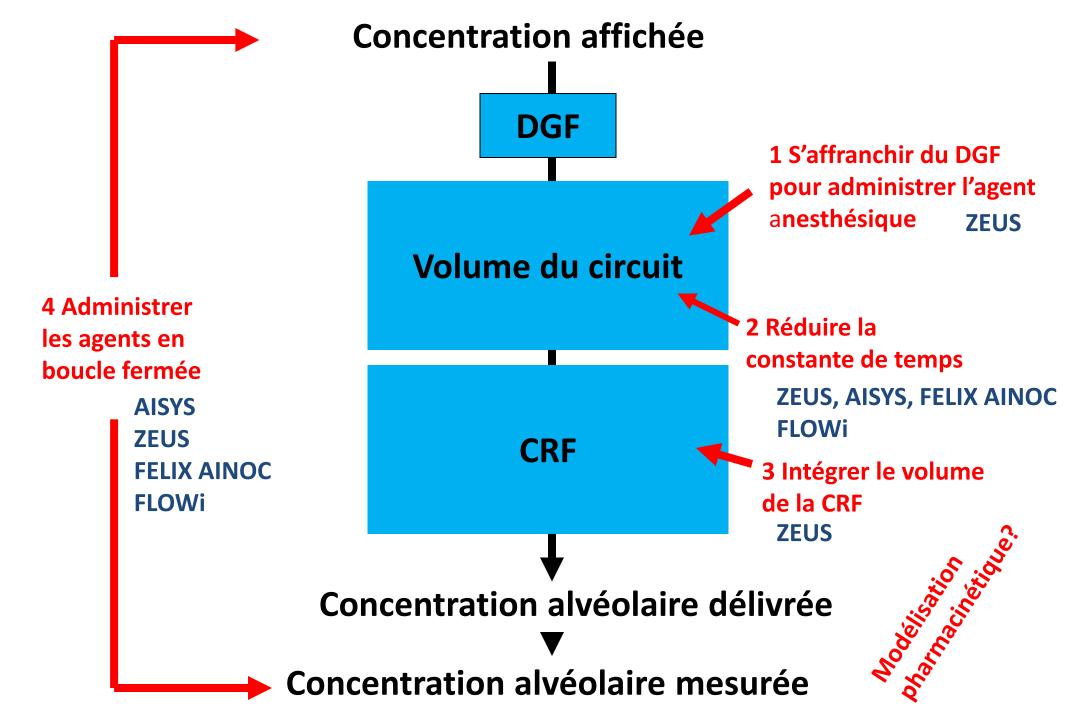
Flow-IAutomatic Gas Control











Evolution des systèmes AINOC

- 2 concepts différents :
 - Développement d'un nouveau système de distribution des gaz anesthésiques indépendant du DGF Respirateur autorégulé à circuit fermé, avec administration directe de l'halogéné dans le circuit : PhysioFlex, aujourd'hui le ZEUS
 - Circuit avec évaporateur classique mais avec système de contrôle de la FIO2 et de la Fet
 - Stations d'anesthésie FELIX (AL) ou AYSIS (GE), FLOW i (Maquet) à objectif de concentration

Avantages attendus

- Facilité de titration
 - » + rapide
 - »+ précise
 - ⇒ maintien des concentrations dans une fenêtre thérapeutique plus étroite
 - ⇒ stabilité hémodynamique?
- ↓ consommation AVH
 - -économie
 - » pollution...

Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus[®] anaesthesia machine*

B. Lortat-Jacob, 1 V. Billard, 2 W. Buschke 3 and F. Servin 4

Anaesthesia, 2009, 64, pages 1229-1235

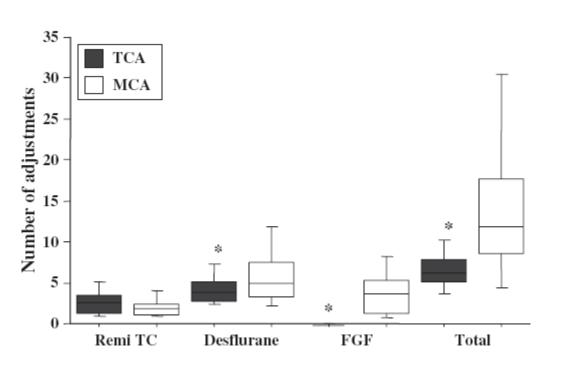
Manuel: BDGF 1I/min, 18% initialement puis 8I/min au réveil Mode asservi pour Zeus Objectifs hémodynamique (90 mmHg <PAS< PAS ref + 15%) et BIS (40 < BIS < 60)

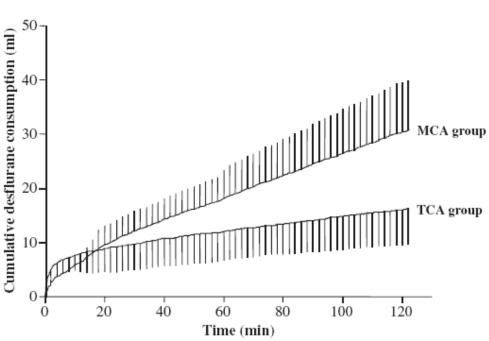
	FetAut	Manuel DGF min. 1 L/min
PAS [90 ; ref +15]	89%	91%
BIS [40 – 60]	82%	79%
Extubation (min.)	5,3 ± 2,8	6,0 ± 3,0
Nb ajustements//h	6,7 ± 2,5	15,2 ± 11,6*

Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus[®] anaesthesia machine*

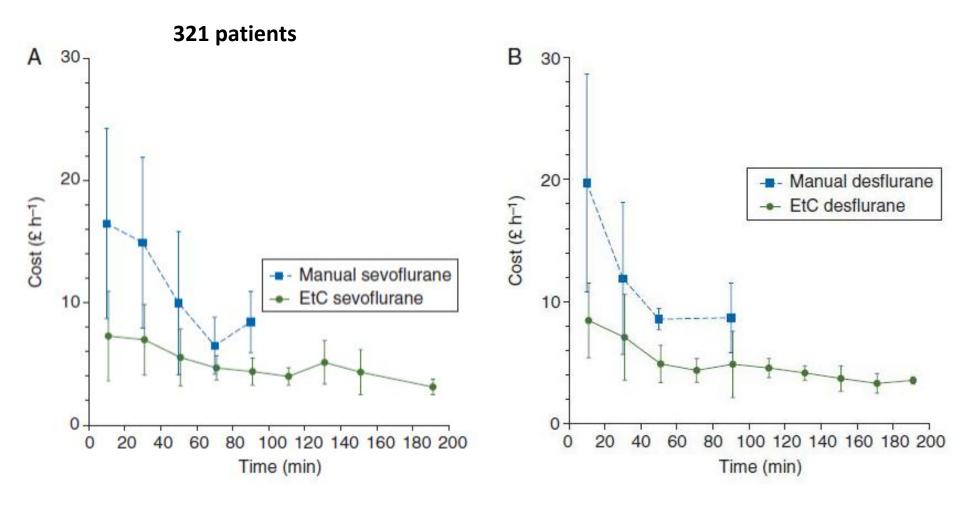
Anaesthesia, 2009, 64, pages 1229-1235

45<BIS<60 90<SAP<control+15 mmHg





Automated control of end-tidal inhalation anaesthetic concentration using the GE Aisys Carestation™



Singaravelu, Br J Anaesthesia 2013

L'AINOC fait-elle faire des économies?

Northern Univ Hospital Melbourne AG programmée ou urgence Avec halogéné

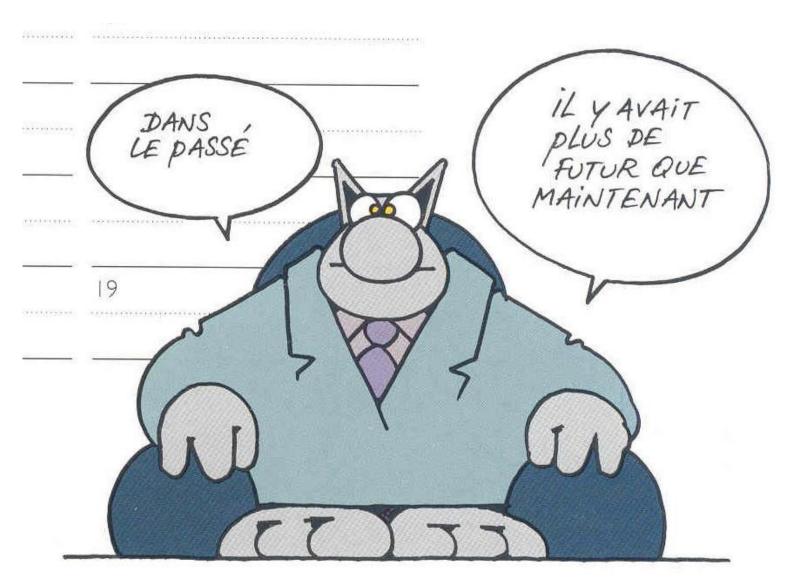
> Phase 1 (12 semaines) Contrôle manuel, n = 1865

Phase de formation à l'AINOC (Aisys)

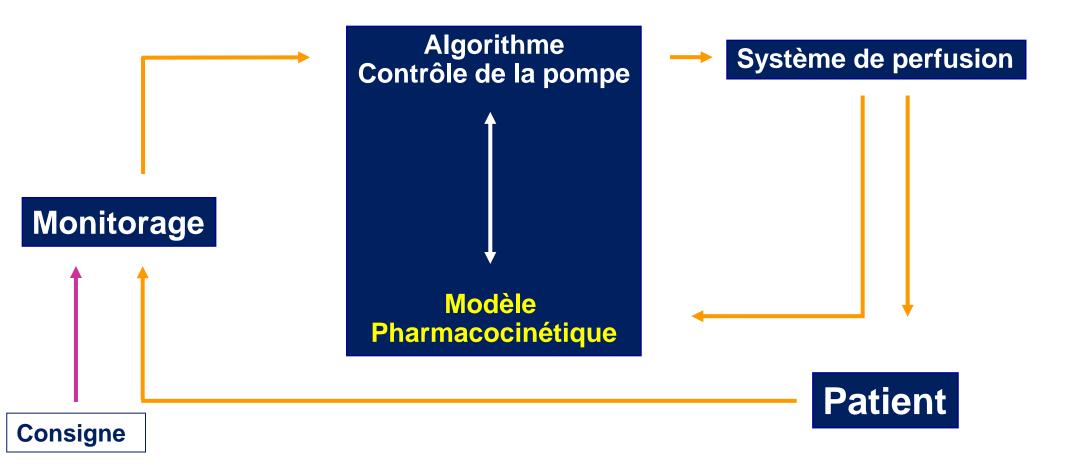
Phase 2 : AINOC, n = 1810

	Manuel	AINOC
Nb heures/ sem	178 ± 24	160 ± 11
Nb bouteilles		
Sevoflurane (250 ml = 147 \$)	200 (82%)	148 (88%)
Desflurane (240 ml = 235\$)	43 (18 %)	20 (12%)
Coût total \$	39 585	26 536*
/ h (\$)	18.9 ± 6.1	13.8 ± 3.3*
Gaz à effets de serre (kg/h)	23.2 ± 10.8	13 ± 6.2*
Chaux (kg)	156	144

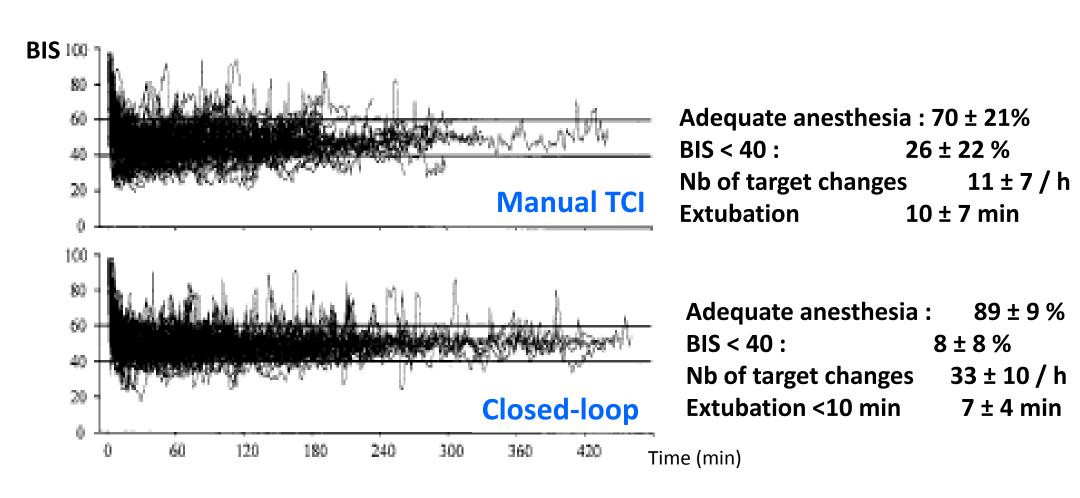
Demain...



L'AIVOC demain...Boucle Fermée?

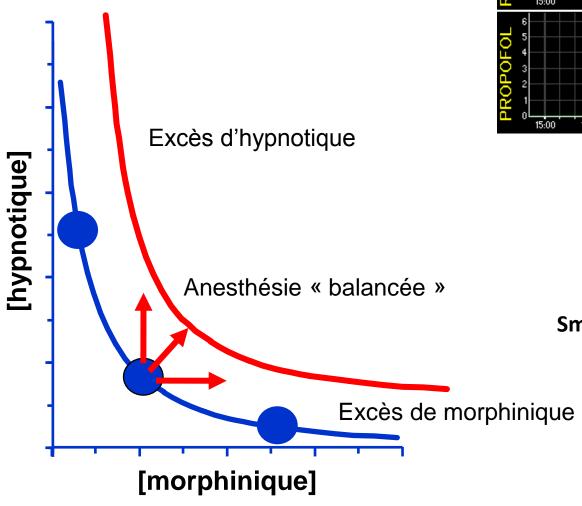


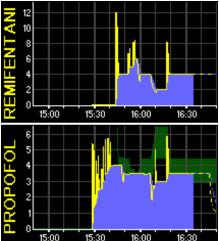
Propofol en boucle fermée



Liu & col Anesthesiology 2006

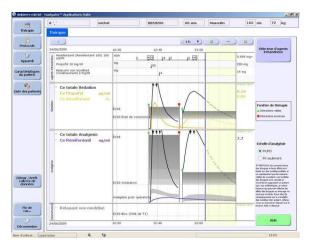
Interaction Hypnotique/ morphinique





Base Priméa (Fresenius)

Navigator (GE)



Smart Pilot View (Drager)



"La façon de donner vaut mieux que ce qu'on donne."

P. Corneille, Le menteur Acte 1 scene 1

