

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N° 134

THÈSE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES EN ANESTHESIE-REANIMATION

Par

Sophie PAJOT

Née le 11 juin 1977 à Vannes

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2007

**Elaboration d'un modèle pharmacocinétique
pour l'anesthésie par inhalation
à objectif de concentration au sévoflurane**

Président : Professeur Yvonnick BLANLOEIL

Directeur de thèse : Docteur Yann LE TEURNIER

Table des matières

1	<u>INTRODUCTION</u>	3
1.1	LES GAZ HALOGENES	4
1.1.1	PROPRIETES PHYSIQUES DU SEVOFLURANE	4
1.1.2	PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DU SEVOFLURANE	5
1.2	MODELISATION PHARMACOCINETIQUE	7
2	<u>MATERIELS ET METHODES</u>	11
2.1	ANAConDA®	11
2.2	BANC MACHINE	15
2.3	MESURES PATIENTS	16
2.3.1	CRITERES D'INCLUSION	16
2.3.2	CRITERES D'EXCLUSION	16
2.3.3	DEROULEMENT DE L'ANESTHESIE	17
3	<u>RESULTATS</u>	19
3.1	BANC MACHINE	19
3.1.1	INFLUENCE DU DEBIT DE GAZ FRAIS SUR LA PHARMACOCINETIQUE DU SEVOFLURANE VIA L'ANAConDA A DIFFERENTS DEBITS DE SEVOFLURANE (5, 10 ET 20 ML/H)	19
3.1.2	INFLUENCE DU VOLUME COURANT ET DE LA FREQUENCE RESPIRATOIRE SUR LA PHARMACOCINETIQUE DU SEVOFLURANE VIA L'ANAConDA. DEBIT DE SEVOFLURANE 10 ML/H ET DGF 4 L/MINUTE	23
3.2	MESURES PATIENTS	29
4	<u>DISCUSSION</u>	38
5	<u>CONCLUSION</u>	47
6	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	48

1 Introduction

L'anesthésie à objectif de concentration est une anesthésie pour laquelle l'administration des drogues est raisonnée. Elle est établie en fonction de la pharmacocinétique du produit administré, de la dose effet nécessaire au niveau du site d'action du médicament et des caractéristiques du patient. Le concept de l'anesthésie à objectif de concentration apparaît en 1968 avec Kruger-Thiemer qui décrit alors un modèle théorique permettant d'atteindre et de maintenir un taux défini de drogue anesthésique dans le sang [1].

La plupart des modèles pharmacocinétiques développés concernent les anesthésiques intraveineux. L'Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC) est désormais d'utilisation courante, ses intérêts sont nombreux, et le choix des drogues intraveineuses utilisables est large tant pour les hypnotiques que pour les morphiniques surtout depuis l'apparition des drogues à courte durée d'action. Des modèles similaires ont été mis au point pour les agents halogénés [2], Cependant l'absence de matériel permettant de les exploiter n'a pas permis l'évolution attendue de l'anesthésie inhalatoire à objectif de concentration (AIOC). Actuellement les agents halogénés sont utilisés grâce à des évaporateurs spécifiques contrôlés manuellement. Deux respirateurs (Physioflex™ et Zeus®, Dräger Medical) permettent cependant l'administration des halogénés selon un objectif de concentration, le contrôle des posologies se faisant par asservissement en fonction de la CAM (Concentration Alvéolaire Minimale) de l'halogéné choisi et non pas en fonction de sa concentration plasmatique comme c'est le cas pour l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.

L'AnaconDa® (Anaesthetic Conserving Device, ACD), est un dispositif qui permet l'administration d'agents halogénés (isoflurane et sévoflurane) directement au patient, par l'intermédiaire d'une seringue contenant l'halogéné sous forme liquide. Grâce à l'apparition de l'AnaConDa, nous pouvons bénéficier des propriétés pharmacologiques des anesthésiques inhalés au cours d'une anesthésie à objectif de concentration. Ce dispositif, de part sa composition permet d'utiliser le

sévoflurane et l'isoflurane sans cuve ni évaporateur, permettant ainsi d'augmenter le champ d'application des gaz halogénés notamment à la réanimation [3, 4].

L'utilisation des gaz halogénés sans leur cuve spécifique ou hors du bloc opératoire implique de pouvoir contrôler leur posologie tout au long de l'anesthésie ou de la sédation et au moment du réveil. Dans la pratique courante au bloc opératoire, la quantité de sévoflurane administrée est monitorée par l'intermédiaire d'un analyseur de gaz qui nous renseigne sur la fraction expirée en sévoflurane qui est le reflet de sa concentration au site d'action. L'élaboration d'un modèle pharmacocinétique pour l'anesthésie inhalée à objectif de concentration par sévoflurane permettrait de prédire sa concentration au site d'action même en l'absence du monitoring recommandé [5].

1.1 Les gaz halogénés

Les halogénés sont des gaz anesthésiques. Les cinq gaz utilisés en France sont : l'halothane de la famille des alcanes, l'isoflurane, le desflurane, l'enflurane de la famille des méthyl-éthyl-éthers et le sévoflurane qui est un isopropyl-éther.

Les molécules qui composent chaque gaz comportent des atomes halogénés, le type de ceux-ci détermine la solubilité du gaz halogéné. Les moins solubles sont l'isoflurane et le sévoflurane qui ne contiennent que des atomes halogénés de fluor.

En pratique clinique, la quantité de gaz administrée s'exprime en Concentration Minimale Alvéolaire (CAM). Une CAM représente la concentration alvéolaire de gaz pour laquelle 50% des patients ne présentent pas de réaction motrice à l'incision.

1.1.1 Propriétés physiques du sévoflurane

Les gaz halogénés sont caractérisés par leur pression de vapeur saturante (PVS) et leur point d'ébullition. La pression de vapeur saturante représente la pression partielle du gaz en équilibre avec la phase liquide. Le point d'ébullition est la température à laquelle la pression de vapeur saturante égale la pression ambiante.

Dans le cas du sévoflurane, la PVS est de 160 mmHg et son point d'ébullition est de 58,5°C. Du fait de sa pression de vapeur saturante et de son point d'ébullition le sévoflurane peut être utilisé en air ambiant, tout comme l'isoflurane (PVS :239mmHg, point d'ébullition : 48,5°C). Le desflurane dont le point d'ébullition est de 22,8°C ne peut être administré que par l'intermédiaire de cuve spécifique [6]. L'AnaConDa® ne permet donc que l'administration de sévoflurane et d'isoflurane du fait de leurs propriétés physico-chimiques.

1.1.2 Propriétés pharmacocinétiques du sévoflurane

Le sévoflurane est un anesthésique inhalé. Grâce à ses coefficients de partition, le sévoflurane est un halogéné peu soluble, en situation d'équilibre sa concentration inspirée et sa concentration alvéolaire sont en équilibre avec sa concentration cérébrale [6].

Sa concentration alvéolaire dépend de plusieurs paramètres. D'une part elle dépend de la ventilation alvéolaire: plus celle-ci est élevée plus la pression partielle du sévoflurane croît rapidement dans les alvéoles pulmonaires.

D'autre part intervient le coefficient de partage sang/gaz, celui-ci est propre à chaque halogéné. Il correspond à la solubilité du gaz dans le sang capillaire alvéolaire. Plus l'halogéné est soluble dans le sang, plus son coefficient de partage sang/gaz est élevé. Si un gaz est très soluble, sa concentration alvéolaire sera différente de sa concentration inspirée car la concentration alvéolaire sera difficile à maintenir du fait d'une diffusion rapide du gaz halogéné alvéolaire dans le sang. Le débit cardiaque entre également en ligne de compte: un débit cardiaque élevé ralentit l'augmentation de la concentration au niveau alvéolaire et inversement.

Le sévoflurane a un coefficient de partage sang/gaz de 0,65, ce qui fait de lui un halogéné peu soluble. La concentration inhalée de sévoflurane croît rapidement au niveau alvéolaire [6].

L'effet hypnotique du sévoflurane est lié à son action sur le système nerveux central. La captation tissulaire du sévoflurane se fait par diffusion en fonction du gradient de concentration entre le sang et l'organe, ici le cerveau. L'organe est d'autant plus rapidement saturé en sévoflurane qu'il est très vascularisé et que le coefficient de partage sang/tissus est élevé. Le coefficient de partage sang/tissus est propre à chaque gaz halogéné, il diffère pour un même gaz en fonction de l'organe

intéressé: cerveau, graisse, muscles, coeur, etc. Il correspond à la solubilité de l'halogéné au sein d'un organe. L'organe est saturé lorsque la pression partielle dans le sang est égale à celle dans l'organe. Cette vitesse de saturation est variable puisque pour le sévoflurane, le coefficient de partage sang/tissus est de 1,7 pour le cerveau, de 3,1 pour les muscles et de 48 pour la graisse. Si ces paramètres sont valables pour la saturation des organes en sévoflurane, ils le sont aussi pour la disparition du produit. Le sévoflurane étant peu soluble, ses effets se dissipent rapidement [6].

La pharmacocinétique des halogénés dépend également du système anesthésique par lequel il est administré au patient. Dans les circuits sans réinhalation des gaz expirés, la concentration délivrée au niveau de l'évaporateur est égale à la concentration inspirée. Dans les circuits avec réinhalation, la concentration inspirée met d'autant plus de temps à égaler la fraction délivrée, que le débit de gaz frais est faible ou que le volume du circuit important.

L'élimination des agents halogénés est principalement pulmonaire. Cependant ils présentent également un métabolisme hépatique plus ou moins important selon l'agent (halothane: 20%, sévoflurane: 5%). Ils subissent les réactions de phase 1 (cytochrome p450 isoforme 2 E1), et de phase 2 permettant l'élimination dans la bile ou dans les urines, des métabolites des halogénés. Le sévoflurane est oxydé par le foie lors des réactions de phase 1, entraînant la formation d'hexafluoroisopropanol et d'ions fluorures. L'hexafluoroisopropanol est glucuroconjugué tandis que les ions fluorures sont éliminés dans les urines. Il y a une corrélation entre le taux de fluorures et la néphrotoxicité des agents halogénés. Une nécrose tubulaire aiguë intervient pour une fluorémie > 50 μ moles par litre de sang, cet état de fait a été constaté uniquement chez l'animal. Dans les circuits anesthésiques avec réinhalation des gaz expirés, le passage des gaz halogénés dans la chaux sodée entraîne la formation de composés plus ou moins toxiques. Elle aboutit à la formation d'oxyde de carbone lorsque la chaux sodée est déshydratée. Dans le cas particulier du sévoflurane, son passage dans la chaux sodée ou barytée aboutit à la formation du composé B, non toxique et du composé A ou oléfine (fluoro-méthyl 2,2- difluoro-1- tri-fluoro-méthyl-vinyl-éther), quant à lui toxique pour les poumons et les reins [6].

1.2 Modélisation pharmacocinétique

Grâce à la modélisation pharmacocinétique d'une drogue, on l'administre en choisissant le niveau d'hypnose ou d'analgésie par le réglage des concentrations cibles plasmatiques (C_p) ou des concentrations cibles effet (C_e) selon le site-effet sélectionné. Ce mode d'administration permet la perfusion de doses moindres car adaptées en permanence aux besoins du patient, permettant de ce fait un réveil et une récupération des fonctions supérieures rapides.

Pour une drogue donnée, aux propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques connues, correspond un modèle pharmacocinétique qui peut être bi ou tricompartimental. Ce modèle est caractérisé par un compartiment central (V_c ou V_1) auquel est rattaché un ou deux compartiments périphériques (V_2 , V_3). Ces compartiments sont liés entre eux par des constantes de transfert k , exprimant les mouvements du médicament au sein des compartiments. Par convention l'élimination des drogues se fait à partir du compartiment central, c'est la constante k_{10} . L'action attendue de la drogue a lieu au site-effet, également relié au compartiment principal par une constante de transfert k_{1e} . A partir des volumes des compartiments et des constantes de transfert, sont estimées les clairances des drogues au sein des compartiments correspondants (clairance 2 = $V_2 \times k_{21}$, clairance élimination = $V_1 \times k_{10}$, etc.) [1]. Le modèle tricompartimental est illustré par la Figure 1.

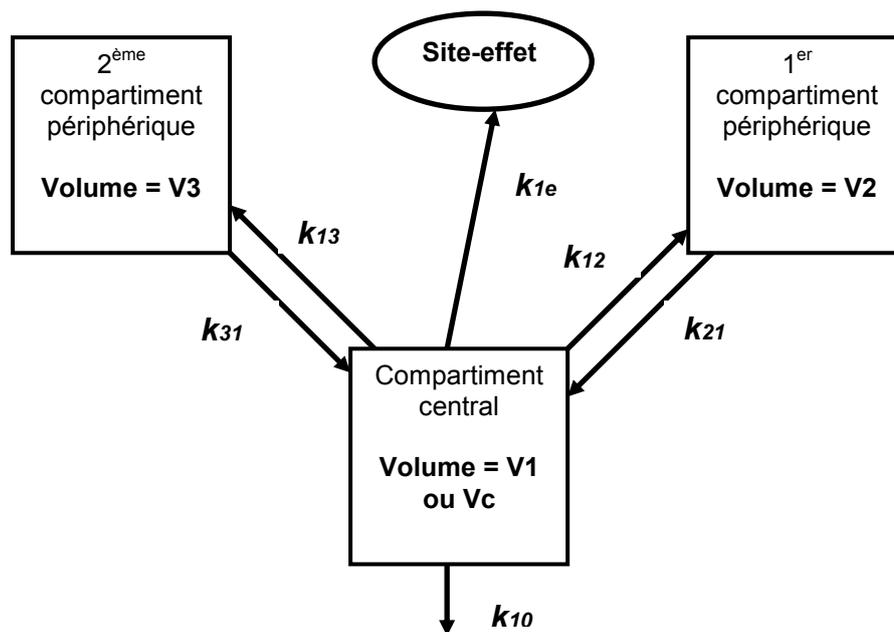


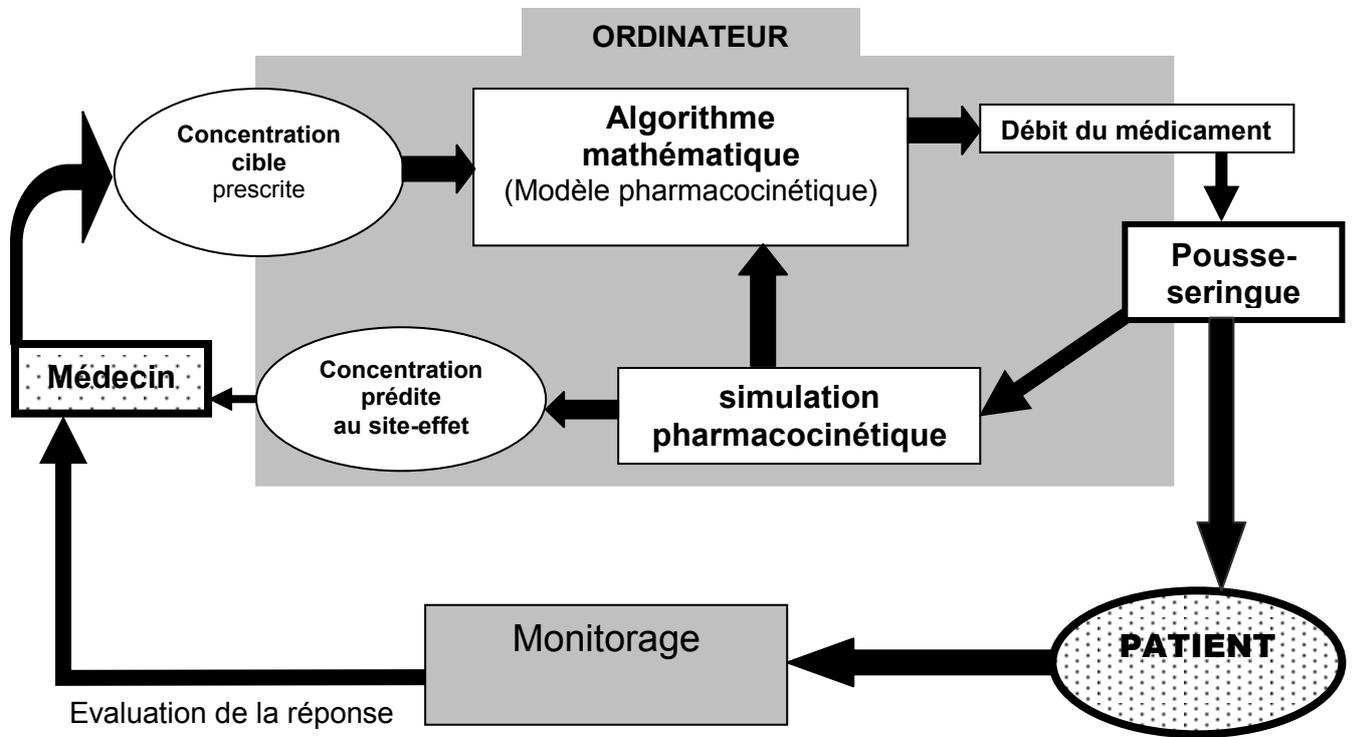
Figure 1 : Pharmacocinétique. Modèle Tricompartimental.

Des facteurs peuvent modifier les valeurs correspondant aux volumes des compartiments ou aux constantes de transfert. Ces variations sont liées à l'existence de covariables qui interagissent avec ces constantes. Pour la majorité des médicaments intraveineux ces covariables sont désormais connues, il s'agit notamment du sexe, du poids ou du rapport masse maigre/masse grasse du patient chez qui la drogue est administrée. Le modèle pharmacocinétique utilisé pour le Diprifusor™ est un modèle tricompartimental prenant en compte le poids du patient. Ce modèle décrit par Marsh et al [7] pour le propofol ne prend pas l'âge comme covariable. En revanche le modèle créé par Schnider et al [8] pour l'utilisation du propofol en AIVOC prend en compte l'âge pour le V2 et sa clairance, ainsi que le poids et la taille pour la clairance d'élimination du médicament.

En ce qui concerne les halogénés, la modélisation peut être représentée par un modèle bi ou tricompartimental. Il existe des covariables connues tels que l'âge, le poids, le sexe et l'indice de masse corporelle (BMI) [2, 9, 10, 11]. L'administration de sévoflurane via l'AnaConDa® introduit la possibilité de voir apparaître de nouvelles covariables.

La modélisation pharmacocinétique associée à l'informatique, permet de réaliser de l'anesthésie à objectif de concentration pilotée par ordinateur (figure 2).

L'administration du sévoflurane via l'AnaConDa ajouterait vraisemblablement des contraintes supplémentaires en terme de pharmacocinétique. Le but de ce travail était d'étudier les facteurs influençant les modèles pharmacocinétiques actuellement connus pour le sévoflurane. Ces facteurs, ou covariables, ont été recherchés en premier lieu à partir d'un banc d'essai sur machine. Dans un second temps, grâce à des mesures faites sur patients.



D'après Viviand X [12].

Figure 2 : Anesthésie à objectif de concentration pilotée par ordinateur

2 Matériels et méthodes

2.1 AnaConDa®

L'AnaConDa® (Sedana Medical AB, Sweden) ou Anaesthetic Conserving Device, est un matériel permettant l'administration de sévoflurane ou d'isoflurane en l'absence de ventilateur classique d'anesthésie. Il permet de s'affranchir d'évaporateur et d'absorbeur de gaz carbonique. Il permet également de faire varier les fractions inspirées et expirées de sévoflurane ou d'isoflurane indépendamment du débit de gaz frais.

L'AnaConDa est composé d'un évaporateur miniature, d'un filtre de charbon activé, permettant de s'affranchir de l'utilisation de chaux sodée ou barytée et d'un filtre antibactérien (figure 4). L'halogéné est contenu dans une seringue en polypropylène d'une contenance de 50 ml, et acheminé jusqu'à l'évaporateur par une tubulure de 2,2 m faite du même matériau. L'Anaconda est adapté sur le circuit d'anesthésie entre la sonde d'intubation et le raccord en Y des tuyaux du respirateur. (le circuit du respirateur est schématisé figure 3). La seringue remplie de sévoflurane sous forme liquide est placée sur un pousse seringue électrique où est fixé le débit d'administration vers l'évaporateur miniature où il prend sa forme gazeuse. L'halogéné est alors inhalé par le patient. Un analyseur de gaz est connecté sur l'AnaConDa côté patient, permettant de surveiller les fractions inspirées et expirées en gaz halogéné, en oxygène, en protoxyde d'azote et en dioxyde de carbone. Le montage est schématisé figure 5.

A l'expiration, le mélange gazeux exhalé traverse le filtre en charbon actif, le gaz halogéné est piégé tandis que le dioxyde de carbone est éliminé dans le circuit machine à partir du compartiment respirateur. A l'inspiration, le gaz halogéné piégé par le charbon actif dans le compartiment patient repart vers le patient, la réinhalation du gaz halogéné est estimée à 90% [3].

Sur le plan technique, l'AnaConDa représente un espace mort de 100 ml, le volume courant minimal nécessaire à son fonctionnement est de 350 ml, il pèse 50 grammes. La filtration bactérienne et virale est respectivement de 99,999% et de 99,98%. Le remplissage des seringues en sévoflurane ou en isoflurane nécessite

des embouts spéciaux, spécifique à chaque halogéné. La seringue doit être à température ambiante lors de l'utilisation. L'AnaConDa est un matériel à usage unique, son prix unitaire est de 40€ hors taxe.

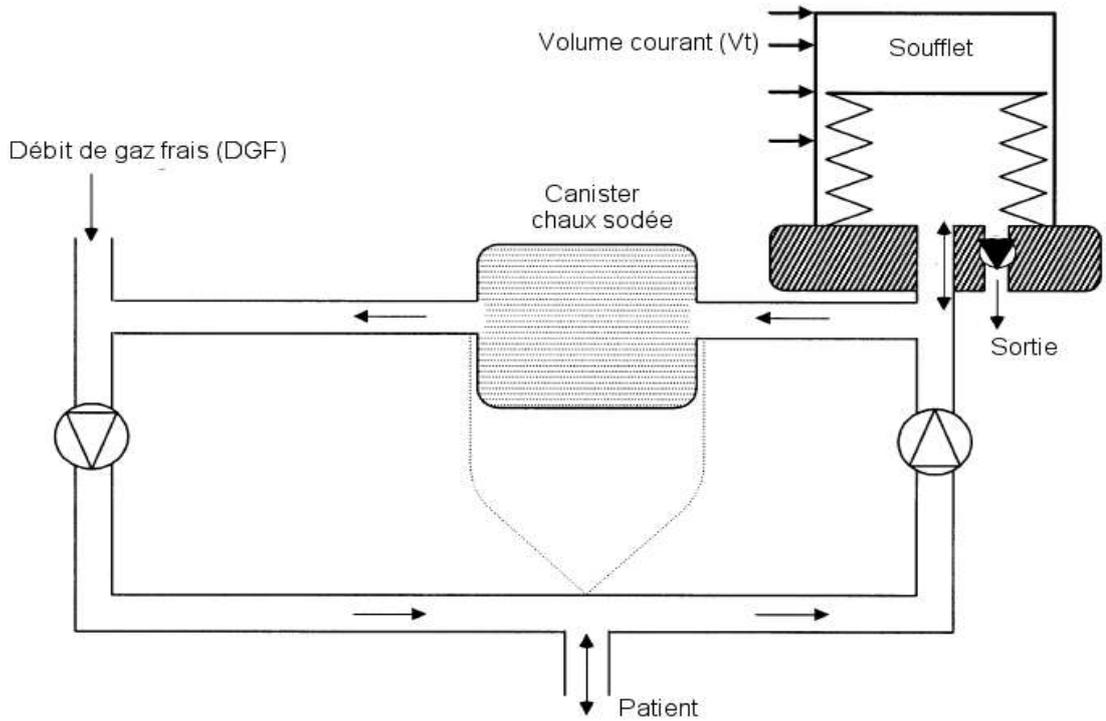


Figure 3 : Circuit du respirateur auquel est raccordé l'AnaConDa

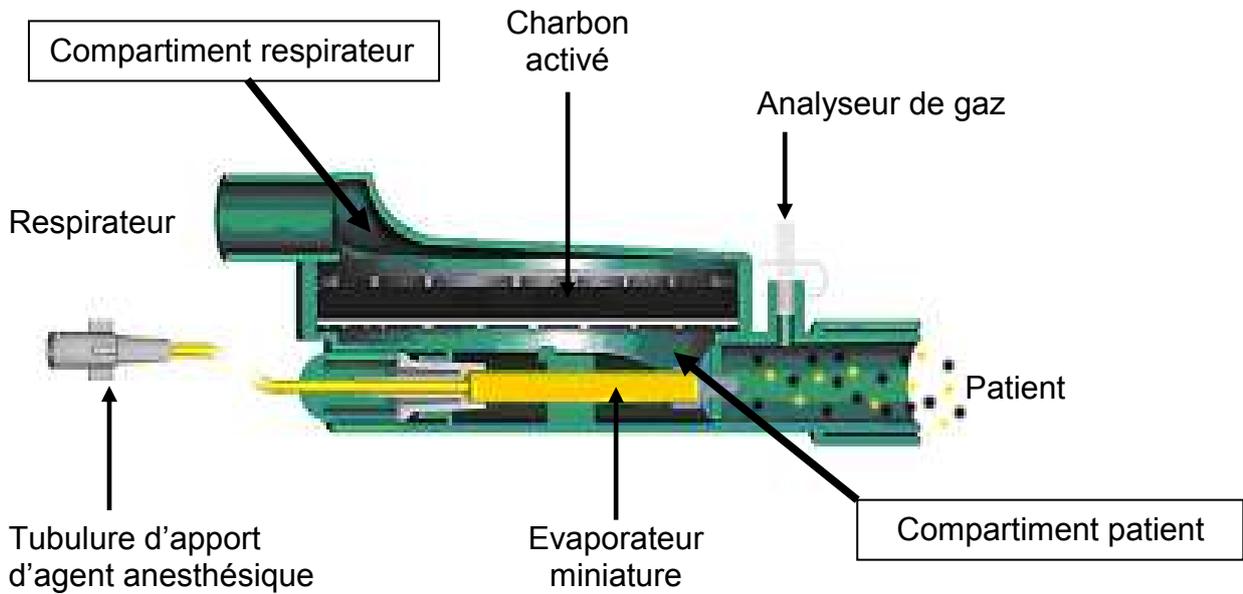


Figure 4 : Coupe du système AnaConDa®

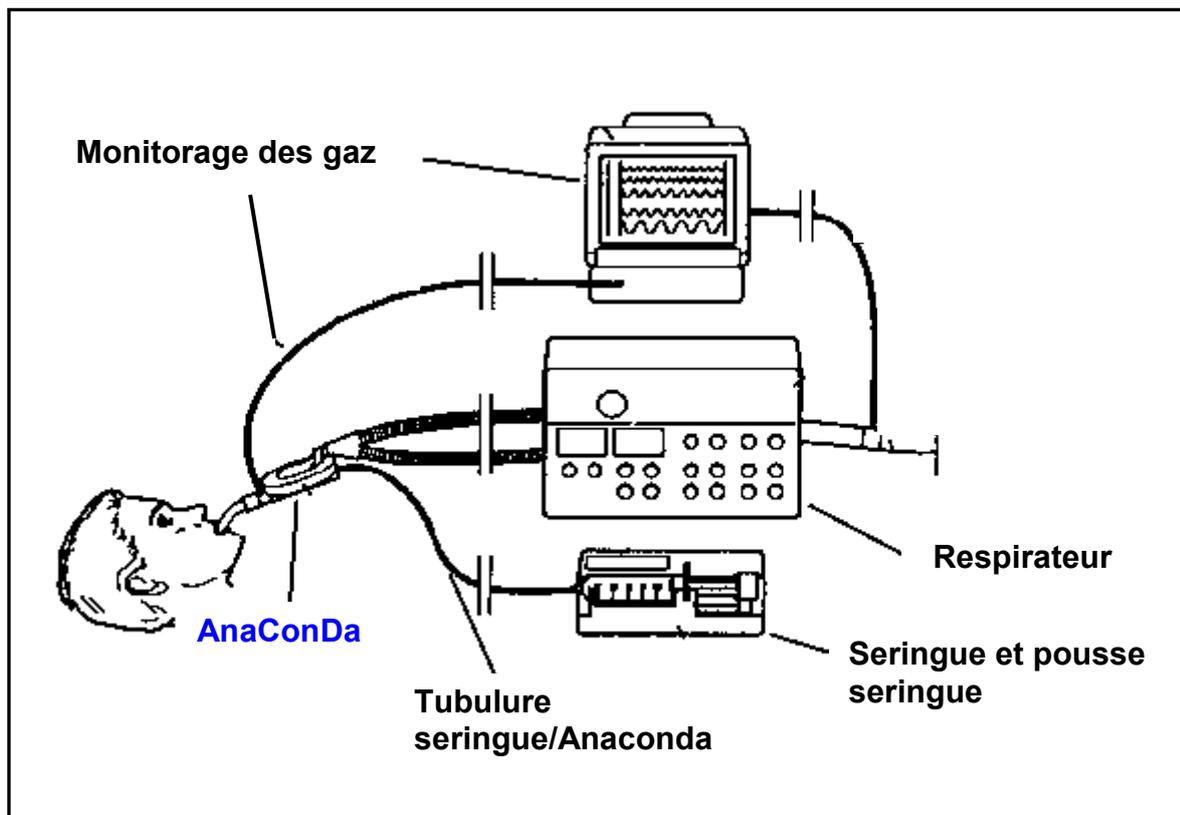


Figure 5 : Montage du circuit patient-AnaConDa-respirateur

2.2 Banc machine.

La première partie de l'étude a consisté en l'étude des données pharmacocinétiques du sévoflurane sur un banc test.

Le sévoflurane était administré via l'AnaConDa vers un poumon test (lung test Siemens) d'une capacité d'un litre. Le même poumon test était utilisé lors de chaque mesure. Le même type de respirateur était utilisé à chaque manipulation : Siemens SC 7000 Kion™ (Siemens Elema™Sueden). Lors de chaque utilisation du Kion™, les vérifications pré-emploi usuelles étaient réalisées systématiquement.

Le débit d'administration du sévoflurane était contrôlé par l'intermédiaire d'un pousse seringue électrique (Fresenius Vial, Pilote Anesthésie 2©, France). Le débit était maintenu constant lors de chaque manipulation.

Le sévoflurane administré vers le poumon test était mesuré par un analyseur multi gaz à infrarouge Siemens™.

Le débit de gaz frais (DGF), la FiO₂, le volume courant (Vt), la fréquence respiratoire (FR), la PEP, le rapport I/E étaient constant lors de chaque manipulation.

L'enregistrement des données était réalisé par le Système Informatique en Anesthésie Fusion Pégase® (Theleme™). La fréquence d'échantillonnage était de 30 secondes. Les données suivantes étaient recueillies automatiquement: volume courant (Vt), fréquence respiratoire (FR), spirométrie (VM), débit de gaz frais (DGF), pression de crête, pression de plateau, pression expiratoire positive, fractions inspirées et expirées de sévoflurane (Fi-Sev, Fe-Sev), d'oxygène, de dioxyde de carbone et de protoxyde d'azote.

Nous avons étudié l'effet des modifications du DGF, du Vt et de la FR sur la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®. Chaque modifications a été faite de façon aléatoire et successivement ne faisant varier qu'un seul paramètre à la fois. Les différentes mesures représentaient 5 groupes distincts. Dans le premier groupe de mesures nous avons fait varier le débit de sévoflurane administré : 5, 10 et 20 ml/h. Le deuxième groupe correspondait aux variations du débit de gaz frais : 1, 2, 4 puis 8 l/minute. Dans le troisième groupe nous avons fait varier la fréquence respiratoire : 10, 14 puis 18 par minute. Dans le quatrième groupe

de mesures nous avons fait varier le volume courant : 400, 570 et 740 ml/minute. Dans le cinquième groupe nous avons fait varier la fréquence respiratoire et le volume courant simultanément en maintenant une spirométrie constante à 8 l/minute (10 x 800ml ; 14 x 570 ml et 18 x 445 ml). Les paramètres invariables au sein des 5 groupes étaient similaires : le mode «ventilation contrôlée», une pression expiratoire positive nulle, une fraction inspirée en oxygène de 50% avec un mélange air/oxygène et un rapport temps inspiratoire sur temps expiratoire (I/E) de 33%.

Pour chaque série de mesures, le logiciel Fusion Pégase® était démarré. Après avoir recueilli 2,5 minutes de mesures, le sévoflurane était administré au débit choisi. Lorsque le plateau de fraction inspirée était atteint, le sévoflurane était arrêté. Les mesures étaient stoppées lorsque la fraction expirée en sévoflurane atteignait 0,2% pendant 5 minutes au moins.

Les résultats ont été obtenus à partir de la valeur du pic de la fraction expirée en sévoflurane (pic, en % de fraction expirée), du délai d'obtention du pic (délai pic, en minutes), du délai d'obtention de la moitié de la fraction expirée au pic (délai demi-pic, en minutes), de la demi-vie d'élimination.

Au total nous avons obtenu 36 séries de mesures pour le banc machine.

2.3 Mesures patients

La deuxième partie de l'étude a consisté à étudier la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa® chez des patients.

Cette étude observationnelle a eu lieu de mai 2007 à août 2007.

2.3.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus 6 patients bénéficiant d'une chirurgie extra-thoracoabdominale, non hémorragique, d'une durée prévisible de 1h30, sous anesthésie générale.

2.3.2 Critères d'exclusion

- Les patients présentant une contre-indication à l'utilisation du sévoflurane

- Les patients subissant une chirurgie d'une durée réelle de moins de 1 heure et de plus de 3 heures
- Les patients subissant une chirurgie hémorragique
- Les patients présentant des variations hémodynamiques de plus de 20% par rapport aux valeurs initiales.

2.3.3 déroulement de l'anesthésie

Les patients étaient admis au bloc opératoire, à jeun et prémédiqués comme prévu lors de la consultation d'anesthésie. Une voie veineuse était mise en place ainsi que le monitoring standard recommandé par la SFAR [5] : électrocardiogramme 5 dérivations, oxymètre de pouls, pression non invasive, capnographe, analyseur de gaz. La profondeur du sommeil était également monitorée par l'intermédiaire de l'index bispectral (*BIS*, Aspect Medical™). Le respirateur était un respirateur d'anesthésie Siemens SC 7000 Kion™ (Siemens Elema™Sueden). Les données hémodynamiques, respiratoires ainsi que l'index bispectral étaient enregistrés toutes les 30 secondes sur le dossier anesthésique informatisé Fusion Pégase®.

Le patient était pré oxygéné à FiO₂ 100% pendant 3 minutes. L'induction était réalisée avec 0,3µg/kg de sufentanil, 0,4mg/kg d'étomidate et 0,5mg/kg d'atracurium. Des réinjections de sufentanil étaient réalisées en fonction des temps chirurgicaux.

Dès le début de l'induction, le sévoflurane était démarré à 15 ml/h. Ce débit avait été déterminé lors d'une étude préliminaire incluant 5 patients. Un débit de 15 ml/h de sévoflurane correspondait à une fraction expirée en sévoflurane de 1,8 à 2,2%, suffisante pour assurer un niveau d'hypnose adéquat. Dès l'intubation, l'AnaConDa était relié directement à la sonde d'intubation. Les paramètres ventilatoires étaient invariables au cours de l'anesthésie. Le volume courant était réglé selon le poids du patient : 8ml/kg/min. La FiO₂ était à 50% avec un mélange air/oxygène, la PEP était à zéro, le rapport I/E à 0,33. Lorsque le plateau de la fraction expirée en sévoflurane était atteint, il était conservé jusqu'à la fin de la chirurgie « moins 30 minutes », selon les informations du chirurgien. L'AnaConDa était ensuite maintenu en place jusqu'à l'extubation.

Le seul paramètre ayant été modifié était le DGF : 1,5, 3 et 6l/minute.

Les mesures effectuées étaient la valeur du pic de la fraction expirée en sévoflurane (pic Fe-Sev, en %), la valeur du pic de la fraction inspirée en sévoflurane (pic Fi-Sev, en %), le délai d'obtention des pics Fe-Sev et Fi-Sev (délai pic, en minutes), le délai d'obtention de la moitié de la fraction expirée au pic (délai demi-pic, en minutes), la demi-vie d'élimination.

Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel PK Functions for Excel (JL Usansky, USA). Les demi-vies ont été calculées par régression semi-logarithmique à partir des courbes de concentration en sévoflurane en fonction du temps.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel StatView version 4.55.

3 Résultats

3.1 Banc machine

Les résultats étaient issus d'une série de 36 manipulations. Chaque manipulation correspondait à une courbe représentant la fraction expirée de sévoflurane (%) en fonction du temps (figure 6).

Lors des manipulations on remarquait en premier lieu que le niveau du pic de la Fe-Sev était proportionnel au débit de sévoflurane quelque soit le DGF (Figure 7). La pente de chaque courbe variait en fonction du DGF.

3.1.1 Influence du débit de gaz frais sur la pharmacocinétique du sévoflurane via l'AnaConDa à différents débits de sévoflurane (5, 10 et 20 ml/h)

Le niveau du pic de la Fe-Sev était inversement proportionnel au DGF. Le niveau du pic de la Fe-Sev en fonction du DGF était représenté par une courbe semi-logarithmique avec cependant un plateau à fort DGF (figure 8).

Le délai d'obtention du pic et du demi-pic de la Fe-Sev étaient inversement proportionnel au DGF (figures 9-10).

La demi-vie du sévoflurane était inversement proportionnelle au DGF selon une courbe semi-logarithmique se terminant par un plateau (figure 11).

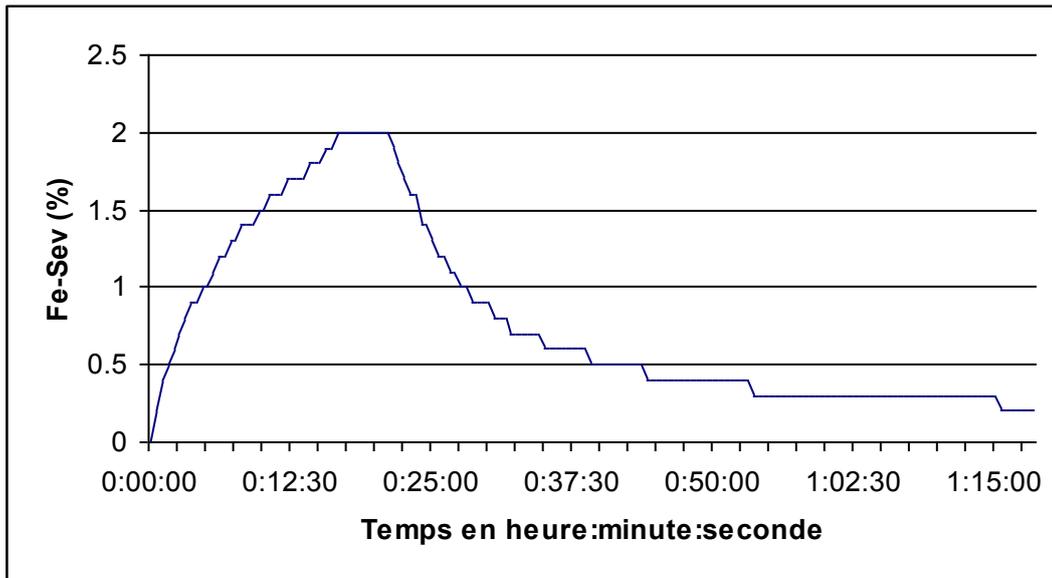


Figure 6 : Exemple de courbe obtenue lors des manipulations sur banc machine. Vt 570 ml/minute, FR 14/minute, débit de sévoflurane 5ml/h et débit de gaz frais 1l/minute.

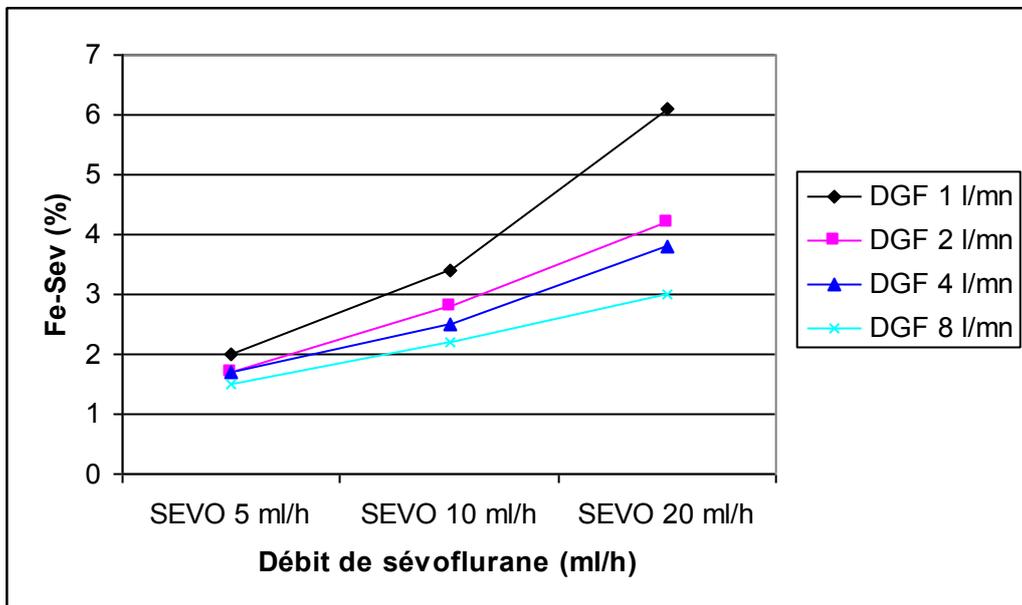


Figure 7 : Pic de la fraction expirée en sévoflurane en fonction du débit de sévoflurane. Vt 570 ml/minute, FR 14/minute.

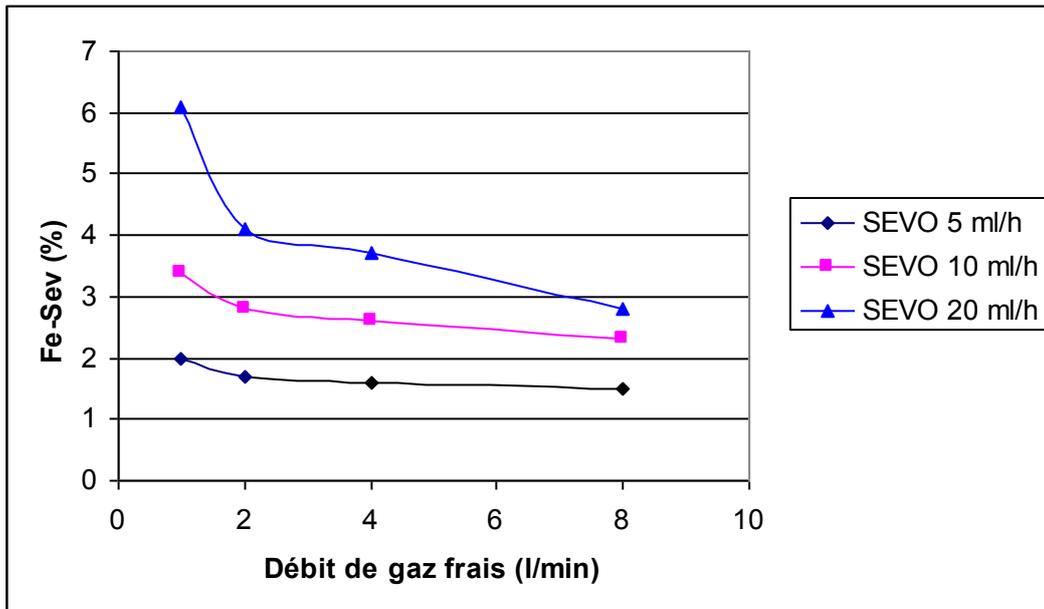


Figure 8: Niveau du pic de la fraction expirée en sévoflurane en fonction du débit de gaz frais. Vt 570 ml/minute, FR 14/minute.

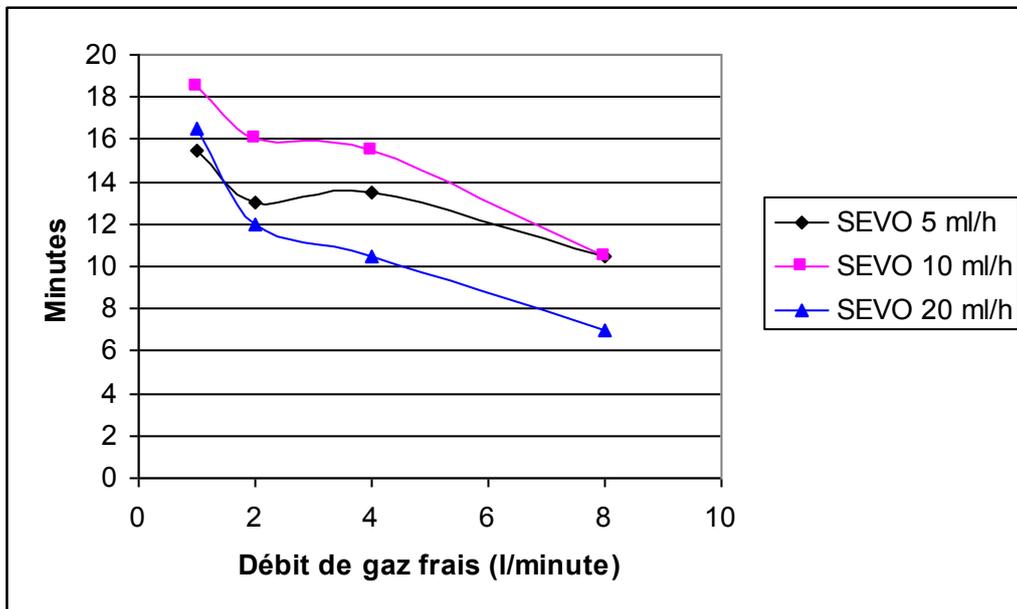


Figure 9 : Délai d'obtention du pic de la fraction expirée en sévoflurane en fonction du débit de gaz frais. Vt 570 ml/minute, FR 14/minute.

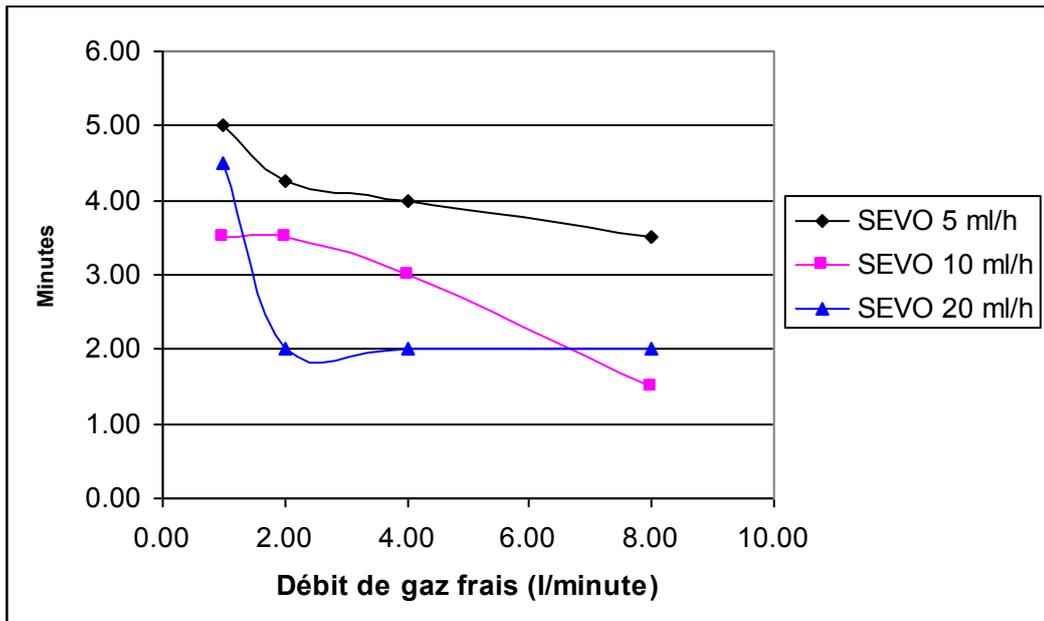


Figure 10 : Délai d'obtention de la moitié de la fraction expirée au pic en fonction du débit de gaz frais (demi-pic en minutes). Vt 570 ml/minute, FR 14/minute.

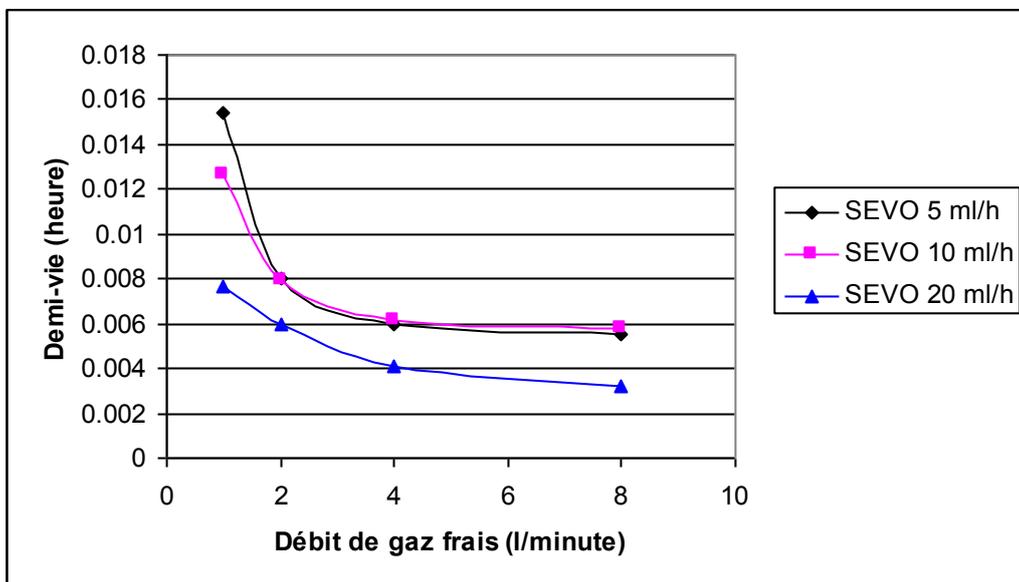


Figure 11 : Demi-vie d'élimination en fonction du débit de gaz frais (en heures). Vt 570 ml/minute, FR 14/minute.

3.1.2 Influence du volume courant et de la fréquence respiratoire sur la pharmacocinétique du sévoflurane via l'AnaConDa. Débit de sévoflurane 10 ml/h et DGF 4 l/minute

Le niveau du pic de la Fe-Sev était inversement proportionnel à la FR (figure 12). Le délai du demi-pic était inversement proportionnel à la FR (figure 13). La demi-vie d'élimination du sévoflurane via l'AnaConDa était inversement proportionnelle à la FR (figure 14).

Le niveau du pic de la Fe-Sev était inversement proportionnel au Vt (figure 15). Le délai du demi-pic était inversement proportionnel au volume courant (figure 16). La demi-vie d'élimination du sévoflurane via l'AnaConDa était inversement proportionnelle au Vt (figure 17).

Une série de mesures faites à spirométrie constante (8 l/minute), à FR variable (10, 14, 18 /minute) et à Vt variable (445, 570 et 800 ml/minute), montrait que ni la FR ni le Vt n'avaient d'influence sur le niveau du pic de la Fe-Sev (figure 18) et sur la demi-vie du sévoflurane (figure 19).

Le niveau du pic de la Fe-Sev était proportionnel à la spirométrie (VM en l/minute) suivant une régression linéaire ayant pour formule : $4,437 - 0,212 \times VM$. Il y avait un lien significatif entre le VM et le niveau du pic de Fe-Sev, $p < 0,01$ (figure 20).

La demi-vie du sévoflurane était proportionnelle à la spirométrie (VM en l/minute) suivant une régression linéaire ayant pour formule : $0,008 - 4,376^E-4 \times VM$. Il y avait un lien significatif entre le VM et la demi-vie du sévoflurane, $p < 0,04$ (figure 21).

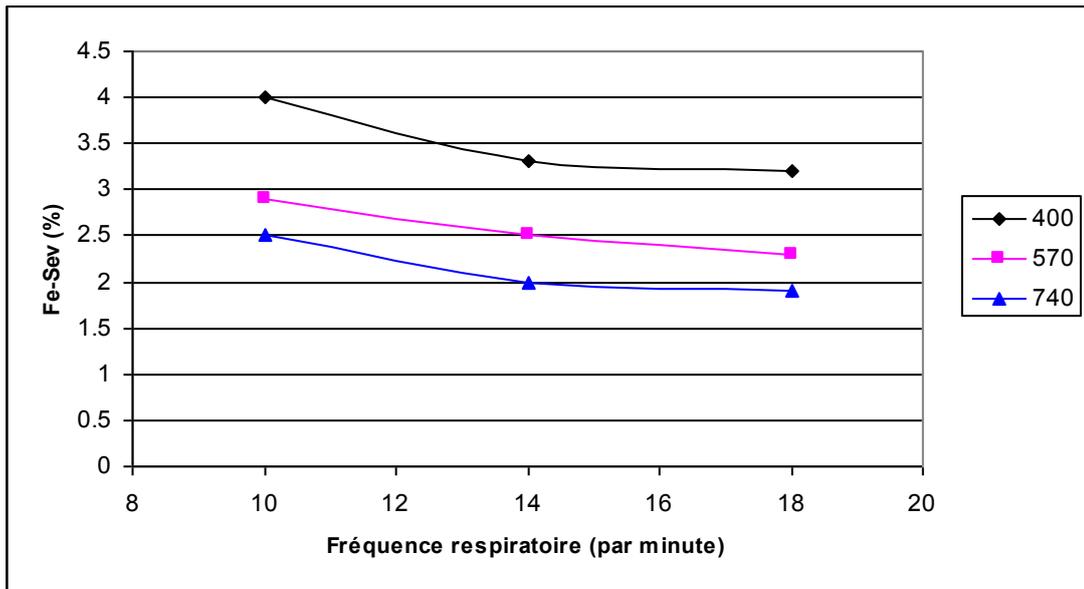


Figure 12 : Niveau du pic de fraction expirée en sévoflurane en fonction de la fréquence respiratoire à différents volumes courants (Vt 400, 570 et 740 ml/minute).

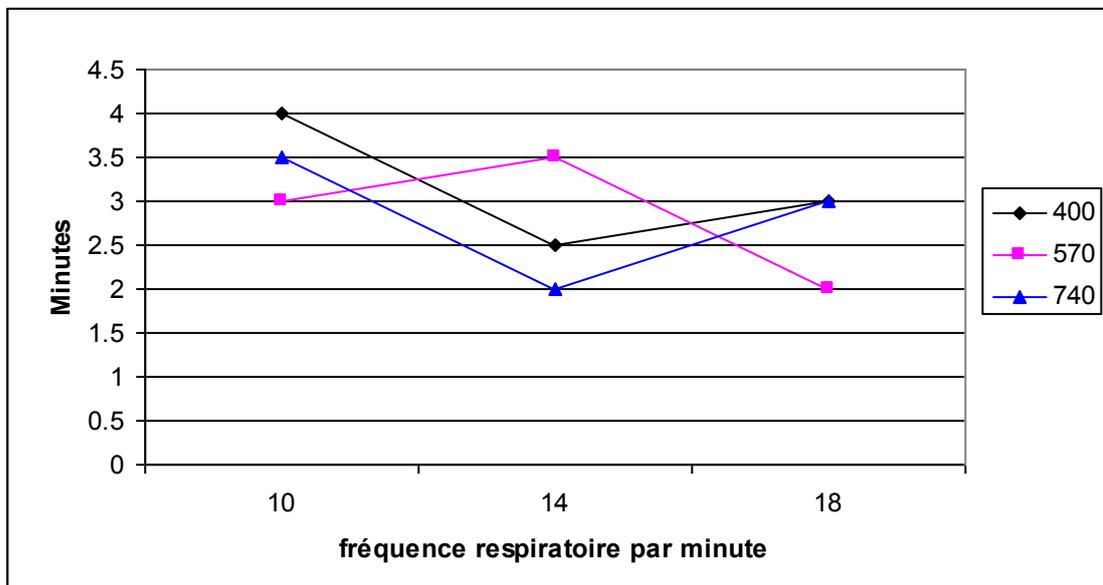


Figure 13 : Délai du demi-pic de la fraction expirée en sévoflurane (en minutes) en fonction de la fréquence respiratoire. Débit de sévoflurane 10 ml/h, DGF 4 l/minute.

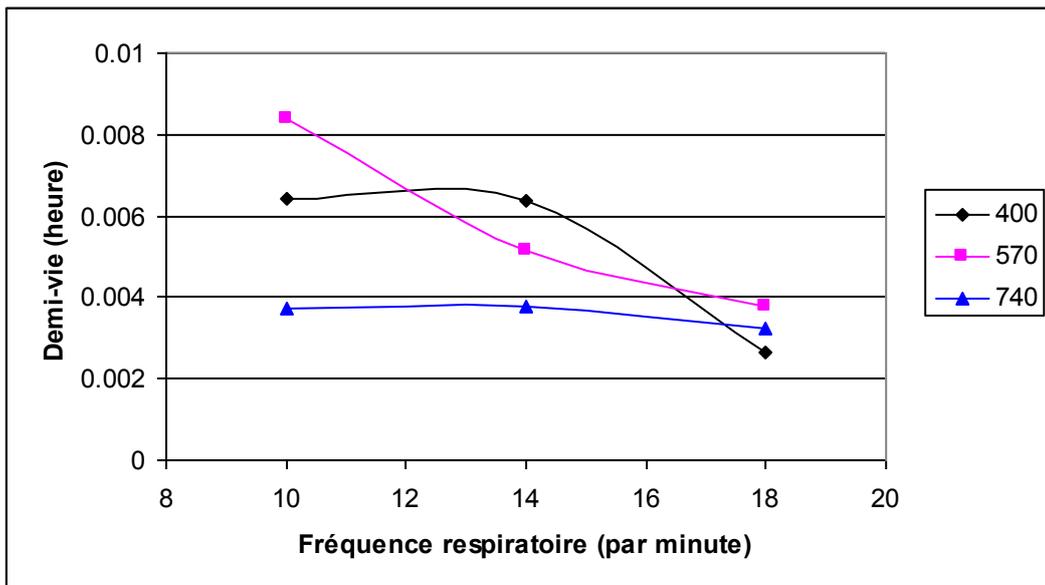


Figure 14 : Demi-vie d'élimination du sévoflurane via l'AnaConDa en fonction de la fréquence respiratoire à différents volumes courants (Vt 400, 570 et 740 ml/minute).

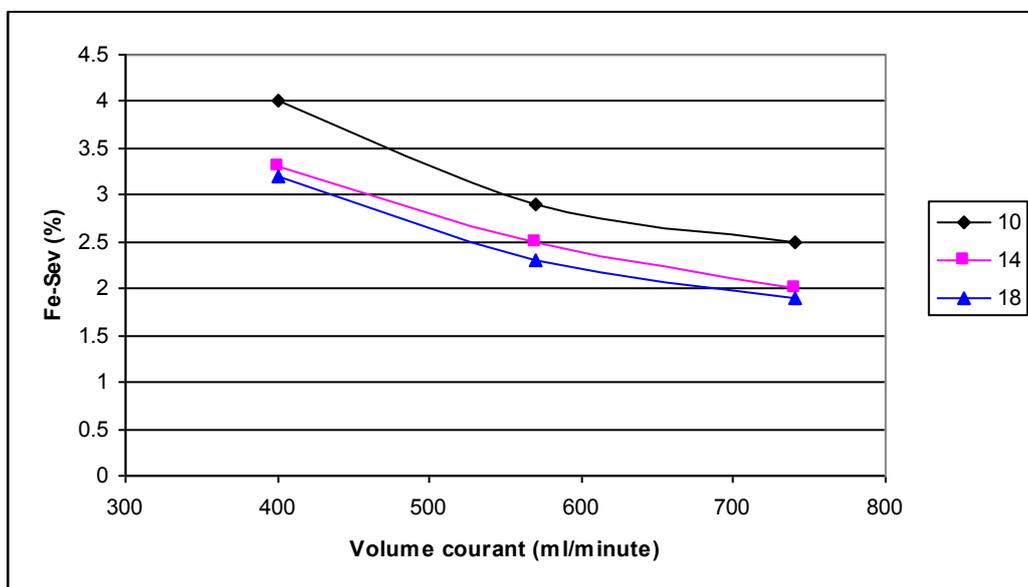


Figure 15 : Niveau du pic de fraction expirée en sévoflurane en fonction du volume courant à différentes fréquences respiratoires (FR 10, 14 et 18 par minute).

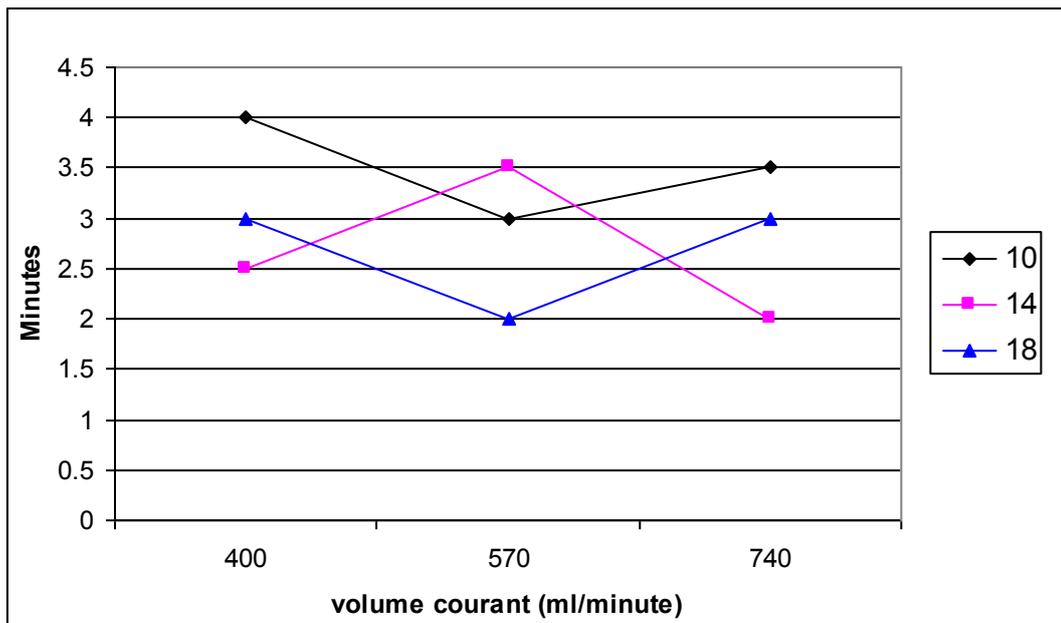


Figure 16 : Délai du demi-pic de la fraction expirée en sévoflurane (en minutes) en fonction du volume courant (ml/minute). Débit de sévoflurane 10 ml/h, DGF 4 l/minute.

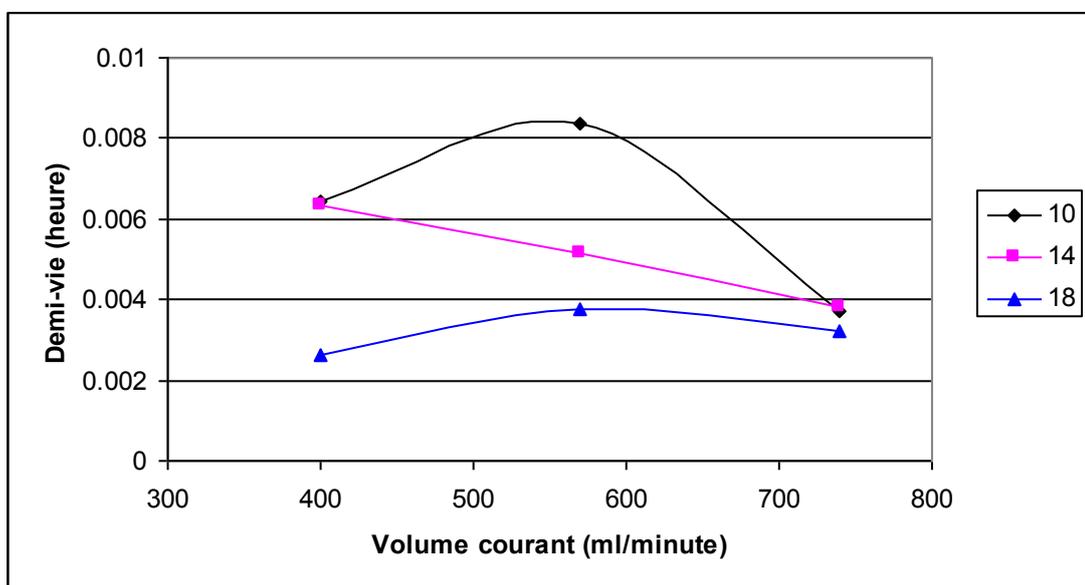


Figure 17 : Demi-vie d'élimination du sévoflurane via l'AnaConDa en fonction du volume courant à différentes fréquences respiratoires (FR 10, 14 et 18 par minute).

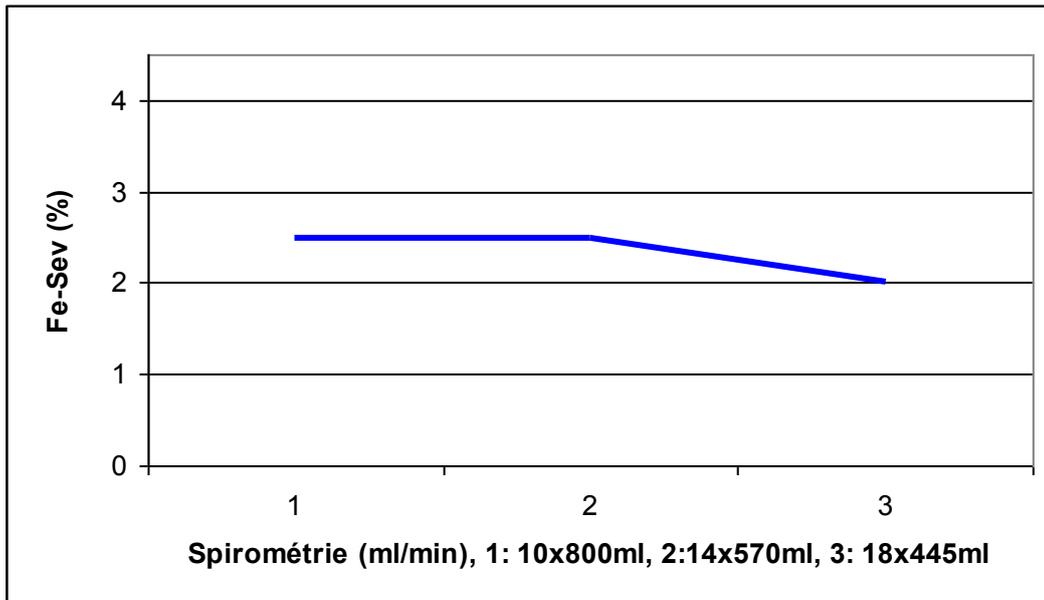


Figure 18: Niveau du pic de la fraction expirée en sévoflurane (%) en fonction de la fréquence respiratoire (10, 14 et 18 par minute) et du volume courant (800, 570 et 445 ml/minute), à spirométrie constante (8 l/minute).

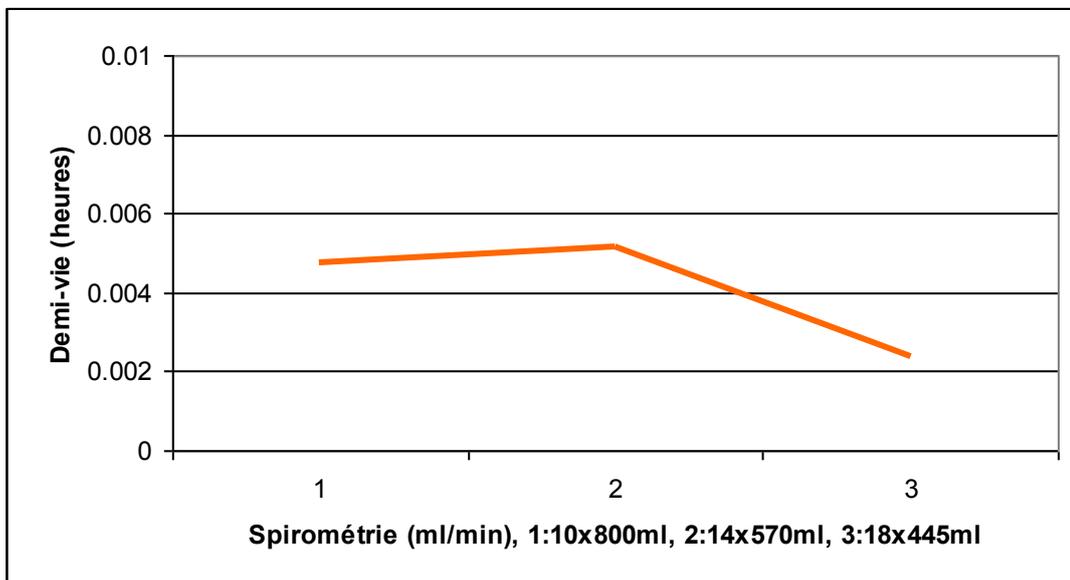


Figure 19: Demi-vie du sévoflurane (%) en fonction de la fréquence respiratoire (10, 14 et 18 par minute) et du volume courant (800, 570 et 445 ml/minute), à spirométrie constante (8 l/minute).

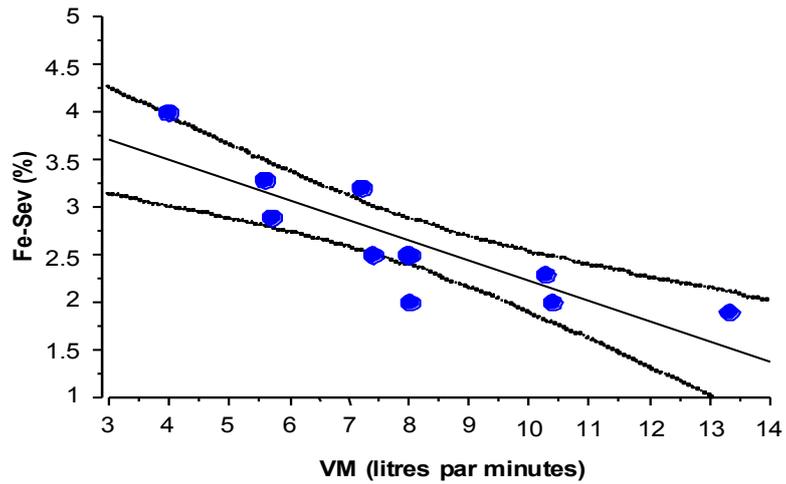


Figure 20 : Pics de Fe-Sev (%) en fonction de la spirométrie (VM en l/minute). Droite de régression linéaire, intervalle de confiance à 95%.

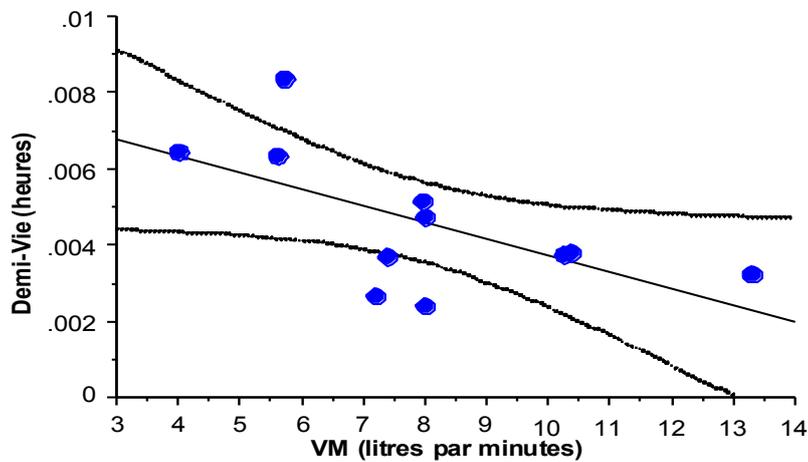


Figure 21 : Demi-vies du sévoflurane (heures) en fonction de la spirométrie (VM en l/minute). Droite de régression linéaire, intervalle de confiance à 95%.

3.2 Mesures patients

Nous avons réalisé 6 séries de mesures chez 6 patients répondant aux critères d'inclusions fixés. Les caractéristiques démographiques ainsi que les interventions au cours desquelles les mesures ont été réalisées sont résumées dans le tableau 1.

Les mesures ont été réalisées avec un débit de gaz frais (DGF) de 1,5 l/minute pour 4 patients, 3 l/minute pour 1 patient et 6 l/minute pour 1 patient. Les paramètres ventilatoires au cours de l'anesthésie sont résumés dans le tableau 2.

Pour chaque patient nous obtenions une série de mesures de la fraction inspirée et expirée en sévoflurane (Fi-Sev, Fe-Sev), depuis le moment de l'induction jusqu'à l'extubation. Le type de courbe obtenue est illustré figure 22. Pour chaque patient nous obtenions le même type de courbe, la fraction expirée en sévoflurane était supérieure à la fraction inspirée sur toute la durée (figures 23-24).

La demi-vie d'élimination du sévoflurane calculée à partir de la Fi-Sev semblait inversement proportionnelle au DGF (figure 25). Lorsque l'on calculait la demi-vie d'élimination du sévoflurane à partir de la Fe-Sev, ce rapport entre la demi-vie et le DGF était moins évident mais néanmoins présent (figure 26). Le faible effectif de patients (n=6) ne nous a pas permis d'effectuer d'analyse statistique permettant de mettre en évidence un lien significatif entre la demi-vie et le DGF. Ces données sont cependant en accord avec celles retrouvées sur le banc machine.

Nous n'avons pas pu établir de lien statistique entre le niveau du pic de Fi-Sev et le DGF (figure 27) et entre le niveau du pic et la spirométrie (figure 28).

Pour chaque patient nous avons calculé la consommation en sévoflurane au cours de l'anesthésie ainsi que le coût de revient total (tableau 3).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients inclus

	SEXE (M/F)	AGE (ANNEES)	POIDS (KG)	TAILLE (CM)	INTERVENTION
Patient 1	F	31	73	159	Eveinage saphène interne
Patient 2	F	60	77	163	Eveinage saphène interne bilatéral
Patient 3	F	58	79	167	Eveinage saphène interne
Patient 4	M	45	84	187	Eveinage saphène interne
Patient 5	M	38	75	173	Eveinage saphène interne
Patient 6	F	40	57	172	Eveinage saphène interne

Tableau 2 : Paramètres ventilatoires au cours de l'anesthésie

	FREQUENCE RESPIRATOIRE (PAR MINUTE)	VOLUME COURANT (ML/MINUTE)	SPIROMETRIE (L/MINUTE)	DGF (L/MINUTE)	DEBIT DE SEVOFLURANE (ML/H)
Patient 1	12	580	6,96	1,5	15
Patient 2	12	640	7,68	1,5	15
Patient 3	12	615	7,38	1,5	15
Patient 4	12	600	7,20	1,5	15
Patient 5	12	620	7,44	3	15
Patient 6	12	456	5,47	6	15

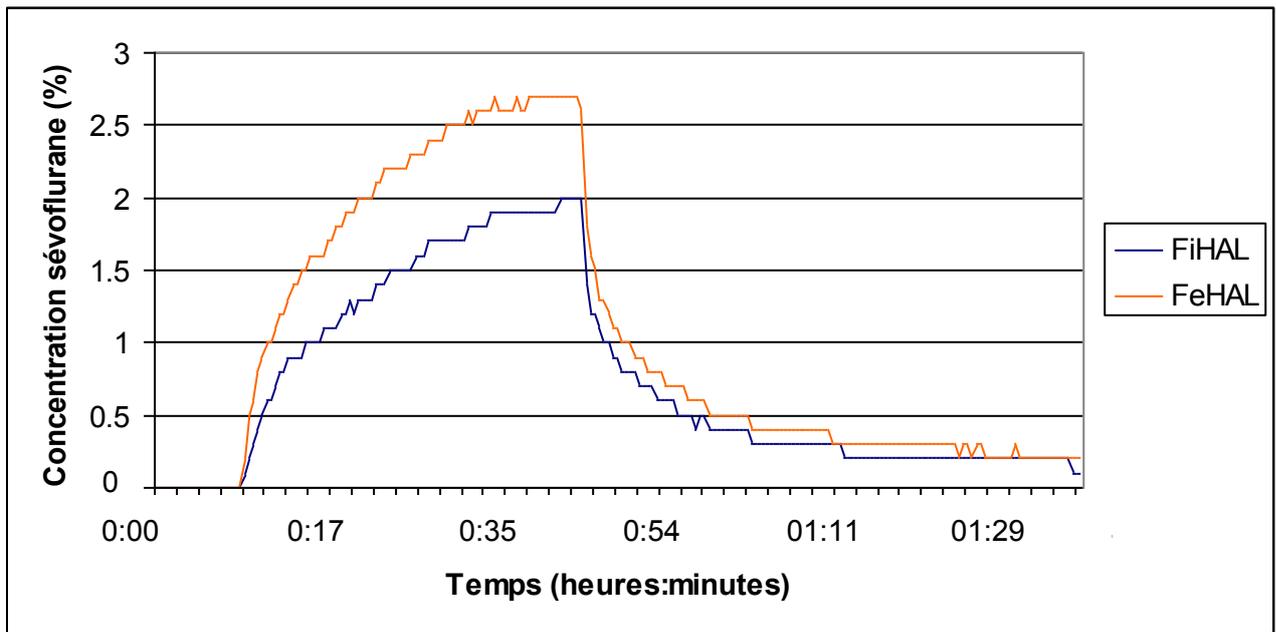


Figure 22 : Exemple de courbe issue d'une série de mesures de la fraction inspirée (Fi-Sev) et expirée (Fe-Sev) en sévoflurane au cours d'une anesthésie. Débit de gaz frais 1,5 l/minute, débit de sévoflurane 15 ml/h, volume courant 640 ml/minute, fréquence respiratoire 12 par minute.

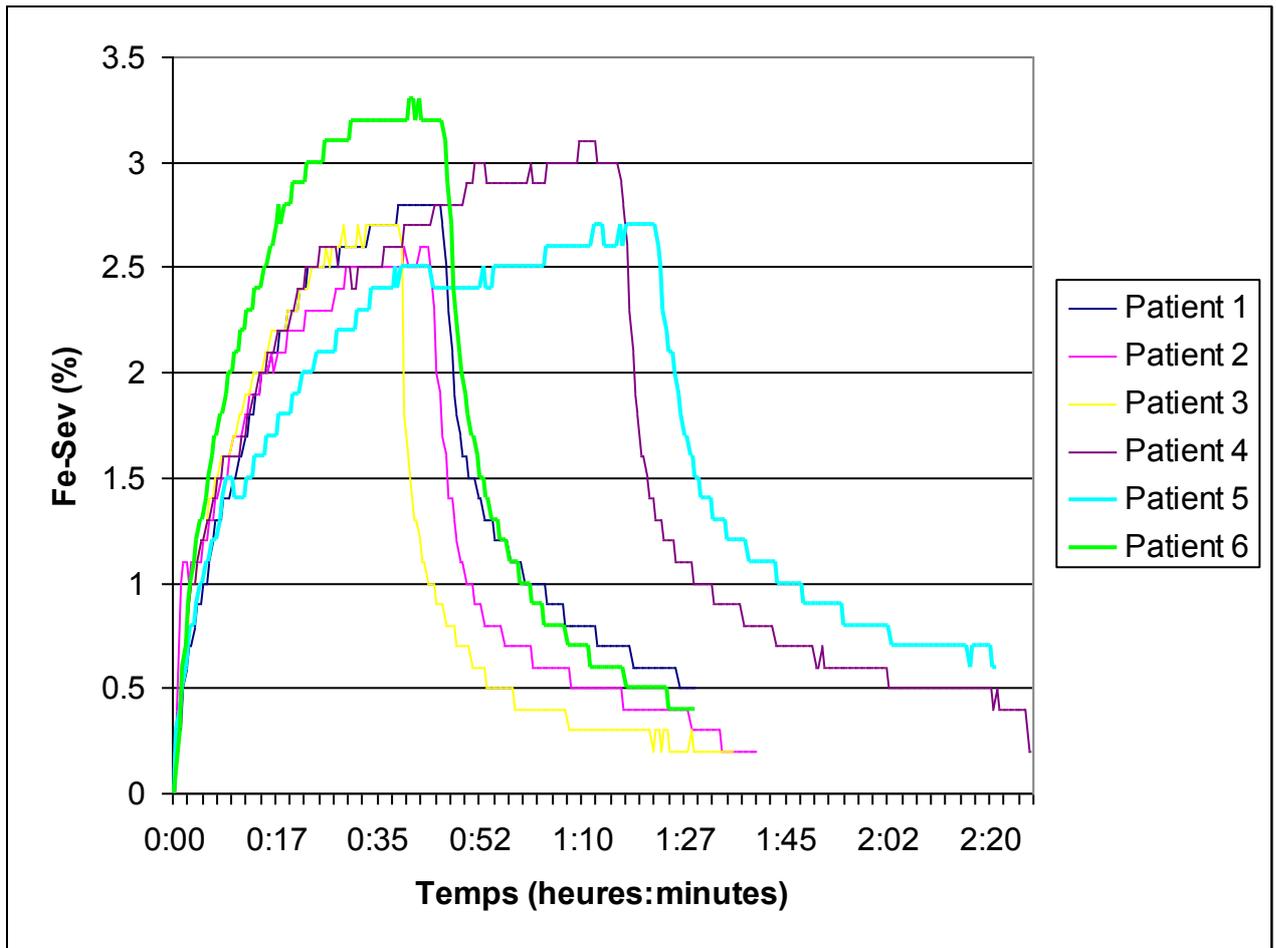


Figure 23 : Fraction expirée en sévoflurane (%) chez 6 patients. Débit de gaz frais 1,5 l/minute patients 1 à 4. Débit de gaz frais 3 l/minute patient 5. Débit de gaz frais 6 l/minute patient 6.

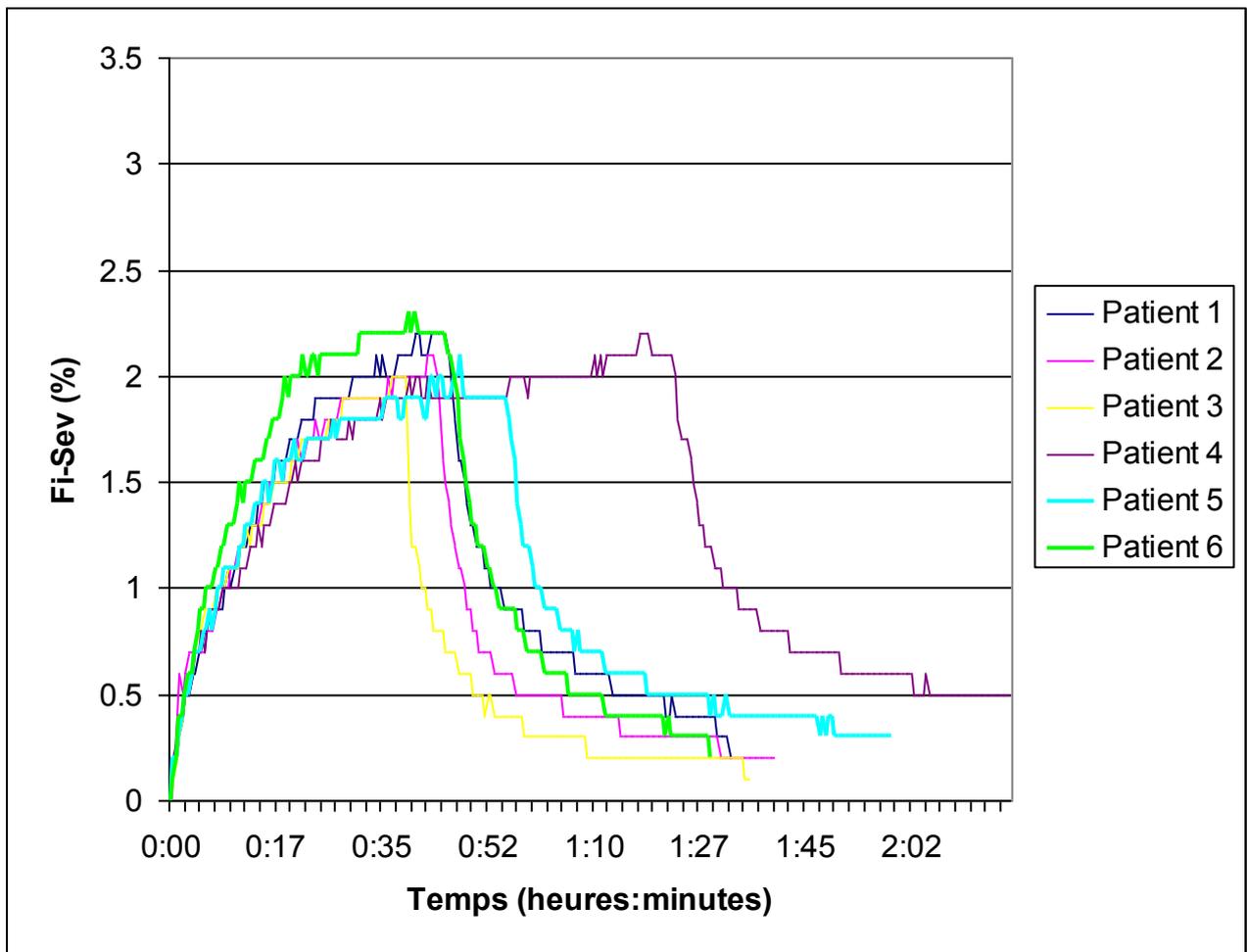


Figure 24 : Fraction inspirée en sévoflurane (%) chez 6 patients. Débit de gaz frais 1,5 l/minute patients 1 à 4. Débit de gaz frais 3 l/minute patient 5. Débit de gaz frais 6 l/minute patient 6.

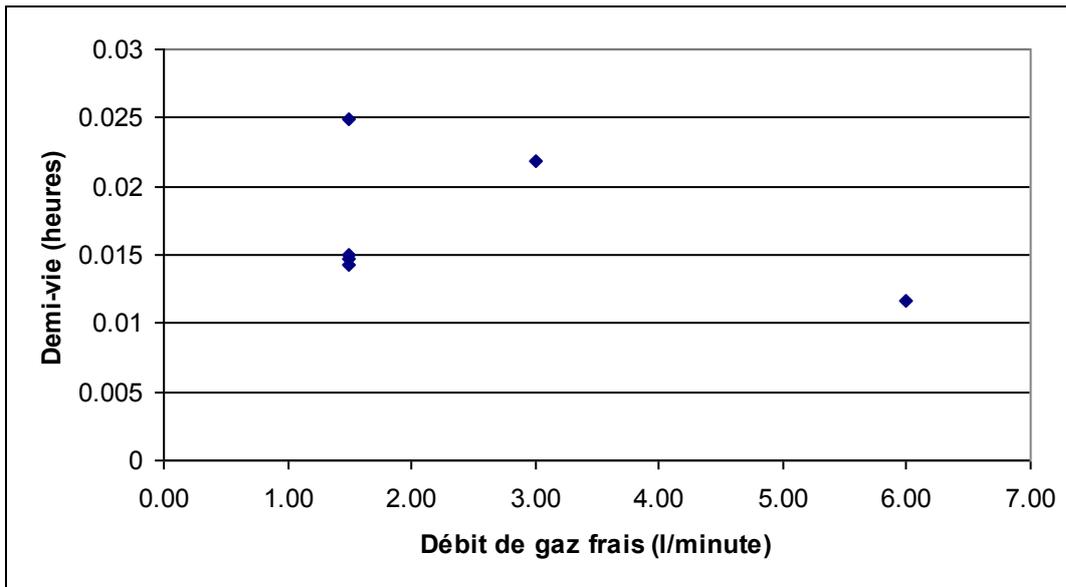


Figure 25 : Demi-vie d'élimination du sévoflurane calculée à partir de la Fi-Sev en fonction du débit de gaz frais (l/minute)

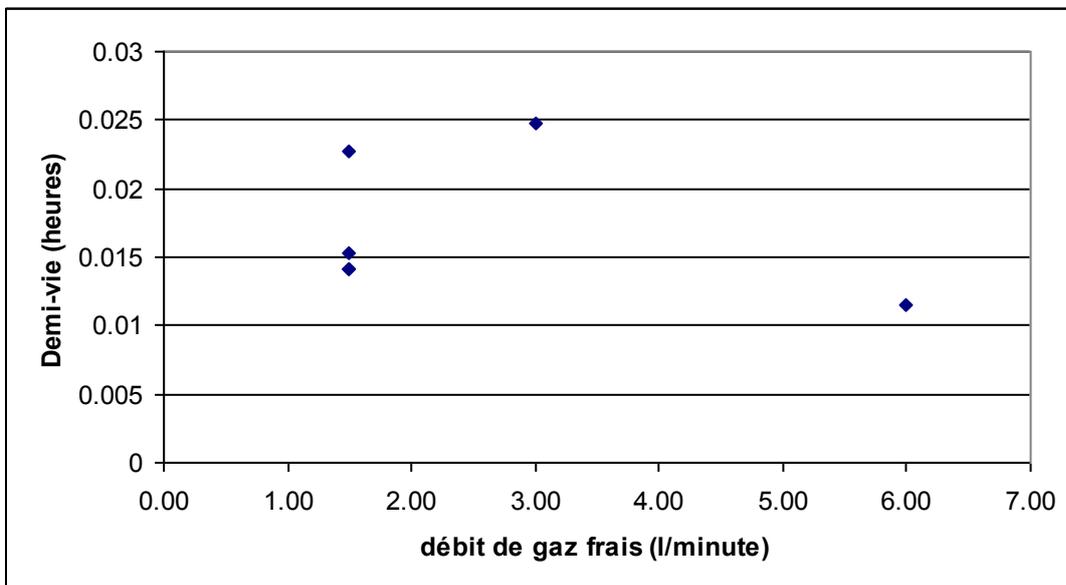


Figure 26 : Demi-vie d'élimination du sévoflurane calculée à partir de la Fe-Sev en fonction du débit de gaz frais (l/minute)

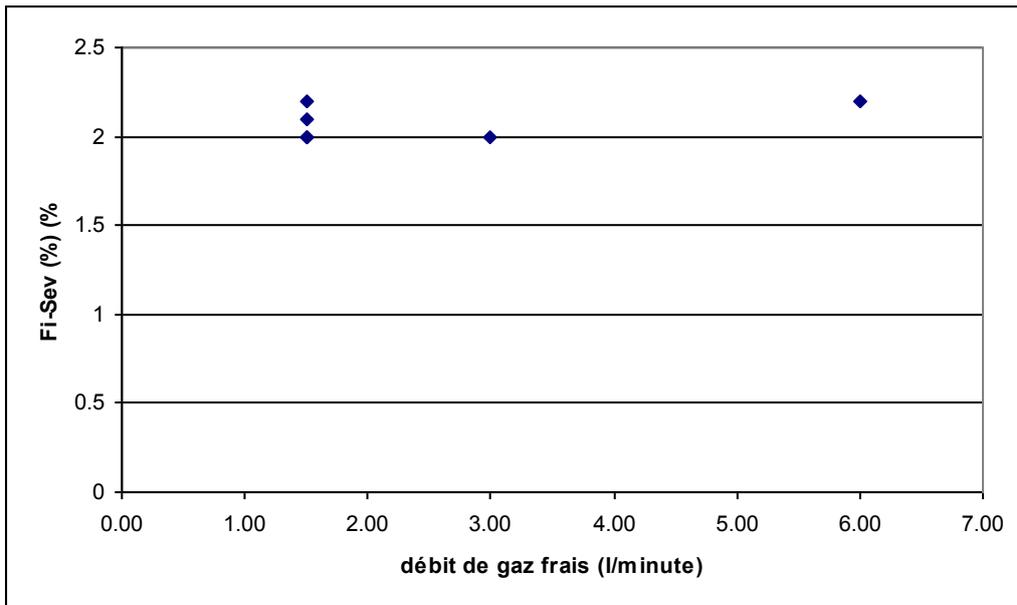


Figure 27 : Niveaux de pics de Fi-Sev (%) en fonction du débit de gaz frais (l/minute). Débit de sévoflurane 15 ml/h.

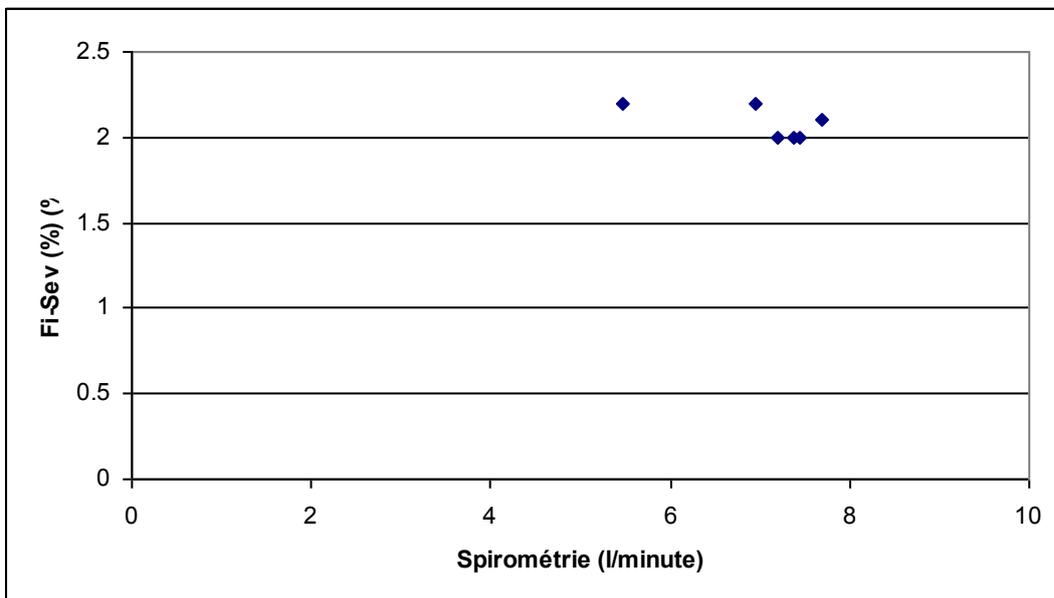


Figure 28 : Niveaux de pics de Fi-Sev (%) en fonction de la spirométrie (l/minute). Débit de sévoflurane 15 ml/h.

Tableau 3 : Analyse pharmaco-économique

	DUREE ADMINISTRATION DE SEVOFLURANE (MINUTES)	VOLUME DE SEVOFLURANE CONSOMME (ML)	COÛT H.T SEVOFLURANE (EURO)	COÛT TOTAL H.T (EURO)
Patient 1	46	11,5	7	47
Patient 2	43	10,7	6,6	46,6
Patient 3	39	9,7	5	45
Patient 4	76	19	11,6	51,6
Patient 5	83	20,7	12,7	52,7
Patient 6	46	11,5	11,5	51,5

4 Discussion

L'anesthésie à objectif de concentration offre de nombreux bénéfices depuis une vingtaine d'années. Ce type d'anesthésie est basé sur l'exploitation informatique de modèles pharmacocinétiques, notamment ceux des hypnotiques intraveineux et des morphiniques. Les agents halogénés permettent de faire de l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration (AIOC). L'AIOC telle qu'elle est utilisée aujourd'hui fait davantage appel à un contrôle de l'anesthésie via un système d'asservissement plutôt qu'à un contrôle de l'anesthésie par l'intermédiaire de concentrations prédites grâce à un modèle pharmacocinétique. Notre étude nous avait permis de rechercher la présence de covariables liées à la ventilation et au dispositif AnaConda, permettant de compléter le modèle pharmacocinétique du sévoflurane, déjà établi [2, 13, 14].

Notre travail s'est déroulé en 2 phases. Les mesures effectuées sur banc test ont mis en évidence l'influence du débit de sévoflurane sur le niveau du pic de la fraction expirée en sévoflurane, ils croissent de façon proportionnelle. La valeur du débit de gaz frais était inversement proportionnelle au niveau du pic de la Fe-Sev, ainsi qu'à la demi-vie d'élimination du sévoflurane. La spirométrie était inversement proportionnelle au niveau du pic de la Fe-Sev et à la demi-vie d'élimination du sévoflurane. Les mesures effectuées chez les patients nous montraient une surestimation de la Fe-Sev qui n'était donc pas la fraction expirée réelle. Comme sur le banc test, il semblait que le DGF était inversement proportionnel à la Fi-Sev.

Cette étude était basée sur la réalisation de différentes séries de mesures permettant d'établir un banc machine puis un banc patient. Du fait de la multiplicité des manipulations et des contraintes matérielles liées aux appareils, certaines de nos données, notamment les délais des demi-pics, peuvent manquer de précision. Le calcul des délais était fait manuellement à partir des feuilles de recueil de données Excel, et ne nécessitait qu'une dizaine de données. Les données correspondantes provenaient de l'analyseur de gaz qui ne délivrait des valeurs qu'à une décimale, la courbe correspondante présentait donc une croissance et une décroissance

décrementielle. Le manque de précision de l'analyseur de gaz associé aux petit nombre de données nécessaires aux calculs peut expliquer la différence entre les courbes d'un même graphe (exemple : figure 10). L'autre limite de ce travail était le faible nombre de patients inclus. Etant donné l'influence des facteurs inter et intra-individuels, le nombre de patients inclus dans l'étude (n=6) ne permettait pas l'analyse statistiques de toutes les données du banc patient. Un plus grand nombre de patients permettrait d'affiner les résultats obtenus.

Dans un souci d'économie et de protection de l'environnement, la large diffusion des circuits fermés à bas débit de gaz frais a ôté à l'anesthésie inhalatoire toute maniabilité. L'induction peut se faire en circuit ouvert, permettant d'obtenir rapidement une fraction inspirée élevée de sévoflurane, étant peu soluble, la fraction alvéolaire devient rapidement égale à la fraction inspirée, la perte de connaissance est rapide. L'inconvénient majeur de cette méthode d'induction est une consommation élevée en sévoflurane et une augmentation non négligeable du sévoflurane ambiant. L'anesthésie peut également se dérouler en circuit semi-fermé, à faible débit de gaz frais. Maintenir un faible débit de gaz frais permet de limiter la consommation en gaz halogéné et de limiter la pollution ambiante. Le rejet de gaz est 10 fois plus important en circuit ouvert qu'en circuit fermé [15]. Cependant plus le débit de gaz frais est faible plus les variations de fraction expirée en sévoflurane sont longues à obtenir, moins l'anesthésie est maniable [16].

L'AIOC peut actuellement être pratiquée grâce à des machines d'anesthésie spécifiques: le Physioflex™ (Physio-Dräger) et le Zeus® (Dräger Médical). Ces 2 machines fonctionnent sur un mode d'asservissement : il existe un rétrocontrôle négatif entre l'analyseur de gaz et la source de l'halogéné. La concentration en halogéné n'est pas prédite grâce à un modèle pharmacocinétique, elle est mesurée. Le pilotage de l'anesthésie se base alors sur les fractions inspirée et/ou expirée en halogéné et non sur la cible-effet comme c'est le cas dans l'AIVOC. Le Physioflex™ est un ventilateur d'anesthésie en circuit fermé autorégulé. Lorsque la fraction d'halogéné expirée est supérieure à celle demandée ou si l'on souhaite une concentration plus basse, une partie du mélange est déviée vers un absorbeur en charbon activé qui épure le mélange gazeux des halogénés. Les différentes concentrations en gaz sont analysées par de nombreux capteurs reliés à un ordinateur qui commande la ventilation, l'injection des halogénés, le volume et la

composition du mélange inhalé [17]. Le Physioflex™ permet de réduire la consommation de gaz halogénés, de diminuer la pollution ambiante liée aux halogénés et de pratiquer une anesthésie à objectif de concentration en toute sécurité [18]. La variation des concentrations en sévoflurane est rapide : 190 secondes pour saturer le circuit à 2%, 140 secondes pour passer de 3% à 1% et 110 secondes pour passer de 1 à 3% [19]. Le Zeus® est l'évolution du système Physioflex™. Le contrôle des concentrations en halogéné s'effectue également sur la fraction expirée. L'agent halogéné est introduit dans le circuit sous forme gazeuse, son administration peut être manuelle ou à objectif de concentration. Deux modules de surveillance des gaz et des algorithmes d'autorégulation de la fraction inspirée en oxygène, de la fraction expirée en halogénés, des volumes de ventilation permettent la pratique de l'AIOC [20]. La consommation de gaz est significativement diminuée lors de l'entretien de l'anesthésie par le Zeus® en comparaison avec un respirateur d'anesthésie standard [21]. Le Physioflex™ comme le Zeus®, sont des plates-formes d'anesthésie complètes, ils sont donc très coûteux.

L'AnaConDa possède autant d'avantages que le Physioflex™ ou le Zeus®. Que ce soit avec de l'isoflurane ou du sévoflurane, l'utilisation de l'AnaConDa à 4,4-6,4 l/minute de débit de gaz frais permet une diminution de consommation de 40% par rapport au même DGF sans AnaConDa. La consommation de gaz lors de l'utilisation de l'AnaConDa à 4,4-6,4l/minute revient à une consommation de gaz en circuit fermé à 2,2l/minute [22, 23]. L'utilisation de l'AnaConDa, quel que soit le DGF, revient à la même consommation en sévoflurane qu'un circuit fermé à 1-1,5l/minute de DGF et permet une économie de 75%. L'AnaConDa revient à ne fermer que le circuit des halogénés, 90% du gaz halogéné expiré est donc réinhalé. Grâce à cette propriété, le taux d'humidité et la température des gaz dans le circuit sont maintenus malgré un DGF de 8 l/minute [24]. Il n'y a pas de risque d'accumulation de substances toxiques dans le circuit [25, 26] et il n'y a pas de diminution de la fraction inspirée en oxygène. L'utilisation de l'AnaConDa permet de s'affranchir de la chaux sodée du fait de la présence d'un filtre de charbon activé, il n'y a donc pas de formation de composé A ou de dioxyde de carbone lors de l'utilisation de sévoflurane [24]. Le taux de pollution ambiante est bas lors de l'utilisation de l'AnaConDa (0,13-

0,16 ppm isoflurane), y compris en réanimation lorsque les chambres des patients ne bénéficient pas de système d'évacuation des gaz [4].

Dans les années quatre-vingt sont apparus les premiers modèles pharmacocinétiques permettant de réaliser de l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC). En 1987 Gepts et al [27] développait le premier modèle mathématique de pilotage pour le propofol basé sur la concentration cible au niveau plasmatique. Les valeurs (volumes et constantes de transferts) définies par cette modélisation sont fixes (V_c : 722ml/kg, k_{10} : 0,0509/min, k_{12} : 0,112/min, etc.). Dans les années 1990 à 2000, sont apparus les modèles basés sur les concentrations cibles au site-effet. Dans le même temps est faite la démonstration de la présence de covariables influençant les volumes de distribution et les constantes de transfert. A partir de 1998, Schnider et al [28] démontre que le poids, le sexe, la taille, le pourcentage de masse maigre modifient les concentrations au site-effet. Ces paramètres sont appelés covariables. La modélisation pharmacocinétique devient alors dynamique, les covariables faisant partie intégrante du modèle mathématique. Dans une étude chez des volontaires sains, ces auteurs trouvent que le volume du compartiment 2 ou V_2 est dépendant de l'âge:

$$V_2 = 18.9 + (-0.391 \times (\text{Age} - 53)) \text{ en litres}$$

et que la clairance du compartiment central ou Cl_1 est dépendante du poids, de la taille et du pourcentage de masse maigre (LBM):

$$Cl_1 = 1.89 + ((\text{Poids} - 77) \times 0.0456) + ((\text{LBM} - 59) \times (-0.0681)) + ((\text{Taille} - 177) \times 0.0264) \text{ litres/mn}$$

[28]. Toutes ces évolutions ont été possibles grâce à l'amélioration de la puissance de calcul des ordinateurs. Depuis, de nombreux modèles avec covariables ont été développés pour de nombreuses drogues intraveineuses. Les modèles mis au point pour l'AIVOC sont réalisés à partir d'échantillons de la population. Lorsque l'on compare les concentrations théoriques aux concentrations plasmatiques, il existe souvent une marge d'erreur (MDAPE : mediane absolute performance error), dépendant des caractères individuels et de la variabilité pharmacocinétique intra-individuelle des patients. Les modèles mis au point pour l'utilisation du propofol en AIVOC ont été progressivement affinés. La pharmacocinétique du propofol est un modèle tricompartimental dans lequel intervient le poids, l'âge ainsi que des facteurs inter et intra-individuels [29]. A partir d'un modèle pharmacocinétique simple pour le propofol en AIVOC, une simulation retrouve une MDAPE calculée de 22%, lorsque

l'on y ajoute des covariables (le sexe et le poids) la performance est meilleure, la MDAPE est de 18% [30]. La performance des modèles dépend également des concentrations cibles, leur précision diminue avec l'augmentation de la concentration cible, en effet l'augmentation de la concentration en propofol induit une chute du débit cardiaque et donc une diminution de la clairance hépatique du propofol. Il en est de même avec les autres drogues à métabolisme hépatique [31, 32]. Sortis du contexte dans lequel ils ont été établis, les modèles se révèlent imprécis. Le modèle de Marsh (Diprifusor™) utilisé pour une anesthésie générale (concentration effet 3-6µg/ml) est performant avec une MDAPE de 18,2% [32]. Lorsque ce modèle est utilisé lors d'une sédation (concentration effet 0,5-1µg/ml), il se révèle peu performant puisque pour une concentration théorique de 1µg/ml, les concentrations réelles sont comprises entre 0,44 et 1,38µg/ml [33].

L'influence des covariables est également retrouvée sur les modèles établis pour les morphiniques. L'influence de l'âge et du poids sur les concentrations cibles de rémifentanyl, a été mis en évidence par Minto et al [34, 35] qui avait précédemment établi un modèle pharmacocinétique pour ce médicament. L'âge modifie les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du rémifentanyl. Le poids (masse maigre) interfère sur les paramètres pharmacocinétiques. Il n'y a pas d'influence du sexe sur la pharmacocinétique du rémifentanyl.

Des modèles pharmacocinétiques pour les agents halogénés ont été mis au point à partir des données obtenues lors d'une administration classique à savoir par l'intermédiaire d'évaporateurs classiques [2, 13, 14]. Comme pour les agents intraveineux, la pharmacocinétique des halogénés est modifiée par des facteurs inter-individuels, intra-individuels et techniques.

Les covariables liées au patient sont déjà connues. Pendant une anesthésie stable, la pression partielle cérébrale d'un halogéné est identique à sa pression partielle alvéolaire. Comme nous l'avons vu précédemment la distribution d'un halogéné dans l'organisme se fait en plusieurs étapes. La cible privilégiée afin d'obtenir l'hypnose est le cerveau. La première étape est pulmonaire, elle dépend de la ventilation alvéolaire, ensuite vient la captation pulmonaire qui dépend du gradient de pression alvéolo-capillaire de l'halogéné et du débit cardiaque. Enfin il y a la captation tissulaire, sous la dépendance du gradient de pression entre le sang artériel et les différents organes. La captation tissulaire est sous la dépendance de la

vascularisation des organes. Toute pathologie pulmonaire peut donc modifier la pharmacocinétique des halogénés, particulièrement les pathologies entraînant une modification du rapport ventilation/perfusion [36]. Les modifications du débit cardiaque modifient également la vitesse de distribution des halogénés dans les différents compartiments de l'organisme. Plus le débit cardiaque est élevé, plus l'équilibre entre la fraction alvéolaire et la concentration cérébrale est long à obtenir et inversement, surtout si l'halogéné est soluble. Lorsque les proportions des compartiments de distribution des halogénés sont modifiées, comme dans le cas de l'obésité, la pharmacocinétique du gaz est modifiée. Le compartiment graisseux va être d'autant plus saturé qu'il est important, plus l'halogéné s'accumule et plus le réveil est long à obtenir [36].

L'âge modifie les paramètres pharmacocinétiques des halogénés. Il est démontré depuis de nombreuses années que la CAM est différente selon l'âge: elle décroît lorsque l'âge augmente. Dans le cas du sévoflurane, la CAM chez l'adulte est de 1,71% en oxygène pur. Chez les patients de plus de 70 ans, la CAM est de 1,48%, chez les enfants de 3 à 5 ans la CAM est de 2,49% [6].

La consommation d'halogénés les plus solubles (halothane, enflurane, isoflurane) est également sous la dépendance du poids du patient, de son sexe, de sa taille, de la température corporelle et de l'altitude [37].

Outre les facteurs métaboliques, la pharmacocinétique des halogénés dépend également des facteurs mécaniques. Dans notre travail, la pharmacocinétique des halogénés a été évaluée en fonction de la modification de plusieurs paramètres liés à la ventilation et au dispositif AnaConDa. Dans la littérature, nous n'avons trouvé qu'une seule étude évaluant la pharmacocinétique des halogénés (isoflurane et sévoflurane) inhalés via l'AnaConDa [38]. Dans ce travail l'isoflurane est utilisé pour les tests du banc machine et le sévoflurane pour les tests des mesures patients. Le débit de l'halogéné, le volume courant, la fréquence respiratoire, la pression expiratoire positive et le rapport I/E étaient modifiés lors de plusieurs mesures. Dans notre travail, nous avons choisi d'utiliser du sévoflurane pour toutes les mesures.

Dans la seule étude pharmacocinétique publiée étudiant l'influence de l'AnaConDa, les auteurs mettent en évidence l'influence de la fréquence respiratoire et du volume courant sur le niveau du pic de la fraction expirée en isoflurane (Fe-

Iso). Dans cette étude sur banc test, le volume courant est le paramètre qui intervient le plus dans les variations de la Fe-iso. La Fe-iso croît de façon non linéaire lorsque le volume courant diminue. Lorsque la fréquence respiratoire diminue, l'augmentation la Fe-Iso persiste mais de façon moindre [38]. Dans notre travail, nous avons observé la même cinétique de la fraction expirée en sévoflurane en fonction de la fréquence respiratoire et du volume courant. Afin de déterminer si c'était le volume courant, la fréquence respiratoire ou la spirométrie qui intervenait dans ces modifications, nous avons réalisé une série de mesures à spirométrie constante (8 l/min). Seuls le volume courant (445, 570 et 800 ml/min) et la fréquence respiratoire (10, 14 et 18/min) variaient. D'après deux régressions linéaires où la spirométrie (VM) était la valeur indépendante et où le niveau du pic ou la demi-vie étaient les valeurs dépendantes, il y avait un lien significatif entre le VM et le niveau du pic de Fe-Sev ($p < 0,01$) et il y avait un lien significatif entre le VM et la demi-vie du sévoflurane ($p < 0,04$). En revanche nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la fréquence respiratoire et la demi-vie du sévoflurane. La spirométrie était une covariable du modèle pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa.

Les données que nous avons obtenues à partir du banc machine révélait une influence nette du débit de gaz frais (DGF) sur la valeur du pic de la fraction expirée en sévoflurane. L'augmentation du débit de gaz frais entraînait une diminution du pic de la Fe-Sev, une diminution du délai d'obtention du demi-pic et une diminution de la demi-vie d'élimination du sévoflurane. Le DGF était une covariable du modèle pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa sur banc machine.

Selon le constructeur et d'après certaines études [3, 4], l'AnaConDa permet une réinhalation de 90% de l'halogéné administré, seul 10% de l'halogéné est éliminé à partir du circuit du respirateur. Cependant selon nos résultats, cette proportion de gaz réinhalée était dépendante d'une part du débit de gaz frais et d'autre part de la spirométrie (volume courant et fréquence respiratoire). Le filtre en charbon activé semble agir comme une membrane semi-perméable entre le compartiment patient et le compartiment respirateur de l'AnaConDa. Le flux de sévoflurane se faisant du compartiment le plus concentré (compartiment patient) vers le moins concentré (compartiment respirateur), la diminution de la concentration en sévoflurane du côté respirateur par l'augmentation du DGF, augmente le gradient entre ces 2 compartiments et donc augmente la clairance du sévoflurane au travers

de la membrane ou charbon activé. De la même manière, l'effet de balayage du volume courant et de la fréquence respiratoire sur le compartiment respirateur, augmente la quantité de gaz diffusant vers le compartiment respirateur épuré par les flux de gaz frais. Le phénomène ainsi décrit serait comparable aux mouvements ioniques observés au cours d'une dialyse entre le sang et le dialysat. Cette théorie était étayée par les données pharmacocinétiques que nous avons obtenues.

Dans notre travail, bien que les mesures soient réalisées chez un faible nombre de patients, elles nous permettaient de mettre en évidence que la fraction expirée en sévoflurane (Fe-Sev), mesurée par l'analyseur de gaz, n'était pas la fraction expirée réelle. En effet le raccordement de l'analyseur de gaz se fait au niveau du compartiment patient de l'AnaConDa. Dans ce compartiment se mélange le sévoflurane expiré qui est piégé et le sévoflurane infusé à partir de l'évaporateur miniature. A la phase télé-expiratoire, moment de la mesure de la Fe-sev, l'expiration entraîne une concentration du sévoflurane présent dans le compartiment patient de l'AnaConda par contraction volumétrique. La Fe-Sev mesurée n'est donc pas la fraction expirée réelle, elle ne reflète pas la concentration alvéolaire en sévoflurane, elle la surestime. Pour que la Fe-Sev mesurée soit le reflet de la fraction alvéolaire en sévoflurane, il aurait fallu la mesurer au début de l'expiration ou directement à l'extrémité de la sonde d'intubation. Afin d'avoir un meilleur reflet de la concentration alvéolaire et donc de la concentration cérébrale en sévoflurane, il faut davantage se fier à la fraction inspirée en sévoflurane puisque à l'équilibre fraction inspirée=fraction expirée=fraction alvéolaire. Précisons que lors des tests sur banc machine la fraction inspirée était égale à la fraction expirée en sévoflurane. Dans l'étude citée précédemment les résultats des mesures effectuées chez les patients ont été interprétés en fonction de la Fe-Sev. Aucun résultat ne mentionne que la Fi-Sev soit inférieure à la Fe-Sev dans cette étude [38].

Parmi les résultats obtenus à partir des mesures patients, nous avons étudié la Fi-sev, la Fe-Sev n'étant, selon nous, pas fiable. La demi-vie calculée à partir de la Fi-Sev semblait inversement proportionnelle au DGF. Ces résultats étaient superposables à ceux obtenus à partir du banc machine. Nous n'avons pas interprété le niveau du pic de la Fi-Sev ni son délai d'obtention car le débit de sévoflurane était fixé à 15 ml/h pour tous les patients et non pas établi au prorata du poids du patient. La demi-vie ne dépendant pas de la dose de médicament, nous

avons pu l'interpréter. Sur le banc patient, nous n'avons pas pu évaluer l'influence de la spirométrie sur les paramètres pharmacocinétiques du sévoflurane. En effet, le volume courant et la spirométrie étant réglés en fonction du poids du patient (V_t 8ml/kg), la dispersion des spirométries était trop restreinte. Nous n'avons donc pas pu exploiter ces données. La poursuite des inclusions nous permettra d'établir un modèle pharmacocinétique pour l'utilisation de l'AnaConDa en AIOC.

A partir des données que nous avons analysées, nous avons pu établir que la constante de transfert d'élimination du sévoflurane à partir du compartiment central, K_{10} , sera dépendante du débit de gaz frais et de la spirométrie. Cette constante de transfert K_{10} fera partie intégrante du futur modèle pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa.

5 Conclusion

Les mesures réalisées sur banc test et chez les patients inclus, nous ont permis d'établir que l'administration du sévoflurane via l'AnaConDa ajoute deux covariables au modèle pharmacocinétique pré-existant : le débit de gaz frais (DGF) et la spirométrie (VM). Ces covariables interfèrent sur le niveau du pic de Fe-Sev et sur la demi-vie d'élimination du sévoflurane administré via l'AnaConDa.

Du fait du faible nombre de patients inclus, l'analyse du banc patient est limitée. Cependant, nous avons pu mettre en évidence que la fraction expirée en sévoflurane est surestimée lorsqu'elle est mesurée à partir de l'AnaConDa. Pour évaluer le niveau d'une anesthésie pratiquée via l'AnaconDa, il faut se fier à la fraction inspirée en sévoflurane.

La mise au point d'un modèle pharmacocinétique afin de pouvoir faire de l'AIOC avec l'AnaConDa va demander la réalisation de mesures chez un plus grand nombre de patients, car aux facteurs inter et intra-individuels, s'ajoutent les 2 coavariabes DGF et VM.

6 Bibliographie

1. Absalom A, Struys M MRF. An overview of target controlled infusions and total intravenous anaesthesia. Gent: Academia press. p 4-5.
2. Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S et al. Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. Br J Anaesth 2000; 84:443-9.
3. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. Crit Care Med 2004; 32:2241-6.
4. Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care sedation with the Anesthetic Conserving Device. Crit Care Med 2005; 33:585-90.
5. Société Française d'Anesthésie Réanimation. Recommandations de la SFAR 1995. Recommandations concernant l'équipement d'un site ou d'un ensemble de sites d'anesthésie. www.sfar.org.
6. Feiss P. Anesthésiques halogénés. In Dalens B, editor. Principes généraux d'anesthésie. Paris: Arnette; 2001. p 515-32.
7. Marsh B, White M, Morton N et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth 1991; 67:41-8.
8. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. Anesthesiology 1999; 90:1502-16.

9. Carpenter RL, Eger EI, Johnson BH et al. Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans? *Anesth Analg* 1987; 66:1-8.
10. Rietbrock S, Wissing H, Kuhn I et al. Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: description of a novel method based on routine monitoring data. *Br J Anaesth* 2000; 84:437-42.
11. Strum DP, Eger EI, Unadkat JD et al. Age affects the pharmacokinetics of inhaled anesthetics in humans. *Anesth Analg* 1991; 73:310-8.
12. Viviani X, Fabre G, Martin C. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. Différentes techniques et utilisation pratique. In JEPU editor. *Nouvelles techniques en anesthésie générale, perturbations neuro-psychiques périopératoires*. Versailles: CRI, 1998. p3-14.
13. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74: 489-98.
14. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg*. 1991 ;72: 316-24.
15. Breton C. Exposition professionnelle aux gaz et vapeurs anesthésiques. In Dalens B, editor. *Principes généraux d'anesthésie*. Paris: Arnette; 2001. p 919-32.
16. Otteni JC. Anesthésie par inhalation à objectif de concentration ou anesthésie quantitative par inhalation contrôlée par ordinateur. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16:477-8.
17. Nathan N, Sperandino M, Erdmann W et al. Le Physioflex™: ventilateur de circuit fermé autorégulé d'anesthésie par inhalation à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16:534-40.

18. Biro P. Anesthetic gas consumption and costs in a closed system with the Physioflex anesthesia equipment. *Anaesthesist* 1993; 42:638-43.
19. Suzuki A, Bito H, Sanjo Y et al. Evaluation of the Physioflex closed-circuit anaesthesia machine. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:359-63.
20. Nouette-Gaulain K, Lemoine P, Cros AM et al. Induction par inhalation de sévoflurane à objectif de concentration chez l'adulte avec le respirateur Zeus®. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005; 24:802-6.
21. Struys MMRF, Kalmar AF, De Baerdemaeker LEC et al. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Br J Anaesth* 2005; 94:306-17.
22. Enlund M, Lambert H, Wiklund L. The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent-conserving device compared with a low flow circle system. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:506-11.
23. Enlund M, Wiklund L, Lambert H. A new device to reduce consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 2001; 56:429-32.
24. Tempia A, Olivei MC, Calza E et al. The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth analg* 2003; 96:1056-61.
25. Versichelen L, Rolly G, Vermeulen H. Accumulation of foreign gases during closed-system anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996; 76:668-72.
26. Versichelen LFM, Rolly G, Bouche MPLA et al. In vitro compound A formation in a computer-controlled closed-circuit anesthetic apparatus. Comparison with a classical valve circuit. *Anesthesiology* 2000; 93:1064-8.

27. Gepts E, Camu F, Cockshott I et al. Disposition of propofol administered as constant rate infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66:1256-63.
28. Schnider TW, Minto CF, Shafer SI et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88:1170-82.
29. Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol. *Anesthesiology* 2000; 92:727-38.
30. Vuyk J, Oostwouder J, Vletter AA et al. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 86:183-8.
31. Vuyk J, Engbers FHM, Burm AGL et al. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995; 81:1275-82.
32. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA et al. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol: assessment of three parameter sets[clinical investigation]. *Anesthesiology* 1995; 82:1328-45.
33. Frölich MA, Dennis DM, Shuster JA et al. Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. *Br J Anaesth* 2005; 94:434-7.
34. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: I. model development. *Anesthesiology* 1997; 86:10-23.
35. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: II. model application. *Anesthesiology* 1997; 86:24-33.
36. Eger EI, Saidman LJ. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat. *Anesth Analg* 2005; 100:1020-33

37. Cotzee JF, Stewart LJ. Fresh gas flow is not only determinant of volatile agent consumption: a multi-centre study of low-flow anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 88:46-55.

38. Berton J, Sargentini C, Nguyen JL et al. AnaConDa® reflection filter: bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 2007; 104:130-4.

NOM : PAJOT

PRENOM : Sophie

Titre de Thèse : Elaboration d'un modèle pharmacocinétique pour l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration au sévoflurane

RESUME

La mise à disposition d'un nouveau matériel, l'AnaConDa®, permet de faire de l'anesthésie inhalatoire par sévoflurane sans évaporateur spécifique et sur n'importe quel respirateur. Le but de ce travail était d'évaluer si l'AnaConDa influençait la pharmacocinétique du sévoflurane. A partir d'un banc test sur machine et de mesures faites sur patients nous avons tenté de mettre en évidence la présence de covariables intervenant sur le modèle pharmacocinétique du sévoflurane. Ces mesures nous ont permis de mettre en évidence deux covariables influençant la pharmacocinétique du sévoflurane lorsqu'il est administré via l'AnaConDa: le débit de gaz frais et la spirométrie. Nous avons également constaté que la fraction expirée en sévoflurane, mesurée au cours de l'anesthésie était surestimée par rapport à la fraction expirée réelle. La surveillance de la profondeur de l'anesthésie devrait davantage se faire sur la fraction inspirée en sévoflurane lorsque celui-ci est administré via l'AnaConDa. La poursuite de cette étude nous permettra d'établir le modèle pharmacocinétique du sévoflurane lorsqu'il est administré via l'AnaConDa afin de pouvoir faire de l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration.

MOTS-CLES

AnaConDa®, sévoflurane, modèle pharmacocinétique, covariable, débit de gaz frais, volume/minute, anesthésie par inhalation à objectif de concentration