

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N°131

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en anesthésie – Réanimation Chirurgicale.

Par

Chloé LETURGIE

Née le 9 juillet 1976 à Rouen.

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2005.

Comparaison du propofol administré en mode AIVOC au thiopental administré en mode AIVOC dans les tumorectomies en neurochirurgie.

Président du jury : Monsieur le Professeur Yvonnick Blanloeil.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Hervé Floch.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p.3
1. Thiopental	p.5
1.1 Pharmacodynamie	
1.2 Pharmacocinétique	
2. Propofol	p.7
2.1 Pharmacodynamie	
2.2 Pharmacocinétique	
3. Anesthésie à objectif de concentration	p.12
4. Index bispectral	p.20
<u>PATIENTS ET METHODES</u>	p.25
1. Objectif	p.26
2. Population	p.26
2.1 Critères d'inclusion	
2.2 Critères de non inclusion	
2.3 Sortie d'essai	
3. Méthodes	p.28
3.1 Protocole d'anesthésie	
3.2 Critères de jugement	
3.3 Temps de mesure	
4. Analyse statistique	p.34
4.1 Analyse du critère de jugement principal	
4.2 Analyse des critères de jugement secondaires	
4.3 Logiciel d'analyse statistique	

<u>RESULTATS</u>	p.36
1. Données démographiques	p.37
2. Données cliniques	p.41
2.1 Critère de jugement principal	
2.2 Critères de jugement secondaires	
2.2.1 Hémodynamique	
2.2.2 Tests neurophysiologiques	
2.2.3 Complications	
<u>DISCUSSION</u>	p.55
1. Temps de réveil	p.56
2. Tolérance hémodynamique	p.63
2.1 Période peropératoire	
2.2 Période postopératoire	
3. Taux de complications	p.65
<u>CONCLUSION</u>	p.67
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	p.69
<u>ANNEXES</u>	p.76

Introduction

En neurochirurgie, l'examen clinique est très sensible pour détecter une complication post-opératoire [1-2]. Le réveil doit donc être le plus précoce possible. Il associe une augmentation de la consommation en oxygène (VO_2), une augmentation des catécholamines circulantes à l'origine d'hypertension artérielle pouvant entraîner une hémorragie ou un oedème cérébral. Chez les patients normothermes et stables, un réveil immédiat en fin d'intervention s'accompagne d'une augmentation minime de la VO_2 ou des catécholamines circulantes, moindres que celles observées lorsque l'extubation est réalisée deux heures plus tard en réanimation [3]. La stratégie anesthésique doit donc permettre un réveil rapide. La technique de référence en neuroanesthésie est la séquence thiopental-isoflurane. Depuis de nombreuses années le propofol est considéré comme une alternative valable à cette technique de référence [4-5-6]. Ses propriétés pharmacologiques permettent un retour à la conscience plus prévisible, plus précoce et de meilleure qualité que le thiopental [7].

1 Le thiopental

Le thiopental est utilisé depuis de nombreuses années comme produit de référence en neuroanesthésie pour ses propriétés pharmacodynamiques [8]. Il est utilisé en bolus pour l'induction puis en perfusion continue pour l'entretien de l'anesthésie. Son principal inconvénient est son accumulation importante à l'origine d'un retard de réveil, ce qui ne répond pas au besoin d'évaluer rapidement l'état neurologique post-opératoire des patients.

1.1 Pharmacodynamie

Le thiopental entraîne des modifications stéréotypées sur l'électroencéphalogramme. Après une activation initiale, il entraîne une dépression de l'activité électrique caractérisée par une augmentation de l'amplitude associée, lors de la perte de connaissance, à un ralentissement de la fréquence. Au stade chirurgical apparaissent des bouffées d'ondes lentes entrecoupées de silences électriques (« burst suppression »). L'augmentation ultérieure des concentrations peut entraîner un silence électrique [9]. C'est un anticonvulsivant puissant. Le thiopental diminue la consommation en oxygène cérébrale ($CMRO_2$) et adapte secondairement le débit sanguin cérébral (DSC) à la baisse des besoins métaboliques du cerveau. La réduction du DSC est consécutive à une augmentation des résistances vasculaires

cérébrales associée à une diminution du volume sanguin cérébral. Cette diminution du DSC est à l'origine d'une baisse de la pression intracrânienne (PIC).

1.2 Pharmacocinétique

1.2.1 Distribution

Après une injection unique, les effets hypnotiques du thiopental disparaissent rapidement, non pas par élimination, mais par redistribution. Son volume total de distribution est de 89 litres [11]. Cette distribution aux différents tissus se fait en fonction de leur débit de perfusion, de leur affinité pour l'agent et des gradients de concentration. Le cerveau est exposé d'emblée à de fortes concentrations du fait de son débit sanguin régional élevé et de la liposolubilité importante du thiopental. L'équilibration entre sang et site d'action est donc rapide, expliquant le court délai d'action du thiopental inférieur à une minute. Les tissus périphériques reçoivent également rapidement le thiopental mais comme leur volume de distribution est élevé et leur débit de perfusion plus faible, la concentration ne s'y élève que lentement, et continue à croître alors que dans le cerveau elle est redescendue à un seuil infraclinique [12]. Ceci explique que le thiopental a un délai et une durée d'action courte lorsqu'il est injecté en bolus, mais qu'il s'accumule de façon très importante lorsqu'il est administré en injection continue.

1.2.2 Elimination

Le thiopental est éliminé essentiellement par oxydation au niveau des cytochromes P450 hépatiques. Sa clairance est faible, de l'ordre de 250 ml/min et son coefficient d'extraction hépatique bas de 15%. Sa demi-vie d'élimination est de 11 heures [13]. Elle décrit mal l'effet clinique de l'agent anesthésique. Elle correspond à l'élimination des dernières molécules alors que sa concentration peut déjà se situer dans des zones infra-cliniques. On utilise, pour comparer entre eux les agents anesthésiques, la demi-vie contextuelle. Ce paramètre pharmacocinétique correspond au temps que met la concentration pour diminuer de moitié après l'arrêt d'une perfusion continue. La demi-vie contextuelle dépend du temps de perfusion et reflète mieux l'accumulation d'un agent que la demi-vie d'élimination. Pour le thiopental, la demi-vie contextuelle augmente de 60 à 180 minutes pour des perfusions de 2 à 10 heures [11].

2. Le propofol

Le propofol est un hypnotique puissant, qui possède des propriétés pharmacodynamiques proche du thiopental [14]. Son élimination rapide entraîne un réveil, une extubation et une évaluation neurologique précoce particulièrement intéressant en neurochirurgie. Il est utilisé depuis plusieurs

années, par certaines équipes en neuroanesthésie [5]. Son administration en bolus entraîne des hypotensions artérielles à l'origine de chute de la pression de perfusion cérébrale (PPC) [15-16].

2.1 Pharmacodynamie

Lors de l'administration de propofol, on observe d'abord une activation électro-encéphalographique, surtout marquée sur les ondes rapides. Lorsque la concentration augmente, des ondes lentes apparaissent progressivement, entrecoupées de « burst suppression » comme pour le thiopental [17]. Bien que des mouvements anormaux aient été évoqués [18-19], seules de faibles doses de propofol augmentent le nombre de pointes ondes chez des patients atteints d'épilepsies temporales et ceci sans manifestation clinique [20]. Le propofol a été utilisé dans le traitement des épilepsies réfractaires [21].

Le propofol diminue la PIC [22]. Les variations de la PIC aux stimuli nociceptifs que sont l'intubation orotrachéale et la pose de la tête sont moindre sous propofol que sous thiopental [6]. Il diminue également de façon couplée le DSC et la $CMRO_2$ sans modifications de la différence artérioveineuse cérébrale des contenus en oxygène ni de la concentration en lactates du sang veineux jugulaire interne [22]. La diminution du DSC et de la $CMRO_2$ est d'environ 60% par rapport à l'état de veille, ce qui est supérieur à la diminution entraînée par le sévoflurane et cette diminution est homogène dans tout le système nerveux central (SNC) contrairement au sévoflurane. La

baisse du DSC sous sévoflurane s'observe principalement dans les régions postérieures : occiput, cervelet et thalamus [23]. Dans une étude comparant trois groupes de patients anesthésiés avec du propofol, de l'isoflurane et du sévoflurane, la PIC mesurée en sous-dural est plus basse sous propofol, la compliance cérébrale et la PPC sont meilleures dans ce groupe [24].

Le propofol, administré en bolus, produit une baisse de pression artérielle à l'induction de l'ordre de 30%. Cette chute de pression artérielle est à mettre en relation avec une diminution du débit cardiaque de 10% et une diminution des résistances vasculaires systémiques de 20% associée à une baisse de la précharge due à la vasodilatation veineuse. La baisse de pression artérielle ne s'accompagne pas d'une accélération de la fréquence cardiaque. Le propofol déprime le baroréflexe (décalage vers la gauche et abaissement du gain de la relation entre l'intervalle R-R et la pression artérielle) [25-26]. Lorsqu'il est administré lentement le propofol est très bien toléré, il permet une meilleure tolérance hémodynamique en réaction aux stimuli nociceptifs. L'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle est moindre lors de la pose de la tête dans le groupe propofol *versus* le groupe thiopental-isoflurane [6]. Le propofol bloque la sécrétion de catécholamines et la réponse hémodynamique aux manœuvres endotrachéales de manière plus efficace que le thiopental [27].

A l'effet hypnotique s'ajoute un effet antiémétique [28-29]. Cet effet s'exerce par dépression de l'area postrema en sérotonine et par inhibition directe des

récepteurs GABA. Il serait moins net sur les nausées que sur les vomissements [30].

2.2 Pharmacocinétique

2.2.1 Distribution

Après un bolus de propofol, les concentrations plasmatiques décroissent rapidement du fait d'une distribution extensive vers les compartiments périphériques. Son volume total de distribution est de 281 litres [11]. Cette distribution abaisse rapidement les concentrations hors de la zone d'efficacité clinique, expliquant la rapidité du réveil même après une perfusion continue. Pour un bolus de 2,5 mg/kg injecté en 20 secondes, la perte de connaissance survient en 30 secondes et la durée d'action est de dix minutes chez le volontaire sain [31]. La CE_{50} (concentration à laquelle la disparition de la réponse aux stimuli verbaux ou tactile survient chez 50% des sujets) varie entre 1,3 et 2,3 $\mu\text{g/ml}$ en fonction de l'âge et du sexe [32]. La CE_{50} du réveil est de 1,07 $\mu\text{g/ml}$ [33]. Le retour des compartiments profonds est lent mais les concentrations sont inférieures aux concentrations efficaces. Le propofol a une demi-vie d'élimination lente sans rapport avec la durée d'action clinique [11].

2.2.2 Elimination

Le propofol est rapidement métabolisé, par glucuro- et sulfo- conjugaison en trois dérivés conjugués. Ceux-ci sont inactifs et éliminés par les reins. Sa clairance après un bolus de 2,5 mg/kg est de 28 ml/kg/min [12]. Comme son coefficient d'extraction hépatique est élevé, la clairance d'élimination dépend du débit sanguin hépatique. Il existerait un métabolisme extra-hépatique du propofol au niveau pulmonaire [34-35]. Sa demi-vie d'élimination est longue de 280 minutes, mais sa demi-vie contextuelle reste inférieure à quarante minutes pour des durées de perfusion jusqu'à huit heures [11]. Les demi-vies contextuelles du propofol et thiopental en fonction des durées de perfusion sont représentées dans la figure 1. Pour des temps d'anesthésie de 367 minutes, l'extubation est réalisée au bout de 10 minutes [5]. La durée de la perfusion influence peu le délai de réveil [11-31]. Ce qui fait du propofol un agent de choix, non seulement pour les actes courts pratiqués en ambulatoire mais aussi pour des chirurgies longues comme la neurochirurgie.

Les propriétés favorables du propofol sur le cerveau font qu'il a été proposé rapidement comme alternative à d'autres techniques anesthésiques pour la neurochirurgie. Cependant une induction trop rapide peut mettre en péril la PPC par chute de la pression artérielle moyenne [18-36]. La perfusion continue est un meilleur mode d'utilisation de ce produit. L'injection intraveineuse lente ne diminue pas la PPC ou cette diminution est faible et la PPC est maintenue supérieure à 70 mmHg [37].

3. L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

L'administration intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) est une modalité récente de perfusion continue des agents intraveineux. C'est un concept décrit par Schüttler et al. en 1983 [38]. Cette technique est fondée sur une simulation pharmacocinétique en temps réel. Les modèles pharmacocinétiques utilisés comportent trois compartiments : un compartiment central à partir duquel se fait l'élimination et deux compartiments périphériques dans lesquels l'agent se distribue. Le compartiment central correspond grossièrement au volume sanguin et aux organes très richement vascularisés (cœur, cerveau, reins et foie), le second compartiment correspond aux organes richement vascularisés, où la diffusion est rapide (muscles), le troisième compartiment pauvrement vascularisé ou la diffusion est lente (os et graisse) et qui va conditionner l'accumulation du produit. Cette description est grossière et fautive sur le plan physiologique mais permet de décrire l'évolution des concentrations d'un agent intraveineux dans le sang avec une précision acceptable. Les volumes des trois compartiments, les clairances intercompartimentales et d'élimination caractérisent la pharmacocinétique d'un agent anesthésique. La concentration plasmatique peut-être prédite à tout instant, à partir de la dose administrée, du temps écoulé depuis le début de l'administration et des six paramètres du

modèle. Le concept de l'AIVOC repose sur le fait, qu'après avoir rempli le compartiment central par un bolus calibré, on fait entrer à chaque instant dans ce compartiment la quantité d'agent qui le quitte par élimination et redistribution vers les autres compartiments, afin d'assurer une concentration stable de l'agent utilisé [39]. Ces modèles sont établis à partir d'un groupe de sujets constitué de volontaires sains et de patients anesthésiés pour différentes interventions chirurgicales. Les patients reçoivent une dose connue d'un agent (bolus et perfusion continue) et les dosages des concentrations plasmatiques sont réalisés à intervalles réguliers. Ceux-ci sont comparés aux concentrations prédites par le modèle aux mêmes instants. Les valeurs des volumes des compartiments et des clairances intercompartimentales qui décrivent le mieux les concentrations mesurées sont déterminées par régression. Cette détermination peut être réalisée pour chaque sujet et le modèle définitif prend alors en compte la moyenne des paramètres individuels. L'analyse des différents paramètres peut aussi se faire en une seule étape chez tous les sujets à la fois, ce qui a l'avantage d'estimer les variabilités inter- et intra-individuelles. Celles-ci varient entre 10 % et 30% [30]. En pratique l'AIVOC associe un bolus pour atteindre la concentration souhaitée sans la dépasser, suivi d'une perfusion à débit exponentiellement décroissant, pour maintenir cette concentration stable dans le temps et minimiser le risque d'accumulation. Au cours de l'entretien de l'anesthésie si celle-ci paraît trop superficielle, l'anesthésiste augmente la cible et le programme calcule la dose

à ajouter pour atteindre la nouvelle concentration à partir du niveau actuel, puis les vitesses de perfusion diminuent pour maintenir cette concentration. Le logiciel tient compte de tout l'historique de perfusion c'est-à-dire de la quantité d'agent anesthésique dans chacun des compartiments. Si l'intensité du stimulus chirurgical diminue, l'anesthésiste diminue la concentration cible. Le programme stoppe la perfusion, mais continue à prédire la décroissance des concentrations. Quand celle-ci atteint la nouvelle cible, la perfusion reprend avec un débit adapté. L'AIVOC permet une profondeur d'anesthésie significativement plus stable comparée à l'administration manuelle (bolus puis perfusion continue). L'AIVOC limite le risque de réveil inopiné et de mémorisation per-opératoire qui sont les inconvénients de l'anesthésie totale intraveineuse. Elle permet aussi de limiter les délais de réveil car les doses injectées sont optimisées pour réduire l'accumulation du produit utilisé [40]. Ce mode d'administration permet une meilleure tolérance hémodynamique du propofol. La chute de pression artérielle est plus progressive et reste inférieure à 30% des valeurs préopératoires [41]. Plusieurs modèles pharmacocinétiques existent. En 1997, une équipe étudie la performance de dix modèles chez des patients ASA1 ou 2 en neurochirurgie. Les modèles de Gepts, Tackley et Cockshott présentent la meilleure fiabilité pour la neurochirurgie [42]. En 1998, cette même équipe a montré que pour la mise en place de la tête, une concentration plasmatique en propofol de 4µg/ml et une concentration en sufentanil de 0,5 ng/ml sont nécessaires. Après la pose de la tête, la

concentration de sufentanil peut être abaissée à 0,15 ng/ml [43]. Deux types de système permettent la pratique de l'AIVOC. Les systèmes à éléments intégrés : le Diprifusor™, dispositif adapté uniquement pour le propofol, commercialisé depuis 1996 et les systèmes à éléments séparés, comprenant un ordinateur avec son logiciel, un câble de connexion et un appareil de perfusion compatible avec l'administration des différents agents anesthésiques. Le Diprifusor™ est une AIVOC plasmaticque c'est-à-dire que la cible fixée par l'anesthésiste est une concentration sanguine de propofol. L'inconvénient de cette technique est que la prédiction de la concentration plasmaticque n'est pas l'étape finale de la prévision de l'effet des agents sur le système nerveux central car celui-ci n'est pas toujours en équilibre avec le plasma. Quand la concentration plasmaticque varie, le niveau d'anesthésie suit ce changement avec un certain retard correspondant au temps de passage de la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations plasmaticques mesurées sont parfois supérieures de 5 à 20% à la concentration prédite par le modèle [44]. Pour une cible fixée à 1 µg/l avec le Diprifusor®, les concentrations plasmaticques mesurées de propofol varient de 0,44 à 1,38 µg/l [45]. C'est pourquoi un nouveau compartiment appelé site d'action a été rajouté au modèle pharmacocinétique. Dans celui-ci la concentration évolue parallèlement au niveau d'anesthésie sans aucun retard. Comme les autres compartiments, le site d'action n'a pas de support anatomique, ce n'est qu'un intermédiaire de calcul destiné à rendre compte du retard entre les variations

de concentrations et les effets. La constante d'équilibration sang-cerveau, appelée ke_0 est déterminée en même temps que le modèle pharmacocinétique en confrontant les concentrations plasmatiques aux effets qui en résultent. L'AIVOC au site d'action permet de prédire avec plus d'exactitude la concentration à l'équilibre et les effets des agents anesthésiques. Cette technique d'administration des agents intraveineux raccourcit le délai de perte de conscience par rapport à l'AIVOC plasmatique sans entraîner d'hypotension artérielle [46]. Le BIS est diminué de manière significativement plus précoce que la pression artérielle, ce qui sous-tend que, cibler le site d'action n'augmente pas les effets indésirables ni la toxicité [47]. Dans ce travail, nous avons utilisé le système Toolbox®, à éléments séparés. Toolbox® est un logiciel qui intègre différents modèles pharmacocinétiques pour chaque agent anesthésique. Le modèle de Schnider a été utilisé pour le propofol, le modèle de Camu pour le sufentanil et le modèle de Stanski pour le thiopental. Les concentrations cibles, désignées par l'anesthésiste, sont celles du site d'action.

L'AIVOC permet donc une optimisation des doses d'agents anesthésiques en fonction de l'effet recherché et une meilleure tolérance hémodynamique en ce qui concerne le propofol. Les doses de propofol administrées par AIVOC sont supérieures aux doses injectées manuellement, quand la profondeur d'anesthésie est évaluée sur l'hémodynamique [48]. Des auteurs ont montré

en 2004 que ceci est en relation avec une profondeur d'anesthésie, monitorée par le BIS, supérieure dans le groupe AIVOC [49].

4. Index bispectral de l'EEG

Actuellement, l'appareil de choix pour surveiller la profondeur de l'anesthésie est l'index bispectral de l'EEG (BIS) [50-51]. Le BIS est plus sensible que les potentiels évoqués auditifs pour détecter le niveau de conscience sous propofol [52]. L'analyse bispectrale correspond à une analyse de l'électroencéphalogramme (EEG). L'EEG est le recueil écrit de l'activité électrique spontanée produite par les neurones corticaux et sous-corticaux. L'analyse bispectrale décompose chaque tronçon de signal EEG en une somme de sinusoïdes de fréquence et de voltage différents, telles que la superposition de toutes ces sinusoïdes redonne le signal EEG initial. Ce procédé mathématique est la transformée de Fourier. Les différentes sinusoïdes se synchronisent entre elles lors de l'approfondissement de l'anesthésie. Le degré de synchronisation est la base de l'analyse bispectrale de l'EEG. Celle-ci examine 2 à 2 les sinusoïdes et recherche parmi les autres, s'il en existe une qui est corrélée aux deux premières, puis elle fait le rapport de la puissance de ces sinusoïdes sur la puissance totale. A partir de ce rapport

est bâti un index bispectral qui varie de 0 à 100. Le tracé recueilli est comparé à une base de données d'enregistrements EEG constitué d'environ 5000 tracés obtenus au cours d'anesthésie générales réalisées avec des protocoles d'anesthésie différents [53]. Un BIS proche de 100 correspond à l'absence de corrélation des composantes du signal et se rencontre chez le sujet éveillé. Un BIS bas est associé à une anesthésie profonde. Les derniers moniteurs de BIS utilisent 4 électrodes disposées sur un bandeau explorant uniquement un hémisphère cérébral. Le signal reçu est faible, il est donc amplifié. De multiples interférences vont modifier artificiellement le BIS. L'électromyogramme (EMG) est affiché en permanence sur le moniteur. L'activité EMG peut affecter la valeur du BIS en dehors de tout allègement de l'anesthésie lors d'un mouvement réflexe d'origine chirurgical ou lors de frisson. L'administration d'un curare peut en abolissant le signal EMG diminuer artificiellement le BIS [54]. La qualité de la mesure est estimée grâce à un index : l'IQS (index de qualité du signal) qui est calculé sur 120 fenêtres de 2 secondes. C'est le rapport du nombre des fenêtres de bonne qualité sur le nombre total de fenêtres. Il permet de valider la qualité de la mesure [54]. Le niveau de sédation est bien corrélé avec les doses d'hypnotiques (propofol, halogénés, benzodiazépines) et le BIS [55]. Plus le niveau de sédation augmente, plus l'index bispectral baisse. Une méta-analyse récente a montré que l'utilisation du BIS permettait de diminuer significativement les doses d'hypnotiques et le temps passé en salle de réveil

[56]. Un BIS inférieur à 55 correspond à une probabilité d'être conscient extrêmement faible [57].

Le BIS présente pourtant quelques limites. En effet il n'est pas modifié par le protoxyde d'azote, ni par la kétamine [58-59]. Le BIS est un bon indicateur de la composante hypnotique de l'anesthésie et peut refléter de manière indirecte une analgésie adéquate ou non. Seules de très fortes doses de morphinique modifient l'EEG. En pratique, les doses utilisées n'ont aucun effet sur l'EEG et sur le BIS. Le BIS n'est pas modifié lorsque l'on associe un morphinique au propofol, mais pour des concentrations de propofol et des valeurs de BIS identiques avant la stimulation chirurgicale, l'augmentation du BIS à la stimulation est moindre quand les concentrations de morphinique augmentent [60]. Le BIS ne permet pas de prédire la réponse à un stimulus nociceptif au cours d'une anesthésie balancée. L'administration de morphinique réduit considérablement les doses d'hypnotique utilisé. Une concentration de 8,6 µg/ml de propofol est nécessaire à l'abolition de la réponse à la commande. Cette concentration est abaissée à 0,88 µg/ml par 6 µg/ml de rémifentanil, concentration qui, à elle seule, ne modifie pas le BIS. Une concentration de 4 µg/ml de rémifentanil associée à une concentration de 1,25 µg/ml de propofol permet l'absence de réponse à la commande chez 95% de patients avec un BIS de 72 [61]. Le BIS reflète mal la synergie qui existe entre hypnotique et morphinique [62].

Dans la littérature, les études comparent le propofol en intraveineux continu à la séquence thiopental-isoflurane. Le propofol est considéré depuis une dizaine d'années comme une alternative acceptable à cette séquence de référence et peut être utilisé pour la chirurgie intracrânienne [5-6-37]. A Nantes, l'équipe de neuroanesthésistes a l'expérience du thiopental seul pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Aucune étude n'a jamais démontré la supériorité du propofol au thiopental en neurochirurgie. Pour une meilleure tolérance hémodynamique, le propofol est maintenant utilisé en mode AIVOC, mais aucun travail à ce jour n'a été réalisé en neurochirurgie utilisant cette technique.

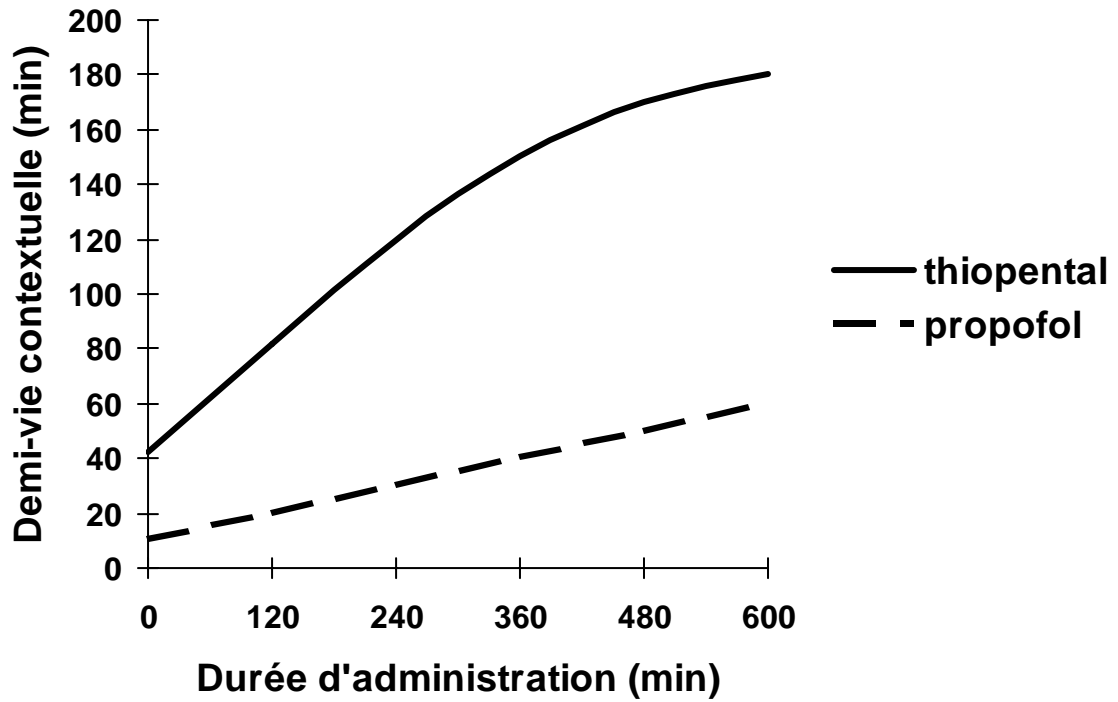


Figure 1 Demi-vie contextuelle du propofol et du thiopental.

Après une perfusion de six heures, la concentration plasmatique de propofol est divisée par deux en 40 minutes.

PATIENTS ET METHODES

1. Objectif

Nous avons réalisé une étude randomisée en simple aveugle après accord du CCPPRB, pour comparer le propofol et le thiopental en mode AIVOC, en terme de délai de réveil, de tolérance hémodynamique et de complications.

2. Population

Après accord du CCPPRB n°2 des Pays de la Loire en date du 7 janvier 2004, 80 patients adultes consécutifs répondant aux critères d'inclusion ont été inclus. Cette étude a été planifiée comme une étude prospective randomisée en simple aveugle. Les patients consécutifs étaient répartis en deux groupes par tirage au sort réalisé par la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU de Nantes, à l'aide d'une table de randomisation. Les patients ont été inclus pendant une période de 13 mois. Pour diminuer le délai d'extubation de 30 % avec le propofol en AIVOC, en prenant un risque $\alpha = 0,05$ et un risque β de 10 % le nombre de sujets nécessaire à l'étude était de 38 patients par groupe soit 76 patients. Compte tenu des observations éventuellement non exploitables 80 patients ont été inclus (40 par groupe). Les enveloppes étaient conservées par un des co-investigateurs. Chaque patient recevait soit du propofol soit du thiopental administré en mode AIVOC par l'intermédiaire de Toolbox®.

2.1 Critères d'inclusion

- Patient de 18 à 85 ans
- Intervention nécessitant un volet crânien pour une tumorectomie
- Intervention programmée
- Patient ASA 1 à 3
- Accord éclairé écrit du patient
- Absence de trouble de la conscience ou de déficit neurologique
- Absence de doses préopératoires importantes de corticoïde (Dose inférieure à 200 mg/j de Solumédrol®)
- Absence de traitement par mannitol
- Absence de signe d'insuffisance respiratoire chronique grave

2.2 Critères de non inclusion

- Patient de moins de 18 ans ou de plus de 85 ans
- Intervention en urgence
- Patient ASA 4 et 5
- Refus du patient de participer à l'étude
- Trouble de coagulation important
- Allergie connue et prouvée à un des produits testés
- Critères d'intubation difficile

2.3 Sorties d'essai

Les patients sortaient de l'essai chaque fois que le médecin responsable avait le sentiment qu'il était dommageable pour le patient de poursuivre l'essai et lorsqu'un critère de non inclusion apparaissait. Un patient pouvait se retirer de l'essai à tout moment, sur simple demande.

3. Méthodes

3.1 Protocole anesthésique

3.1.1 Consultation pré-anesthésique

Les critères d'inclusion et de non inclusion étaient recherchés lors de la consultation pré-anesthésique. Le médecin anesthésiste présentait l'étude au patient et lui remettait la feuille de consentement éclairé. Le bilan initial était le bilan habituellement réalisé dans le service de neurochirurgie en vue d'une intervention par volet crânien (scanner cérébral, numération formule sanguine, plaquettes, TP, TCA, ionogramme sanguin, urée et créatinine plasmatique, glycémie, 2 déterminations du groupe sanguin, recherche d'agglutinines irrégulières). L'ensemble des traitements antérieurs pouvait être utilisé jusqu'au matin de l'intervention.

Lors de la visite pré-anesthésique, la veille de l'intervention, la présence des critères d'inclusion et l'absence des critères de non inclusion étaient vérifiées.

Le patient remettait la feuille de consentement signée (annexe 1). La prémédication était prescrite.

L'inclusion des patients se faisait dans l'ordre de leur passage au bloc opératoire auquel correspondait une enveloppe scellée comportant l'hypnotique tiré au sort par la cellule de promotion de la recherche clinique.

3.1.2 Déroulement de l'anesthésie

Les patients étaient admis au bloc opératoire à jeun et prémédiqués par hydroxyzine (50 mg la veille et 100 mg 1 heure avant le bloc opératoire).

A l'arrivée au bloc opératoire, les patients étaient randomisés. L'enveloppe était descellée et l'hypnotique tiré au sort préparé.

Une voie veineuse était mise en place ainsi que le monitoring recommandé pour la surveillance en neurochirurgie [63] : l'ECG, la mesure de la pression artérielle via un cathéter radial, la mesure de la pression veineuse centrale (PVC) via un cathéter jugulaire ou sous-clavier droit, la capnométrie, l'oxymètre de pouls, une sonde thermique et la mesure de la diurèse horaire, auxquels on ajoutait une surveillance par index bispectral (BIS). Les patients étaient réchauffés à l'aide d'un Bair-Hugger® depuis l'induction jusqu'à la fin de la chirurgie. Le logiciel Pégase®, permettant le recueil des données peropératoires était lancé dans un premier temps puis secondairement le logiciel Toolbox®. L'induction était alors débutée, la cible du sufentanil®

était fixée à 0,5 ng/ml associée soit au thiopental : cible à 20 ng/ml, soit au propofol : cible à 4 ng/ml, jusqu'à l'intubation orotrachéale. On réalisait pour celle-ci une curarisation par cis-atracurium (Nimbex®) 0,15 mg/kg. Après l'intubation la cible du sufentanil® était diminuée à 0,15 ng/ml pendant la pose du cathéter central et de la pression artérielle sanglante puis remontée à 0,5 ng/ml, 5 minutes avant la pose de la tête et jusqu'à l'incision.

Les modifications des cibles étaient laissées à l'appréciation du médecin anesthésiste présent en fonction de la clinique (modifications hémodynamiques) et des valeurs du BIS à maintenir entre 30 et 50. La ventilation s'effectuait avec un mélange équimolaire d'oxygène-air, le volume courant était adapté pour obtenir une normocapnie. Aucune réinjection de myorelaxant n'a été effectuée.

L'ensemble des données hémodynamiques, saturation en oxygène, temps opératoire, temps d'anesthésie, quantité de produits anesthésiques utilisés étaient recueillies par le moniteur Pégase®, les heures d'induction, de pose de la tête, d'incision, de fermeture et d'arrêt de la sédation étaient recueillies manuellement sur le cahier d'observation. Les numéros de lot des hypnotiques et du sufentanil® y étaient également inscrits.

A la fin de la chirurgie, la sédation était arrêtée l'heure était notée et le patient était transféré en réanimation. Avant la sortie du bloc opératoire, après vérification de l'hémodynamique, le patient recevait une dose de 1 mg/kg de

propofol, quelque soit le schéma anesthésique reçu, pour le transport vers la réanimation.

3.1.3 Période postopératoire

A l'arrivée en réanimation, les transmissions étaient faites au médecin sur place sans préciser l'hypnotique utilisé, de même, il n'était pas inscrit sur la feuille d'anesthésie informatisée pour préserver l'aveugle. En cas de problème, la levée de l'aveugle était possible. Le médecin réanimateur pouvait décacheter l'enveloppe ou se connecter à Pégase pour connaître l'hypnotique utilisé. Le cahier d'observation était laissé à l'intention des infirmières pour le recueil des données postopératoires. Le sevrage de la ventilation débutait dès l'arrivée en réanimation, une fois la normothermie contrôlée, et l'extubation était réalisée dès que l'ensemble des critères ci-dessous était réuni :

- Fréquence respiratoire supérieure à 12/minute
- CO₂ expiré inférieur à 50 mm d'Hg
- SpO₂ supérieure à 95% avec 50% de FIO₂
- Stabilité hémodynamique (absence d'hyper- ou d'hypotension artérielle, absence de tachy- ou bradycardie)
- Head lift test positif
- Récupération du réflexe de déglutition
- Ouverture des yeux sur ordre verbal

➤ Mobilisation des quatre membres sur ordre

Les horaires d'ouverture des yeux, de réponse à un ordre simple, de mise en VSAI, l'heure d'extubation, le score d'Aldrete et de Ramsay supérieur à 10 étaient aussi recueillis (annexes 2 et 3). Durant toute l'hospitalisation en réanimation la survenue de tachycardie ou de bradycardie, d'hyper ou d'hypotension, d'apnées voire de désaturation était notée sur le cahier de recueil.

3.2 Critères de jugement

3.2.1. Critère de jugement principal

Le paramètre principal étudié était le délai entre l'arrêt de la sédation et l'extubation du patient.

3.2.2. Critères de jugement secondaire

- la tolérance hémodynamique per-et post-opératoires : fréquence cardiaque, tension artérielle, proportion de patients ayant présenté une tachycardie (fréquence cardiaque supérieure à 100/min pendant plus de 5 min), une bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 40/min pendant plus de 5 minutes), une poussée hypertensive (augmentation de plus de 30% de la pression artérielle systolique par rapport aux valeurs pré opératoires), ou une

hypotension éventuelle (baisse de la pression artérielle de plus de 30% par rapport au valeur préopératoire) ;

- la valeur du BIS moyen ;

- la tolérance respiratoire : le nombre d'épisodes de désaturation en oxygène surveillé par un oxymètre de pouls (chute de plus de 5% de la SPO₂ par rapport à la valeur de base), ainsi que le nombre d'apnées pendant les six premières heures après l'extubation ;

- La récupération neurologique : les délais entre l'arrêt de la sédation et, l'ouverture des yeux au bruit, la réponse à un ordre simple (« serrer la main »), la mise en VSAI. L'évolution des scores de sédation (score de Ramsay et d'Aldrete).

- les durées d'anesthésie générale (début de l'induction jusqu'à l'arrêt de la sédation) et de la chirurgie (de l'incision jusqu'à la fin de la fermeture) ;

- les quantités d'hypnotique et de morphinique utilisées ;

3.3 Temps de mesure

Les données hémodynamiques per-opératoires étaient saisies automatiquement par le moniteur Pégase® toutes les 2 min 30. Le BIS était noté manuellement toutes les 15 minutes et la valeur du BIS moyen, calculé par Pégase® était recueilli sur le cahier d'observation. Les heures, d'induction, de pose de la tête, d'incision, de fermeture et d'arrêt de la

sédation étaient notées manuellement. Les temps d'anesthésie générale et de chirurgie étaient calculés par le médecin responsable présent lors de l'intervention.

En période post-opératoire, les données en réanimation étaient recueillies par les infirmières toutes les heures pendant les six premières heures puis toutes les quatre heures jusqu'à la vingt-deuxième heure.

4. Analyse statistique

4.1 Analyse du critère de jugement principal

La méthode statistique utilisée pour étudier le temps entre la fin de la sédation et l'extubation a été le test de Mann et Withney. Le seuil de signification retenu a été $p < 0,05$. Les résultats sont exprimés en médiane [percentile 25 – 75].

4.2 Analyse des critères de jugement secondaires

Les variables qualitatives indépendantes ont été étudiées avec un test exact de Fisher. Les variables quantitatives indépendantes ont été étudiées par le test de Mann et Withney. Le seuil de signification retenu a été $p < 0,05$. Les résultats sont exprimés en médiane [percentile 25 – 75].

4.3 Logiciel d'analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statview® (SAS institute inc ©1992-1998 : version 5.0).

Résultats

1. Données démographiques

Quatre vingt patients ont été inclus (40 patients dans le groupe Propofol et 40 dans le groupe Thiopental). Un patient a été exclu prématurément de l'étude pour cause de décès. Deux patients ont présenté des complications nécessitant une sédation prolongée et pour un patient le protocole n'a pu être mis en oeuvre pour des raisons techniques (branchement défectueux de la base de seringues à l'ordinateur). Les résultats concernaient soixante seize patients (38 patients dans le groupe Propofol et 38 dans le groupe Thiopental). La moyenne d'âge et la répartition des sexes étaient comparables dans les deux groupes (figure 2 et 3).

Vingt cinq patients ont été opérés pour méningiome, quarante deux pour tumeur, sept pour métastase et deux pour neurinome de l'acoustique. La répartition des lésions dans les deux groupes est représentée figure 4.

Dans le groupe Propofol, les localisations étaient frontales pour 13 patients, pariétales pour 2 patients, temporales pour 13 patients, occipito-cérébelleuses pour 9 patients. Il y avait un neurinome de l'acoustique. Dans le groupe Thiopental, les localisations étaient frontales pour 16 des patients, temporales pour 9 patients, pariétales pour 2 patients, occipito-cérébelleuses pour 9 patients. Il y avait un neurinome de l'acoustique. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

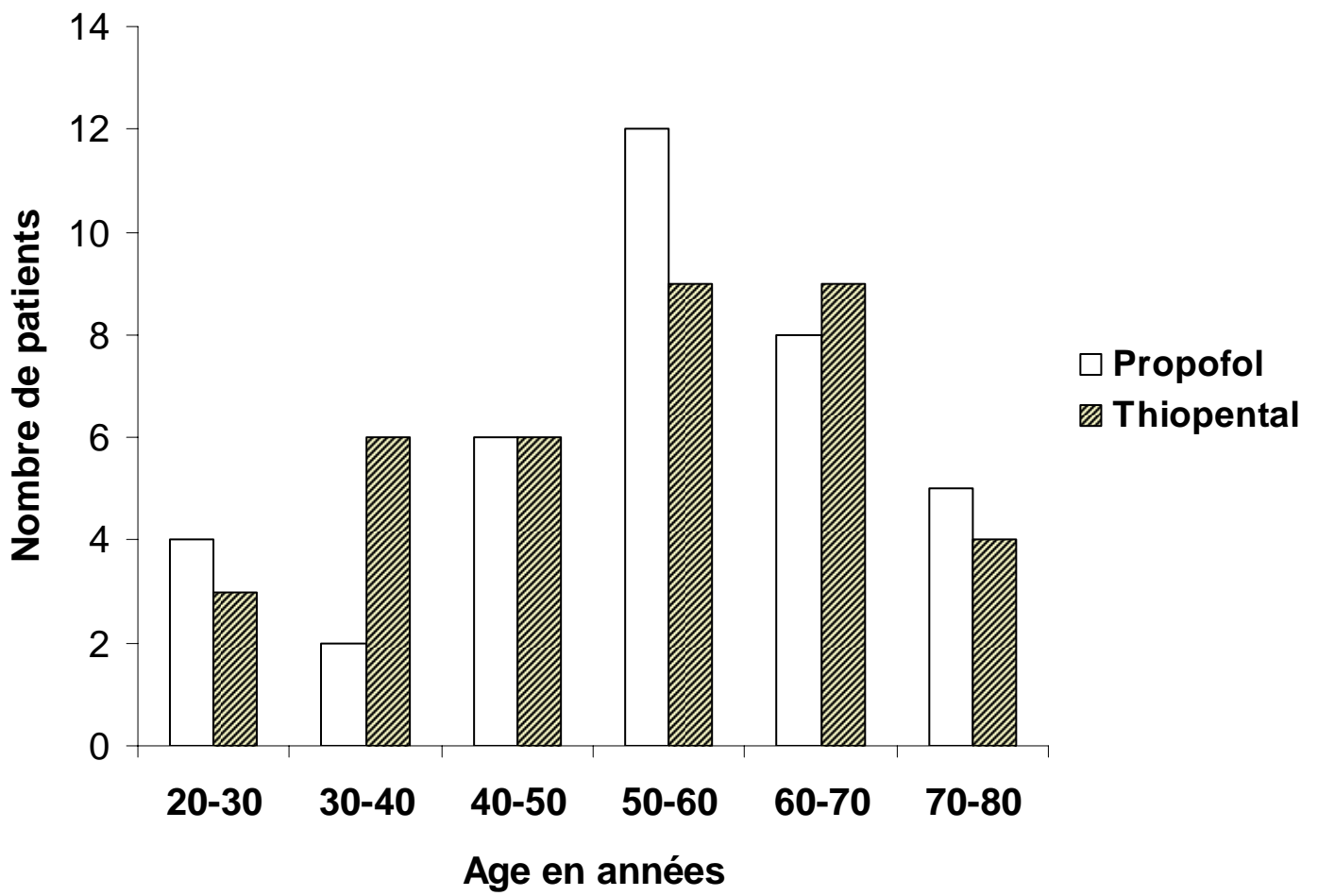


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge dans les deux groupes.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes.

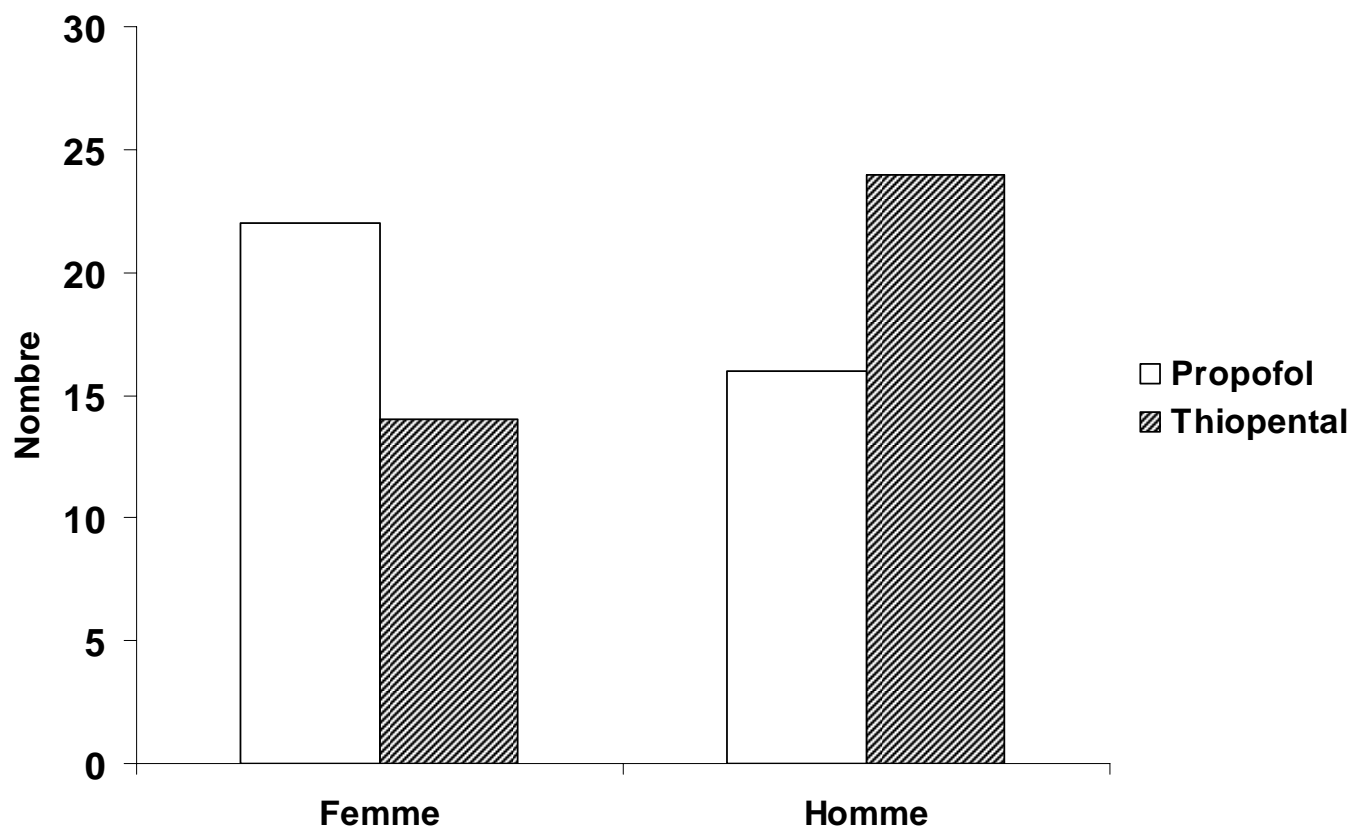


Figure 3. Répartition des sexes dans les deux groupes.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes

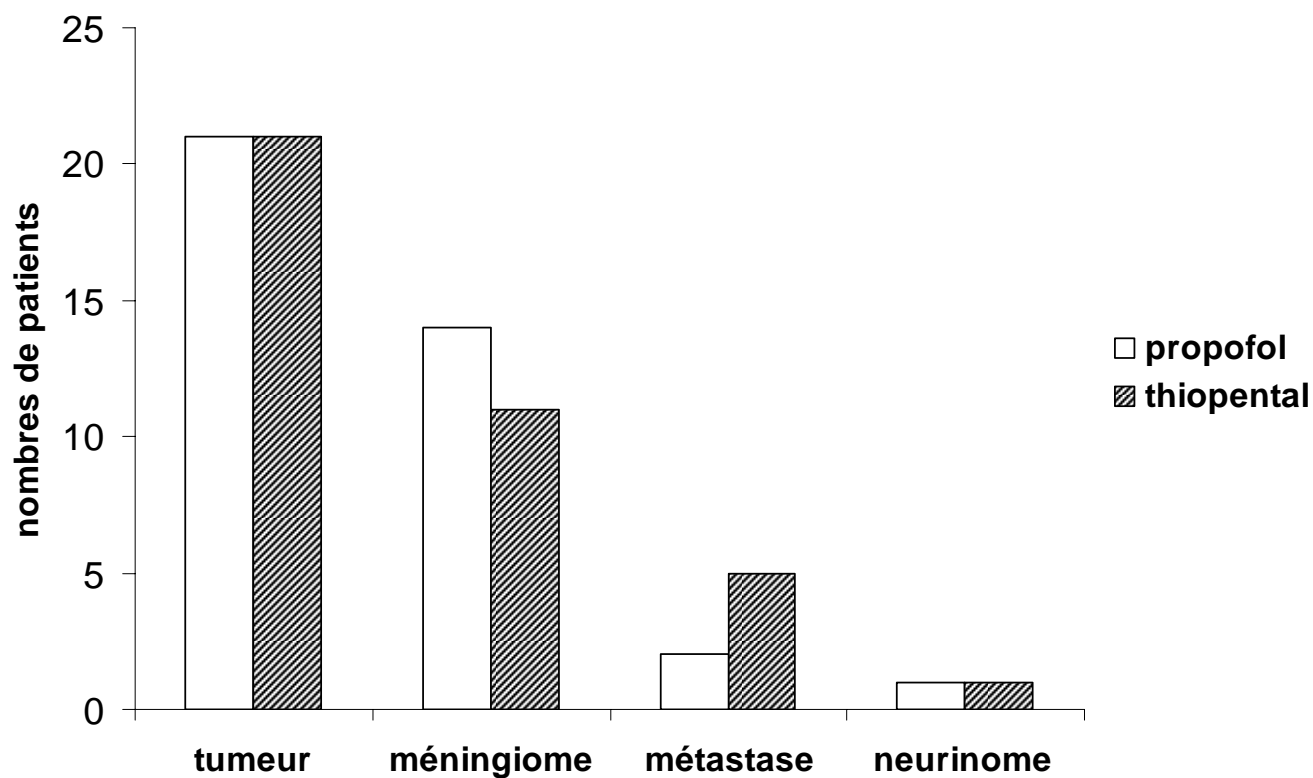


Figure 4. Répartition des lésions dans les deux groupes

Il n'existait pas de différence significative.

2. Données cliniques

Il n'y avait pas de différence significative concernant les durées de chirurgie, les durées d'anesthésie et la quantité de morphinique utilisée entre les deux groupes (tableau 1). La dose médiane de propofol était de 2070 mg [1803-2432], celle de thiopental de 2551 mg [2038-3225].

Il existait une différence significative en terme de profondeur d'anesthésie dans les deux groupes : le BIS moyen du groupe Propofol était significativement inférieur (39 [35-44]) au BIS moyen du groupe Thiopental (43 [39-49]). Ces données sont rappelées dans le tableau 1.

2.1 Critère principal

Le délai entre l'arrêt de la sédation et l'extubation était significativement plus court dans le groupe Propofol ($p < 0,0001$), il était de 149 minutes [72-250] et de 453 minutes [286-813] dans le groupe Thiopental. Les délais d'ouverture des yeux, de réponse à un ordre simple et de mise en VSAI après l'arrêt de la sédation étaient plus courts dans le groupe Propofol que dans le groupe Thiopental ($p < 0,0001$) (figure 5).

Tableau 1. Données per-opératoires.

	<i>Thiopental</i> <i>n= 38</i>	<i>Propofol</i> <i>n= 38</i>	
Durée d'anesthésie (min)	230 [198 ; 270]	240 [188 ; 279]	<i>NS</i>
Durée de chirurgie (min)	118 [90 ; 148]	104 [89 ; 143]	<i>NS</i>
Quantité de sufentanil (µg)	100 [90 ; 128]	105 [88 ; 128]	<i>NS</i>
BIS moyen	43 [39 ; 49]	39 [35 ; 44]	<i>p<0,05</i>

Les résultats sont exprimés en médianes et percentiles 25 ; 75.

NS : non significatif.

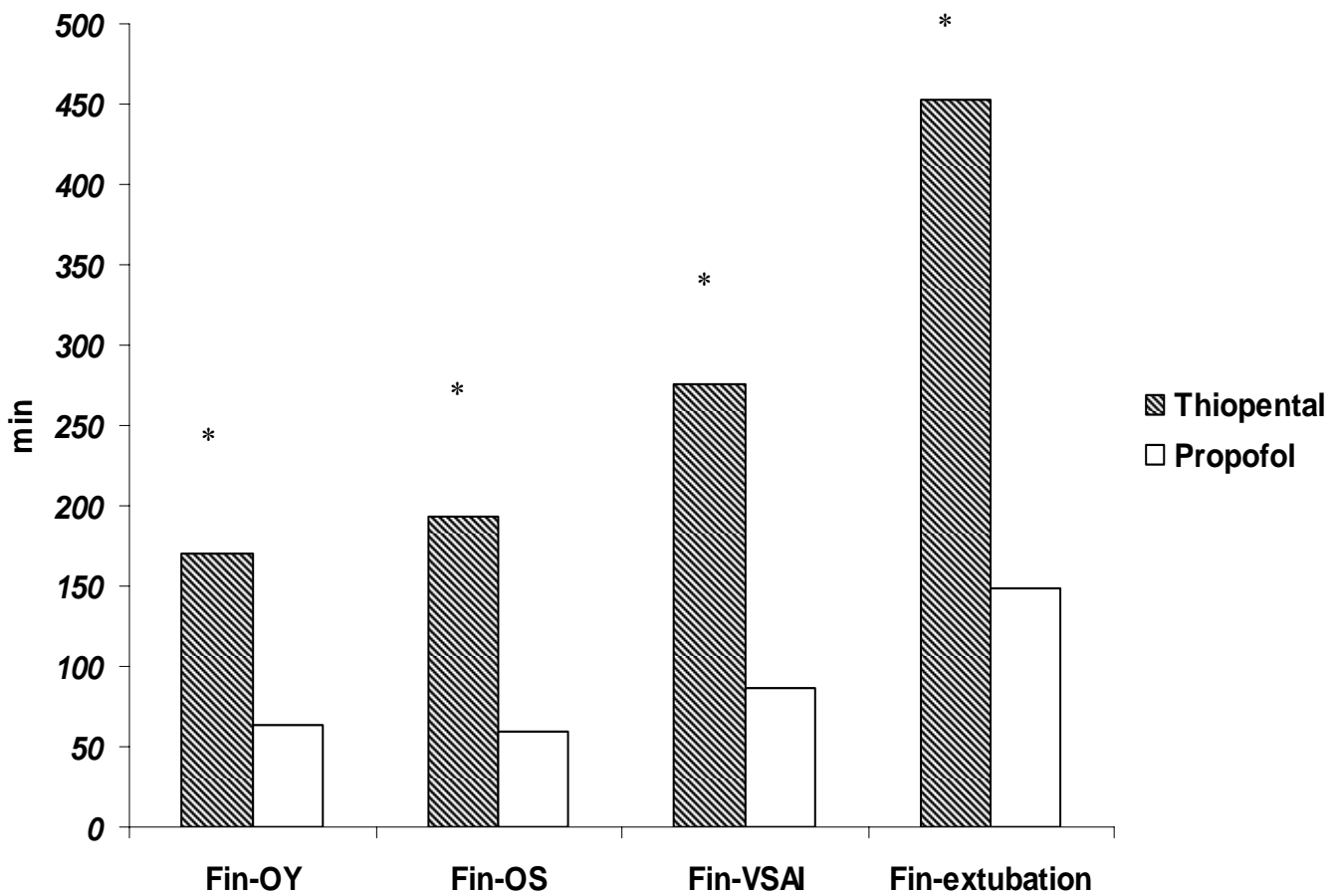


Figure 5. Délais de réveil

Fin-OY : Délai entre l'arrêt de la sédation et l'ouverture des yeux

Fin-OS : Délai entre l'arrêt de la sédation et la réponse à un ordre simple

Fin-VSAI : Délai entre l'arrêt de la sédation et la mise en VSAI

Fin-extubation : Délai entre l'arrêt de la sédation et l'extubation

Les patients dans le groupe Propofol se réveillaient plus précocement que dans le groupe Thiopental ($p < 0,0001$).

2.2 Critères de jugement secondaires

2.2.1 Paramètres hémodynamiques

2.2.1.1 En période peropératoire

Un seul patient était tachycarde. Quatre patients ont présenté une bradycardie. Seize patients ont présenté une poussée hypertensive et six, une chute de pression artérielle. Aucune désaturation en oxygène n'a été recueillie en période peropératoire. Les deux groupes étaient comparables. Il n'y avait aucune différence significative (tableau 2).

Tableau 2. Incidents hémodynamiques per-opérateurs.

	Propofol	Thiopental	
	N=38	N=38	
Tachycardie	1	0	NS
Bradycardie	2	2	NS
Hypertension	6	10	NS
Hypotension	2	4	NS
Désaturation	0	0	NS

NS : non significatif.

2.2.1.2 *En période postopératoire*

Il n'y avait aucune différence significative en ce qui concernait la survenue de tachycardie, bradycardie, poussée hypertensive ou chute de la pression artérielle et désaturation. La répartition de ces incidents hémodynamiques postopératoires est représentée dans le tableau 3.

- **Fréquence cardiaque :**

En comparant la fréquence cardiaque à chaque horaire de mesure, il n'existait aucune différence significative (figure 6), mais en considérant l'ensemble du séjour en réanimation, la fréquence cardiaque dans le groupe Propofol est significativement inférieure : elle était de 73/min [62-84] *versus* 78/min [64-91] dans le groupe Thiopental ($p < 0,002$).

- **Pression artérielle**

Les pressions artérielles systoliques (PAS) à la première, la quatrième et la quatorzième heure étaient significativement supérieures dans le groupe Propofol. Il n'y avait aucune différence significative en terme de pression artérielle pendant le reste du séjour en réanimation (figure 7). Il n'y avait aucune différence concernant les pressions artérielles diastoliques (PAD). En comparant les deux groupes sur l'ensemble du temps passé en réanimation on retrouvait une différence significative entre les PAS : 137 mmHg [124-148] dans le groupe Propofol et 127 mmHg [115-141] dans le groupe Thiopental ($p < 0,0001$).

- Respiratoire

Il n'y avait aucune différence significative concernant les fréquences respiratoires et la saturation en oxygène dans les deux groupes.

2.2.2 Tests neurophysiologiques

Le temps de récupération neurologique était significativement plus court dans le groupe Propofol. Il existait une différence significative pour les deux tests neurophysiologiques utilisés, et ce, à chaque horaire de surveillance, jusqu'à la dixième heure pour Aldrete et quatorzième heure pour le score de Ramsay. Les médianes des valeurs des scores et leurs interquartiles sont représentées figure 9 et 10. Sur l'ensemble du temps passé en réanimation la différence est significative entre les deux groupes avec $p < 0,0001$.

Tableau 3. Incidents hémodynamiques post-opératoires.

	Propofol n=38	Thiopental n=38	
Tachycardie	7	9	NS
Bradycardie	4	2	NS
Hypertension	13	12	NS
Hypotension	9	6	NS
Désaturation	10	10	NS

NS : non significatif.

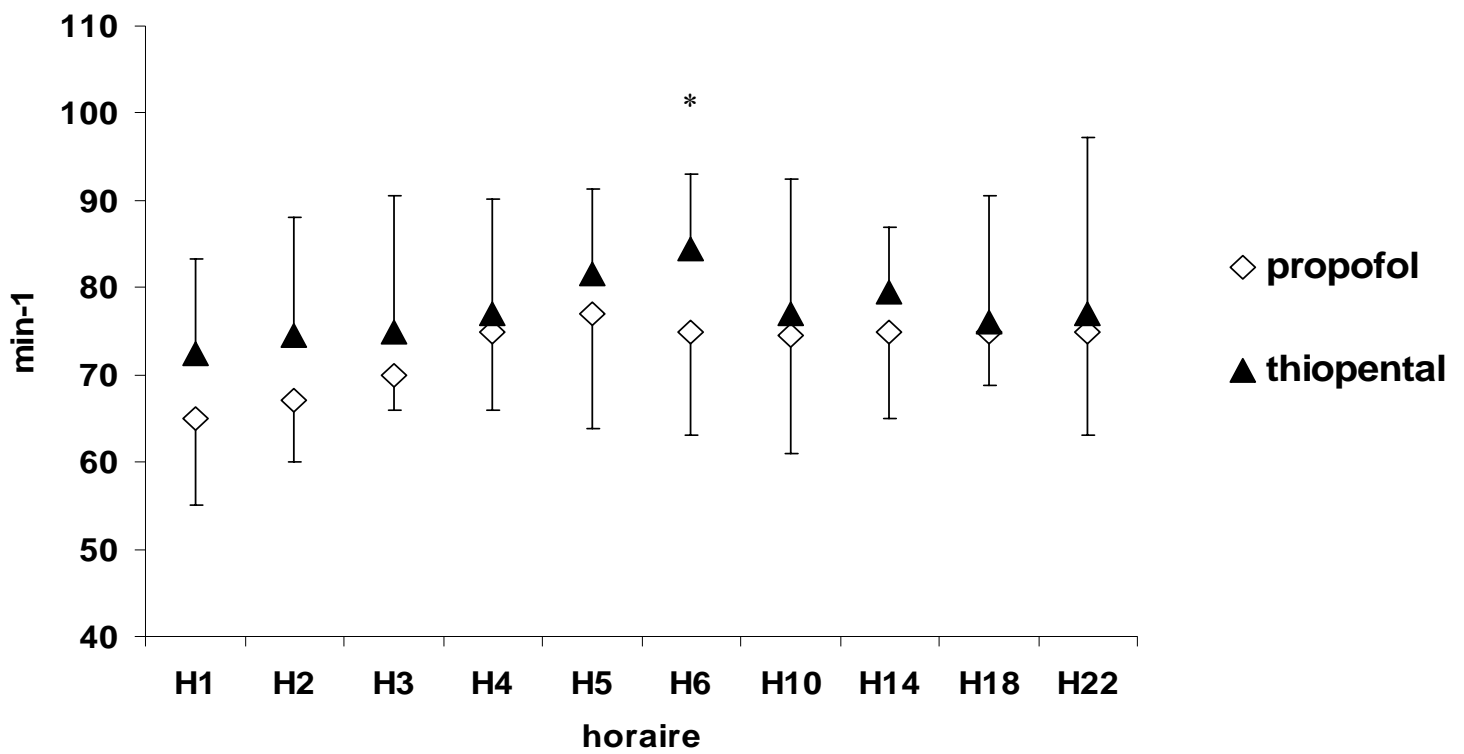


Figure 6. Comparaison des fréquences cardiaques entre les deux groupes en post-opératoire.

Les résultats sont exprimés en médianes et percentiles 25 ; 75.

* différence significative à $p < 0,05$

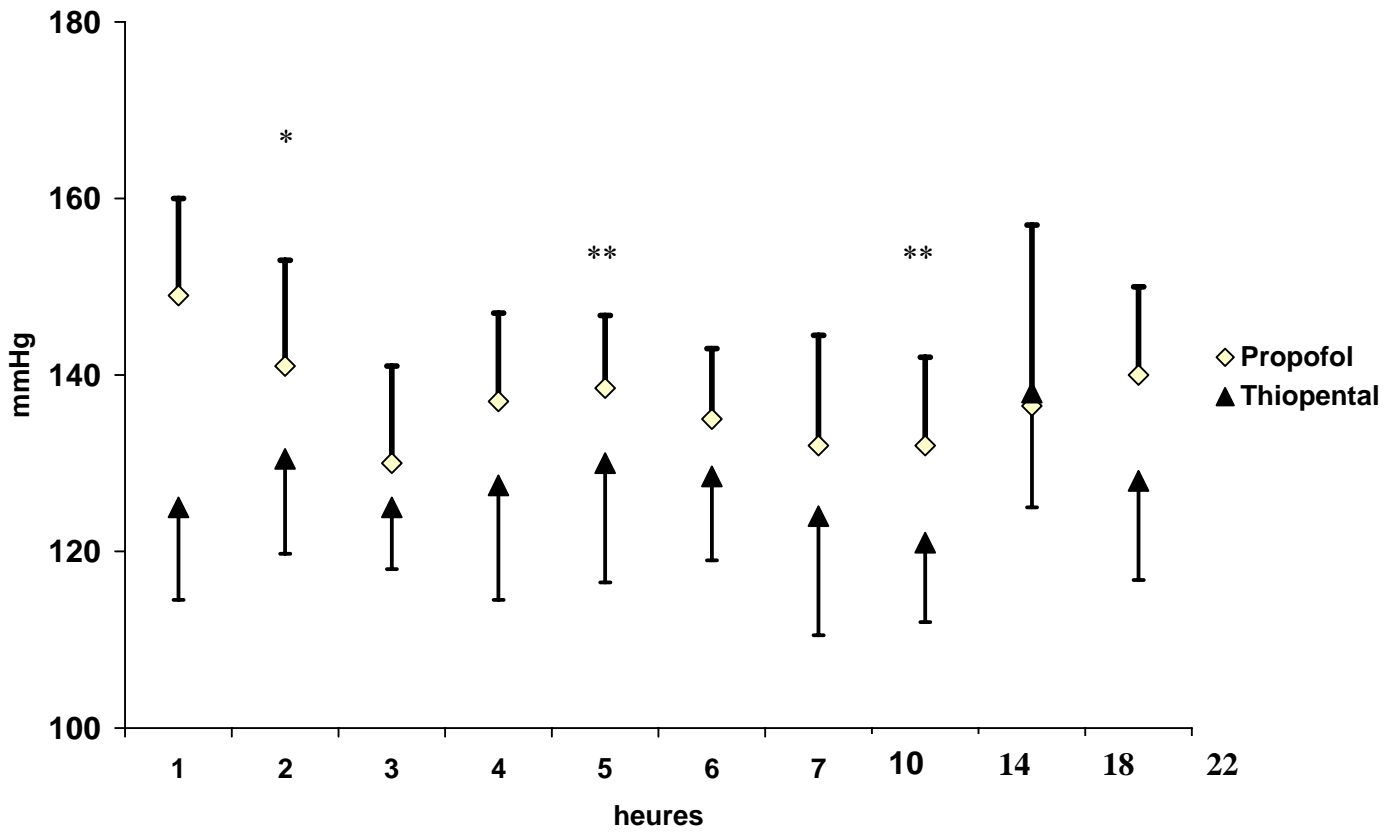


Figure 7. Comparaison des pressions artérielles systoliques entre les deux groupes en post-opératoire.

Les résultats sont exprimés en médianes et percentiles 25 ; 75.

* différence significative à $p < 0,002$. ** différence significative à $p < 0,05$

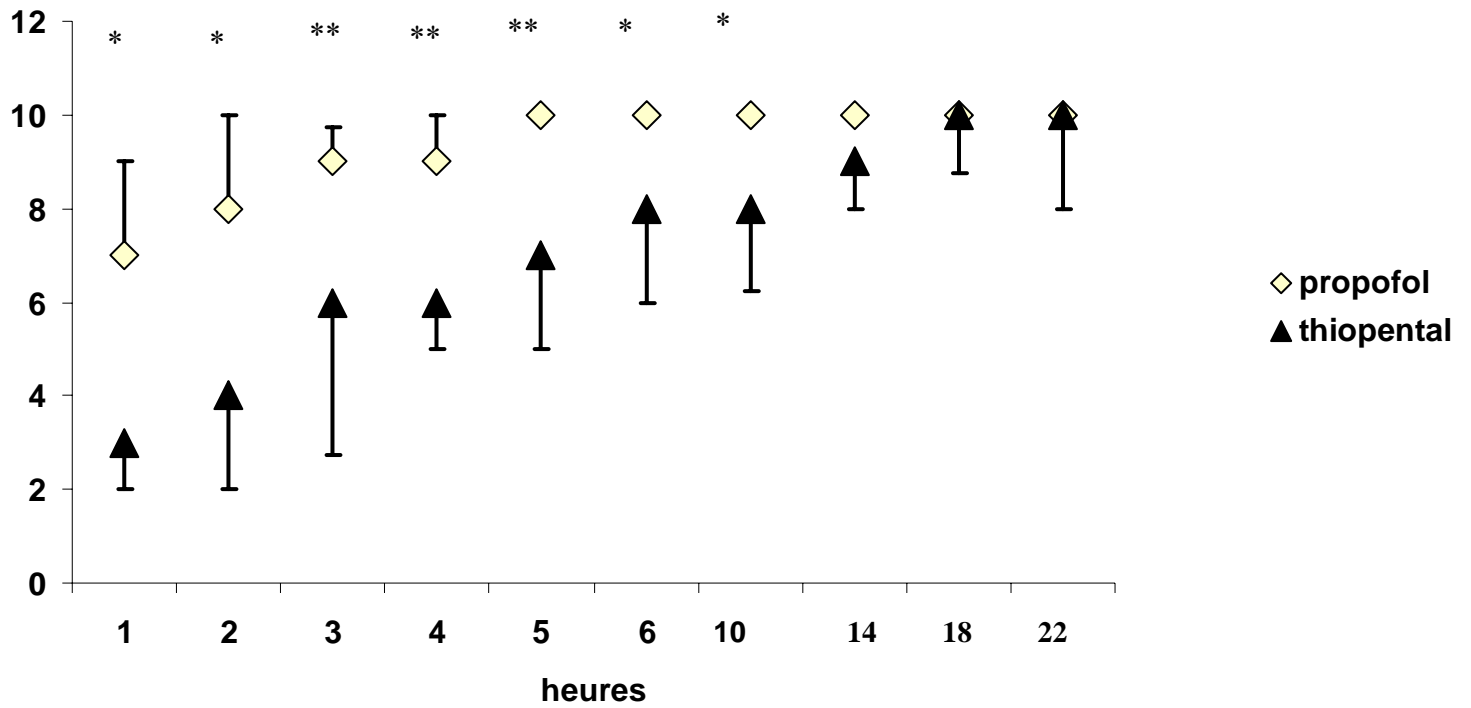


Figure 8. Comparaison des Scores d'Aldrete entre les deux groupes.

Les résultats sont exprimés en médianes et percentiles 25 ; 75.

* $p < 0,005$ ** $p < 0,0001$

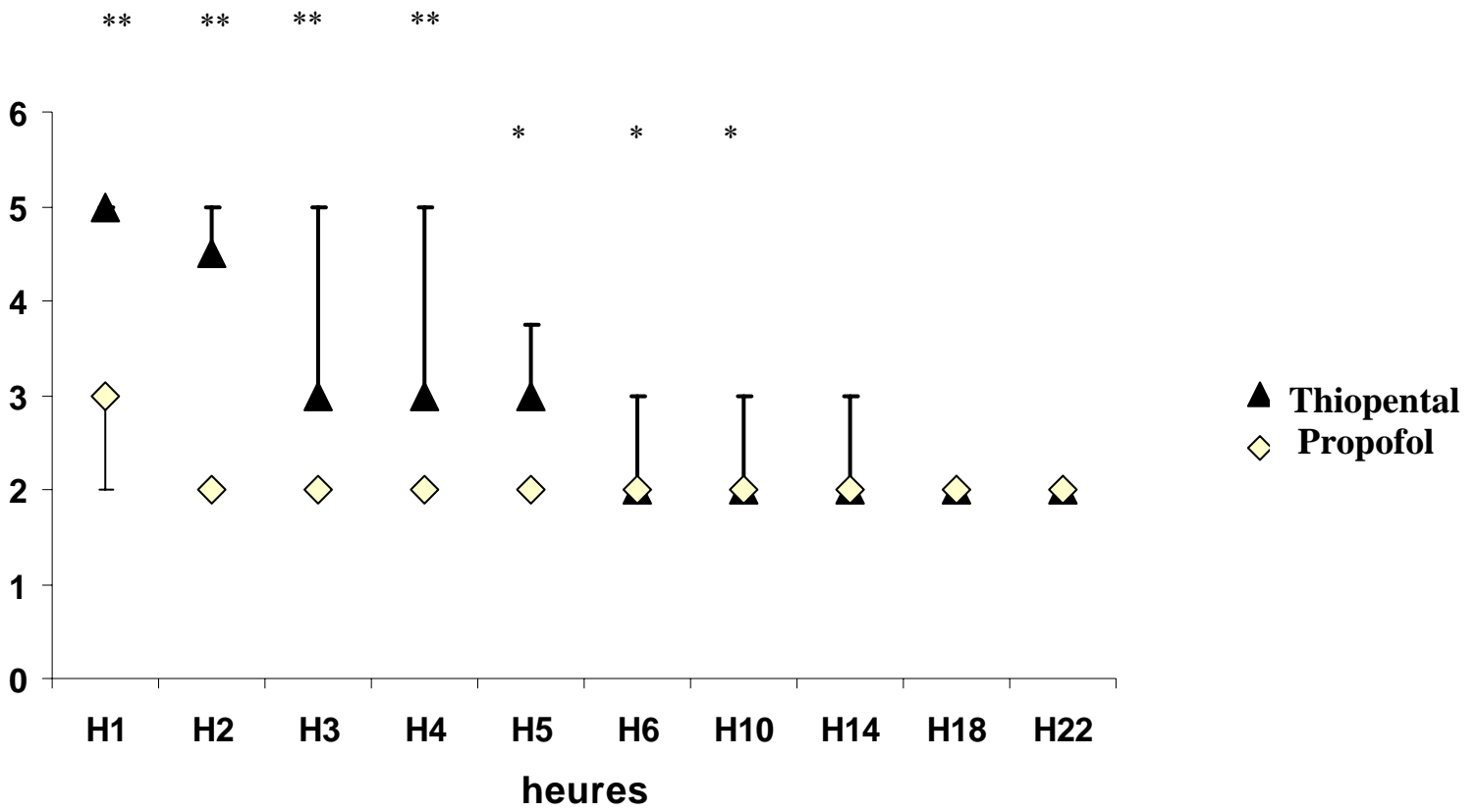


Figure 9. Comparaison des scores de Ramsay entre les deux groupes.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$

2.2.3. Complications

2.2.3.1. Dans le groupe thiopental

Quatre patients ont présenté une complication. Un patient est décédé 24 heures après la chirurgie d'un œdème cérébral majeur réfractaire au traitement. Un patient était hémiparétique au réveil. Le TDM montrait un œdème péri-lésionnel. Un traitement anti-œdémateux a été instauré. L'état du patient a nécessité l'instauration d'une nouvelle sédation. Cette complication était liée à l'acte chirurgical et à la zone opérée. Le patient est sorti de réanimation au bout de 72 heures sans aucun déficit neurologique. Un patient a présenté, 4 heures après l'extubation une crise convulsive généralisée puis une hémiparésie gauche sur un hématome en regard du foyer opératoire. Le patient a nécessité une nouvelle intubation. Il est sorti de réanimation au bout de 3 jours sans séquelle. Un patient a présenté en période postopératoire un état de mal convulsif secondaire à un œdème cérébral important, nécessitant une trithérapie par thiopental (Pentothal®), clonazepam (Rivotril®) et acide valproïque (Dépakine®). Ce patient a été extubé 9 jours plus tard.

2.2.3.2 Dans le groupe propofol

Un seul patient a présenté une complication à type de convulsions généralisées secondaires à un hématome chirurgical. La crise a été résolutive sous acide valproïque (Dépakine®) et gabapentine (Neurontin®). Le patient est sorti au troisième jour postopératoire.

Le nombre de complications était significativement inférieur dans le groupe Propofol par rapport au groupe Thiopental ($p < 0,05$).

DISCUSSION

En neurochirurgie, pour des interventions programmées, le propofol administré en mode AIVOC permet une normalisation des scores neuro-comportementaux rapide autorisant une extubation précoce.

L'originalité de cette étude repose sur la comparaison entre le propofol et le thiopental administrés en mode AIVOC. Dans la littérature les auteurs comparent le propofol à la séquence thiopental-isoflurane. La confrontation entre nos résultats et les données de la littérature sera donc indirecte.

1. Temps de réveil

La rapidité du réveil après une anesthésie au propofol est connue depuis plusieurs années [31]. Le propofol est supérieur au thiopental dans la chirurgie ambulatoire [64]. Même après des perfusions de longue durée, les délais de réveil sont courts : en 1987 des auteurs montrent qu'après une anesthésie de 258 minutes, pour une chirurgie vasculaire périphérique, les patients sont capables de répondre à un ordre simple au bout de 7 minutes en moyenne et d'énoncer leur date de naissance au bout de 12 minutes en moyenne [65]. En neurochirurgie, le propofol a intéressé différentes équipes depuis les années 90. Après des durées de chirurgie de plus de six heures, l'extubation est réalisée en moyenne à 10 minutes [5].

Notre étude a montré que les réveils étaient significativement plus précoces avec le propofol, bien que le BIS moyen était significativement plus bas

dans ce groupe. Ceci est en accord avec les données de la littérature. En 1991, des auteurs comparent l'anesthésie au propofol versus la séquence thiopental-isoflurane dans les craniotomies pour tumeur supra-tentorielle [6]. Pour des durées de chirurgie de 332 minutes en moyenne, tous les patients sont extubés à 30 minutes de l'arrêt de la perfusion dans le groupe propofol et à 60 minutes dans le groupe thiopental-isoflurane. Les délais d'ouverture des yeux, de réponse à un ordre simple et d'orientation dans l'espace sont aussi significativement plus courts dans le groupe propofol. Ces temps sont beaucoup plus courts que ceux de notre étude. Dans cette étude, les doses de propofol et de fentanyl sont presque 30% plus faible que dans notre étude, ceci pouvant être expliqué partiellement par l'adjonction de protoxyde d'azote et les patients ne reçoivent pas de ré-injection à la fin de la chirurgie. De plus les temps de mesure sont beaucoup plus courts : à 2, 5, 10, 15, 20, 30 et 60 minutes. Les doses d'agents anesthésiques sont adaptées à la clinique et les patients sont tous curarisés, ce qui peut introduire un biais dans l'évaluation de la profondeur d'anesthésie. Dans cette étude, les auteurs ne trouvent aucune différence significative concernant la mise en VSAI dans les deux groupes ce qui montre que la différence entre les réveils se situe sur l'état psychomoteur des patients, ce qui a été confirmé par notre étude. La même année, une équipe Belge compare à son tour le propofol à la séquence thiopental-isoflurane dans les craniotomies [37]. Pour des durées de chirurgie de 270 minutes, les temps

de réveil sont significativement plus courts dans le groupe propofol : de 7 minutes versus 27 minutes dans le groupe thiopental-isoflurane. Ces temps de réveil correspondent au temps entre la première réponse à un ordre simple et la normalisation des tests psychomoteurs alors que dans notre étude les temps de réveil sont comptabilisés à partir de l'arrêt de la sédation et après une ré-injection de 1 mg/kg de propofol. De plus dans le groupe propofol les patients reçoivent de l'alfentanil et ceux du groupe thiopental du fentanyl, et on sait que la demi-vie contextuelle de l'alfentanil est environ 4 fois plus courte que celle du fentanyl pour des durées de perfusion de 4 heures. Les patients sont plus jeunes (maximum 55 ans) et sont tous traités par corticoïde et phénobarbital qui est inducteur enzymatique.

Seule une étude, ne montre pas d'intérêt en terme d'extubation avec le propofol. Celle-ci compare trois anesthésies pour les craniotomies supratentorielles [66]. Le groupe 1 reçoit du propofol et du fentanyl, le groupe 2, du fentanyl et du protoxyde d'azote et le troisième groupe de l'isoflurane et du protoxyde d'azote. Les patients du groupe propofol sont extubés significativement plus tard que les patients des deux autres groupes. Cette étude est randomisée mais sans aveugle et le médecin qui effectue le réveil est celui qui a participé à l'anesthésie du patient. De plus le groupe 2 ne reçoit que très peu d'hypnotique (0,2% d'isoflurane en moyenne) et le groupe 3 ne reçoit presque aucun morphinique (2µg/kg de fentanyl à la

remise du volet). Les temps de réveil sont de 3 minutes avec le propofol. Les temps de réveil recueillis dans la littérature sont beaucoup plus courts que ceux retrouvés dans notre étude. On a vu que dans ces études les méthodologies sont différentes, dans notre étude les patients étaient systématiquement transférés en réanimation alors que dans la littérature les patients sont extubés en salle de surveillance post-interventive. Au CHU de Nantes, nous disposons d'une réanimation chirurgicale, tenue uniquement par des médecins anesthésistes réanimateurs qui ont l'expérience de la neuroanesthésie. Cette réanimation est géographiquement éloignée du bloc opératoire. La nécessité d'un transport du malade dans les locaux de l'hôpital associé au confort et à la sécurité de la réanimation en post-opératoire, implique une extubation différée. Dans notre étude les patients étaient systématiquement mis en VSAI avant l'extubation. Les durées de VSAI pouvaient atteindre 4 heures. Les types et doses de morphinique sont aussi différents entre les études parues dans la littérature et la notre. Le fait d'avoir utilisé des doses importantes de sufentanil® (moyenne de 114 µg utilisés pour des durées de chirurgie de 30 à 210 minutes), pour ce type de chirurgie peu douloureuse, a très probablement considérablement augmenté les délais d'extubation. On peut aussi se demander si ces écarts importants ne sont pas liés en partie à des profondeurs d'anesthésie différentes. Dans la littérature, les études comparant le propofol à la séquence thiopental-isoflurane en

neurochirurgie évaluent la profondeur d'anesthésie sur la clinique. Cette technique présente plusieurs limites. La curarisation, les états de chocs, les alpha et bêta-bloquants peuvent être à l'origine de blocage de la réactivité hémodynamique même si le niveau d'anesthésie est insuffisant.

Dans notre étude, nous avons utilisé le BIS comme rétrocontrôle permanent de la profondeur de l'anesthésie. Cette technique présente elle aussi ses limites. Le délai d'affichage de la valeur est d'au moins dix secondes et la présence d'artéfacts retarde encore le calcul du BIS. La valeur affichée est donc toujours en retard par rapport à un événement. De plus l'index de qualité est très important pour valider la valeur du BIS et celui-ci n'a pas été relevé dans notre étude. L'administration de cis-atracurium (nimbex®) pour faciliter l'intubation a pu, en abolissant le signal EMG, faire baisser artificiellement le BIS. A l'inverse comme nous n'avons pas ré-injecté de cis-atracurium, lors de la décurarisation, les micromouvements du patient, associés aux mouvements induits par le chirurgien, ont pu faire remonter artificiellement le BIS. Enfin, le BIS est bien corrélé à la concentration d'agents hypnotiques mais il reflète moins bien la synergie qui existe entre hypnotique et morphinique [60-61-62]. Le BIS doit donc être utilisé avec la clinique et la connaissance des CE_{50} et CE_{95} pour évaluer la profondeur d'anesthésie. Dans notre étude, le BIS a été utilisé pour monitorer la profondeur d'anesthésie dans les deux groupes afin de les rendre comparables. Le BIS était significativement inférieur dans le groupe

propofol, ce qui a déjà été mentionné dans une étude. Cette étude compare le BIS de deux groupes de patients anesthésiés, soit par propofol soit par thiopental. Le BIS est utilisé pour prédire le réveil. Dans cette étude le BIS est significativement plus faible dans le groupe propofol, sans que les auteurs ne puissent l'expliquer [57]. Le fait que le BIS soit significativement plus bas dans le groupe Propofol, pourrait s'expliquer par le manque de précision de l'AIVOC. Les patients du groupe Propofol, étaient probablement surdosés.

Des variations existent entre la concentration cible fixée et la concentration réelle. Pour des cibles plasmatiques fixées à 2,5 µg/ml, les concentrations mesurées s'étendent de 2,2 à 8,1 µg/ml [67]. Avec l'AIVOC, les concentrations de propofol peuvent être sous-estimées avec une médiane d'erreur de 60%. Dans cette étude, il n'existe pas de corrélation entre les concentrations de propofol et les valeurs du BIS, sur l'ensemble de la population étudiée. Il nous semble cependant difficile de diminuer les concentrations cibles de propofol en dessous de 2 µg/ml même en présence d'un BIS inférieur à 40. Récemment, des auteurs montrent que la pharmacocinétique du propofol varie en fonction du sexe et que les femmes se réveillent plus tôt que les hommes après une anesthésie par propofol [67-68]. Dans le groupe Propofol, il y avait plus de femmes que d'hommes (22 pour 16) sans que cette différence ne soit significative. Lorsqu'on

s'intéressait au délai de réveil en fonction du sexe, il n'y avait pas de différence significative entre homme et femme dans le groupe Propofol.

Dans notre étude, les scores de sédation étaient significativement meilleurs dans le groupe Propofol et ce jusqu'à la dixième heure pour le score d'Aldrète et la quatorzième heure pour le score de Ramsay.

Dans l'étude de Ravussin et col [6], le score de Glasgow est significativement supérieur dans le groupe propofol par rapport au groupe thiopental-isoflurane. Cette différence est surtout marquée dans les 20 premières minutes ($p < 0,005$) et s'amenuise jusque la troisième heure ($p < 0,05$). Le fait que notre étude retrouvait des différences significatives plus étendues dans le temps est probablement dû aux scores différents. En effet, lorsque les scores neuro-comportementaux sont affinés (score de mémorisation, de concentration, d'adresse, temps de réaction à des stimuli auditifs ou visuels, localisation et suivi de cible mouvante sur un écran d'ordinateur), ils se normalisent à la troisième heure dans le groupe propofol, alors qu'il persiste des anomalies après la cinquième heure dans le groupe thiopental [7].

Enfin, dans notre étude nous avons utilisé le thiopental en mode AIVOC, ce qui n'a jamais été étudié auparavant. Les temps de réveil et les délais d'extubation dans ce groupe sont bien supérieurs à ceux des groupes thiopental-isoflurane retrouvés dans la littérature. En 1991, des auteurs étudient les délais de réveil après anesthésie au thiopental en

neurochirurgie. Ces patients reçoivent du thiopental à l'induction et en entretien associé à l'isoflurane. Ces auteurs montrent que pour des temps de chirurgie de 293 minutes en moyenne, tous les patients sont réveillés au bout de 40 minutes [37]. Même si, dans cette étude les patients reçoivent quatre fois moins de thiopental que dans notre étude, expliqué par l'adjonction d'isoflurane, dans notre étude, seulement 50% des patients étaient extubés au bout de 453 minutes dans le groupe Thiopental.

L'administration en mode AIVOC du thiopental ne semble pas représenter une alternative acceptable à la séquence thiopental-isoflurane en ce qui concerne les délais de réveil. Ceci n'est pas étonnant au regard de la pharmacocinétique du thiopental. Pour des perfusions prolongées, plus les concentrations à l'équilibre sont élevées, plus la clairance d'élimination diminue. Ce phénomène s'explique par une saturation possible du métabolisme enzymatique lors de perfusions prolongées [69].

2. Hémodynamique

2.1 Période peropératoire

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en ce qui concernait la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la saturation en per-opératoire, entre les deux groupes. Dans une description de l'anesthésie de 83 patients par propofol en neurochirurgie, des auteurs montrent que la

chute de PAM est inférieure à 10% lorsque le propofol est administré lentement [5]. Le propofol administré en AIVOC est très bien toléré et nous n'avons pas retrouvé de chute PA de plus de 30% par rapport à la valeur préopératoire.

Plusieurs études montrent une meilleure tolérance hémodynamique aux stimuli douloureux grâce au propofol en neurochirurgie. L'augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la PIC, en réaction à l'intubation et la pose de la tête sont significativement plus faibles avec le propofol [6-37]. Dans la littérature, les études comparent le propofol à la séquence thiopental-isoflurane. Il n'est pas étonnant de constater que le thiopental administré en AIVOC a été tout aussi bien toléré sur le plan hémodynamique que le propofol. Toutefois, nous n'avons pas axé le rythme de notre surveillance hémodynamique sur les stimuli nociceptifs. La surveillance était horaire. Le recueil des données toutes les 2,5 minutes nous paraissait cependant représentatif de la réponse hémodynamique aux différents stimuli au cours des interventions réalisées.

2.2 Période post-opératoire

La comparaison, sur l'ensemble du temps passé en réanimation, montrait que la pression artérielle systolique était significativement supérieure dans le groupe Propofol et la fréquence cardiaque significativement inférieure au

groupe Thiopental. Ce qui est en accord avec la littérature. Dans l'étude de Ravussin et col [6], la fréquence cardiaque est significativement plus faible dans le groupe propofol aux premiers signes de réveil que dans le groupe thiopental-isoflurane. Cette tendance se poursuit pendant 240 minutes mais la différence n'est pas significative. De même la pression artérielle moyenne est supérieure dans le groupe propofol tout au long des 240 minutes de surveillance, mais la différence n'est pas significative.

Nos résultats sont significatifs et il faut préciser qu'aucun patient du groupe Propofol n'était sous bêta-bloquants. Le fait que la pression artérielle systolique soit supérieure dans ce groupe n'était pas synonyme d'hypertension artérielle au sens où celle-ci peut être délétère pour l'autorégulation cérébrale et l'hémostase chirurgicale. La PAS médiane du groupe Propofol était de 137 mmHg [124-148] et un seul patient a nécessité l'introduction d'un traitement antihypertenseur par urapidil (Eupressyl®).

3. Taux de complications

Dans cette étude, le taux de complications était significativement plus élevé dans le groupe Thiopental que dans le groupe Propofol.

Les complications du groupe Thiopental étaient liées à la chirurgie et il semble difficile de les attribuer au produit lui-même.

La complication retrouvée dans le groupe Propofol était une crise convulsive généralisée secondaire à l'oedème cérébral. La patiente s'était auto-extubée. On pourrait reprocher à l'anesthésie par propofol de permettre un réveil trop précoce, à l'origine d'agitation chez les patients et source de complication. Pour cette patiente, la chirurgie a duré 1 heure 48 et elle a reçu 80 µg de sufentanil, si bien que la mise en VSAI n'a débuté que 4 heures 30 après l'arrêt de la sédation. Il nous semble donc difficile d'attribuer cette complication à un réveil trop précoce.

La mortalité postopératoire a été de 1,3%. Ce qui est en accord avec les données de la littérature. En 2003, des auteurs comparent le taux de mortalité hospitalière entre les grands centres de neurochirurgie américains (définis par un taux de craniotomies supérieur à 50/an) et les petits centres (moins de 50 craniotomies/ an). Les données sont recueillies dans une base comportant les patients adultes opérés pour tumorectomie dans les 33 hôpitaux du Maryland : La Maryland Health Service Cost Review Commission database. Les auteurs ont inclus 4723 patients sur la période de 1990 à 1996. Pour des pathologies de gravité équivalente, la mortalité est de 2,5% dans les grands centres contre 4,9% dans les petits centres [70]. Le patient décédé dans notre étude était opéré pour métastasectomie. Le taux de mortalité pour ce type de pathologie est de 2,3% aux Etats-Unis en 2000 [71].

Conclusion

Le propofol administré en mode AIVOC présente des avantages pour les patients opérés de tumorectomie sans hypertension intracrânienne sévère. Sans augmenter le nombre de complication, il permet un délai de réveil inférieur et une qualité de réveil supérieure à celle du thiopental administré en mode AIVOC. La normalisation rapide des scores neuro-comportementaux après propofol autorise une extubation précoce. Les patients bénéficient alors d'un examen clinique précoce, primordial en neurochirurgie pour détecter les complications post-opératoires.

La seule complication retrouvée dans le groupe Propofol ne nous permet pas de conclure sur l'amélioration du devenir des patients grâce à la détection précoce des complications chirurgicales. D'autres études, incluant un plus grand nombre de patients sont à entreprendre avec comme objectif les complications postopératoires, les délais de diagnostic et leurs influences sur la morbidité en neurochirurgie.

Références Bibliographiques

1. Ravussin P, Boulard G. Anesthésie Réanimation en neurochirurgie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Traité d'anesthésie Réanimation 1993 36-613-B-10.
2. Bruder N, Ravussin P. Recovery from anesthesia and postoperative extubation of neurosurgical patients: a review. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11: 282-93.
3. Bruder N, Stordeur JM, Ravussin P, Valli M, Dufour H, Bruguerolle B, François G. Metabolic and hemodynamic changes during recovery and tracheal extubation in neurosurgical patients: immediate versus delayed recovery. *Anesth Analg* 1999; 89: 674-8.
4. Ravussin P, Revelly JP, Chioloro R. Clinical use of propofol in neuroanesthésie. *Agressologie* 1991; 32: 407-11.
5. Gaggero G, Ravussin P, Borgeat A, Wilder-Smith O. The uses of propofol in 83 consecutive patients for intracranial surgery. *Neurochirurgie* 1994 ; 40 : 127-31.
6. Ravussin P, Tempelhoff R, Modica PA, Bayer-Berger MM. Propofol vs thiopental-isoflurane for neurosurgical anesthesia: Comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1991; 3: 85-95.
7. Korttila K, Nuotto EJ, Lichtor L, Ostman P, Apfelbaum J, Rupani G. Clinical recovery and psychomotor function after brief anesthesia with propofol or thiopental. *Anesthesiology* 1992; 76: 676-81.
8. Bruder N. Anesthésie et hypertension intracrânienne sur œdème cérébral. *Ann Fr Anesth Réanim* 2003; 22: 226-34.
9. Buhner M, Maitre PO, Hung OR, Ebling WF, Shafer SL, Stanski DR. Thiopental pharmacodynamics. I. Defining the pseudo-steady-state serum concentration-EEG effect relationship. *Anesthesiology* 1992; 77: 226-36.
10. Bazin JE. Effets des agents anesthésiques sur la pression intracrânienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16: 445-52.
11. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.
12. Scherpereel P, Lamy M. Pharmacologie en anesthésiologie. FEEA. Edition Pradel. 1998; 97-110.
13. Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG. Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology* 1983; 59: 215-9.

14. Ravussin P, Guinard JP, Ralley F, Thorin D. Effect of propofol on cerebrospinal fluid pressure and cerebral perfusion pressure in patients undergoing craniotomy. *Anesthesia* 1988; 43(Suppl): 37-41.
15. Conseiller C, Desmots JM, Haberer JD, Duvaldestin P, Servin F, Feiss P, Pinaud M. Recommendations for the good use of diprivan in anaesthesia. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994 ; 13:447-51.
16. Bruder N. Utilisation du Diprivan® en neurochirurgie. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13 :537-40.
17. Kuizenga K, Wierda JM, Kalkman CJ. Biphasic EEG changes in relation to loss of consciousness during induction with thiopental, propofol, etomidate, midazolam, or sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001; 86: 354-60.
18. Bruder N, Bonnet M. Agents pharmacologiques épileptogènes en anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001; 20: 171-9.
19. Sneyd JR. Propofol and epilepsy (editorial). *Br J Anaesth* 1999; 82: 168-9
20. Leijten FS, Teunissen NW, Wieneke GH, Knape JT, Schobben AF, Van Huffelen AC. Activation of interictal spiking in mesiotemporal lobe epilepsy by propofol induced sleep. *J clin Neurophysiol* 2001; 18: 291-8.
21. Prasad A, Warral BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42: 380-6.
22. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux X, Menegalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 1990; 73: 404-9.
23. Kaisti K, Langso J, Aalto S, Oikonen V, Sipila H, Teras M, Hinkka S, Metsahonkala L, Scheinin H. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003; 99: 603-13.
24. Petersen KD, Landsfelt U, Cold GE, Petersen CM, Mau S, Hauerberg J, Holst P, Olsen KS. Intracranial pressure and cerebral hemodynamic in patients with cerebral tumors: A randomized prospective study of patients subjected to craniotomy in propofol-fentanyl, isoflurane-fentanyl, or sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2003; 98: 329-36.

25. Pinaud M. Diprivan: effects on heart and vessels. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13: 554-5.
26. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Hemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.
27. Mustola ST, Baer GA, Metsa-Ketela T, Laippala P. Hemodynamic and plasma catecholamine response during total intravenous anaesthesia for laryngoscopy. Thiopentone compared with propofol. *Anaesthesia* 1995; 50: 108-13.
28. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992; 74: 539-41.
29. Tramer M, Moore A, McQuay H. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total IV anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 1997; 78: 256-9.
30. Debailleul AM, Fitchen A, Krivosic-Horber R. Le propofol et l'AIVOC en neuroanesthésie. *Ann Fr Anesth et Réanim* 2004: 375-82.
31. Nguyen HN. Réveil après anesthésie au Diprivan®. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13: 519-23.
32. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Youngs EJ. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
33. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-56.
34. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extra hepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992; 68: 183-6.
35. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000; 93: 992-7.
36. Moss E, Price DJ. Effect of Propofol on brain retraction pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth* 1990; 65: 823-5.
37. Hemelrijck JV, Van haken H, Merckx L, Mulier J. Anesthesia for craniotomy: total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil compared to anesthesia with thiopental sodium, isoflurane, fentanyl, and nitrous oxide. *J Clin Anesth* 1991; 3: 131-6.

38. Schuttler J, Schwilden H, Stockel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia* 1983; 38(Suppl): 53-6.
39. Billard V, Cazalaà JB, Servin F, Viviani X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16: 250-73.
40. Huggins NJ. "Diprifusor" for neurosurgical procedures. *Anaesthesia* 1998; (suppl): 53-5.
41. Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J et al Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94: 1212-6.
42. Hans P, Coussaert E, Cantraine F, Pieron F, Dewandre PY, d'Hollander A et al. Predictive accuracy of continuous propofol infusions in neurosurgical patients : Comparaison of pharmacokinetic models. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997; 9: 112-7.
43. Hans P, Coussaert E, Cantraine F, Dewandre PY, Brichtant JF, Grevesse M et al. Effects of target-controlled anesthesia with propofol and sufentanil : The hemodynamic response to Mayfield head holder application. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1998; 49: 7-11.
44. Tackley RM, Lewis GT, Prys-roberts C, Boaden W, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1989; 62: 46-53.
45. Frolich MA, Dennis DM, Shuster JA, Melker RJ. Precision and bias of target controlled propofol infusion for sedation. *Br J Anaesth* 2005; 94: 434-7.
46. Wakeling HG, Zimmerman JB, Howell S, Glass PS. Targeting effect compartment or central compartment concentration of propofol : What predicts loss of consciousness ? *Anesthesiology* 1999; 90: 92-7.
47. Struys M, De Smet T, Depoorter B, Versichelen L, Mortier E, Dumortier F, Shafer S, Rolly G. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for Propofol. *Anesthesiology* 2000; 92: 399-407.
48. Russel D, Wilkes MP, Hunter SC, Glen JB, Hutton P, Kenny GNC. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1995; 75: 562-6.
49. Breslin DS, Mirakhur RK, Reid JE, Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anesthesia* 2004; 59: 1059-63.
50. Billard V. Surveillance de la profondeur de l'anesthésie. Elsevier, Paris et SFAR. Conférence d'actualisation. 1997 : 17-32.

51. Longrois D, Hirschi M, Junke E, Meistelman C. Utilisation de l'index bispectral (BIS) pour le monitoring de l'anesthésie; Cah Anesthesiol 2001; 49: 83-95.
52. Bonhomme V, Plourde G, Meuret P, Fiset P, Backman SB. Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. Anesth Analg 2000; 91: 1398-403.
53. Longrois D, Hirschi M, Junke E, Meistelman. Monitoring de la profondeur de l'anesthésie. JEPU. Sale Pétrière Paris. 2002: 145-65.
54. Passot S, Beauchesne B, Molliex S. L'index bispectral. JEPU. Sale Pétrière Paris. 2005: 209-23.
55. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. Anesthesiology 1997; 86: 836-47.
56. Liu, Spenser S. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. Anesthesiology 2004; 101: 311-5.
57. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol: bispectral index and the isolated forearm technique. Anesthesiology. 1997; 86: 613-9.
58. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. Anesthesiology 1998; 89: 671-7.
59. Wu CC, Mok MS, Lin CS, Han SR. EEG-bispectral index changes with ketamine versus thiamylal induction of anesthesia. Acta Anaesthesiol Sin. 2001; 39: 11-5.
60. Guignard B, Meningaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of rémifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. Anesth Analg 2000; 90: 161-7.
61. Bouillon TW, Bruhn J, Radulescu L, Andresen C, Shafer TJ, Cohane C, Shafer SL. Pharmacodynamic interaction between propofol and rémifentanil regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index, and electroencephalographic approximate entropy. Anesthesiology 2004; 100: 1353-72.
62. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. Anesth Analg 1997; 84: 891-9.

63. Ravussin, P. Prise en charge du patient neurochirurgical avec tumeur intracranienne. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004; 23: 404-9.
64. Runcie CJ, Mackenzie SJ, Arthur D, Morton NS. Comparison of recovery from anaesthesia induced in children with either propofol or thiopentone. *Br J Anaesth* 1993; 70: 192-5.
65. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K. Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987; 59: 954-60.
66. Todd MM, Warner DS, Sokoll MD, Maktabi MA, Hindman BJ, Scamman FL, Kirschner J. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. *Anesthesiology* 1993; 78: 105-20.
67. Hoymork SC, Raeder J, Grimsmo B, Steen PA. Bispectral index, serum drug concentrations and emergence associated with individually adjusted target-controlled infusions of remifentanyl and propofol for laparoscopic surgery *Br J Anaesth* 2003; 91: 773-80.
68. Vuyk, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001; 86: 183-8.
69. Turcan A, Delhumeau A, Premel-Cabic A, Granry JC, Cottineau C, Six P, Allain P. Thiopental pharmacokinetics under conditions of long term infusions. *Anesthesiology* 1985; 63: 50-4.
70. Long DM, Gordon T, Bowman H, Burleyson G, Betchen S, Garonzik IM. Outcome and cost of craniotomy performed to treat tumors in regional academic referral centers. *Neurosurgery* 2003; 52: 1056-63.
71. Barker FG. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988-2000 : decreasing mortality and the effect of provider caseload. *Cancer* 2004; 100: 999-1007.

Annexes

Annexe 1: Lettre de recueil de l'accord du patient

Comparaison de l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration par propofol (Diprivan®) par rapport à l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration par thiopental (Penthotal®) pour les tumorectomies en neurochirurgie.
--

Consentement de participation de :

NOM

PRENOM

ADRESSE

DATE DE NAISSANCE

Je soussigné(e) _____ déclare avoir
été informé des buts et modalités de l'étude.

Le Docteur _____ m'a clairement présenté le protocole, m'indiquant que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Afin d'éclairer ma décision, il m'a remis une lettre d'information précisant les implications d'un tel protocole, à savoir : le but de la recherche, sa méthodologie, sa durée, les bénéfices attendus, ses éventuelles contraintes, les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme, l'avis favorable du CCPPRB, en date du 6 janvier 2004 et confirmé le 21 janvier 2004.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires, notamment sur l'ensemble des éléments déjà cités, afin d'avoir une compréhension réelle de l'information transmise. J'ai obtenu des réponses claires et adaptées, afin que je puisse me faire mon propre jugement.

Toutes les données et informations me concernant resteront strictement confidentielles. Seul le Docteur _____ y aura donc accès ainsi qu'éventuellement un représentant du promoteur et des autorités de santé.

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée, selon les termes de la loi.

J'ai connaissance du fait que je peux retirer mon consentement à tout moment du déroulement du protocole et donc cesser ma participation, sans encourir aucune responsabilité et sans que cela puisse porter préjudice à la qualité des soins dont je serai l'objet. Le Docteur _____ sera donc averti de mon éventuel retrait.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Docteur

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de participer à ce protocole de recherche, dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

Fait à Nantes, le

Signature de l'investigateur
Ou d'un médecin le représentant

Signature de la personne
incluse dans le protocole

Annexe 2: Score d'Aldrete

➤ Motricité spontanée à la demande :	
-bouge les 4 membres	2
-bouge 2 membres	1
-immobile	0
➤ Respiration :	
-Peut respirer profondément et tousser	2
-Dyspnée, respiration superficielle ou limitée	1
-apnée	0
➤ Pression artérielle (écart par rapport au préopératoire)	
-20 mmHg ou moins	2
-20 à 50 mmHg	1
-50 mmHg ou plus	0
➤ Etat de conscience	
-Parfaitement réveillé	2
-Se réveille à la demande	1
-Ne répond pas aux ordres simples	0
➤ Saturation en oxygène	
-Saturation supérieure à 92% à l'air libre	2
-Nécessité d'une oxygénothérapie pour obtenir une saturation > 90%	1
-Saturation inférieure à 90%, même sous oxygène	0

Annexe 3 : **Score de Ramsay**

- **Niveau 1** : Anxieux et agité
- **Niveau 2** : Coopérant, orienté et calme
- **Niveau 3** : Répond seulement aux ordres
- **Niveau 4** : Endormi mais réponse nette à la percussion de la glabelle ou à un bruit intense
- **Niveau 5** : Pas de réponse au stimulus nociceptif

NOM: LETURGIE

PRENOM: CHLOE

Titre de Thèse :

Comparaison du propofol administré en mode AIVOC au thiopental administré en mode AIVOC dans les tumorectomies en neurochirurgie.

RESUME

Nous avons comparé le propofol au thiopental administrés en mode AIVOC chez 80 patients opérés de tumorectomie en neurochirurgie, en terme de délai de réveil (critère principal), de tolérance hémodynamique et de complications. Les deux groupes étaient comparables. Le délai d'extubation était inférieur dans le groupe Propofol (149 min [72-250]) par rapport au groupe Thiopental (453 min [286-813]) ($p < 0,0001$). Tous les patients du groupe Propofol étaient calmes et orientés (score de Ramsay à 2) dès la 3^{ème} heure post-opératoire alors qu'il fallait attendre la 18^{ème} heure dans le groupe Thiopental. La pression artérielle systolique était supérieure dans le groupe Propofol en postopératoire (138 mmHg [124-148] versus 127mmHg [115-141]). Le taux de complications était inférieur dans le groupe Propofol (n=1) par rapport au groupe Thiopental (n=4) ($p < 0,05$). La normalisation rapide des scores neuro-comportementaux avec le propofol autorise une extubation et un examen clinique précoce, primordial dans la détection des complications postopératoires en neurochirurgie.

MOTS CLES

Thiopental – Propofol – AIVOC – Réveil – Neurochirurgie.