

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 146

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES EN ANESTHESIE-REANIMATION

Par

Florence WASMER

Née le 19 Avril 1978 à Nancy

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2009

Elaboration d'un modèle pharmacocinétique pour l'anesthésie
par objectif de concentration au sévoflurane : étude clinique des
covariables liées à la ventilation

Président : Monsieur le Professeur Yvonnick BLANLOEIL

Directeur de thèse : Docteur Yann LE TEURNIER

Table des matières

1. INTRODUCTION	3
1.1. Pharmacocinétique des halogénés	5
1.1.1. Propriétés physicochimiques	6
1.1.2. Propriétés pharmacocinétiques	6
1.2.3. Le sévoflurane.....	7
1.2. Modèles pharmacocinétiques	8
2. MATERIEL ET METHODES	13
2.1. L'AnaConDa®	13
2.2. Patients	18
2.2.1. Critères d'inclusion.....	18
2.2.2. Critères de non inclusion	18
2.2.3. Critères d'exclusion.....	18
2.3. Méthodes	19
2.3.1. Déroulement de l'anesthésie	19
2.3.2. Recueil des données	20
2.3.3. Analyse des données	20
2.4. Analyse statistique.....	21
3. RESULTATS	22
3.1. Données démographiques	22
3.2. Données cliniques.....	23
3.2.1. Influence de la ventilation minute sur la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®.....	24
3.2.2. Influence du débit de gaz frais sur la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®	30
4. DISCUSSION	33
5. CONCLUSION	38
6. RÉFÉRENCES	39

1. Introduction

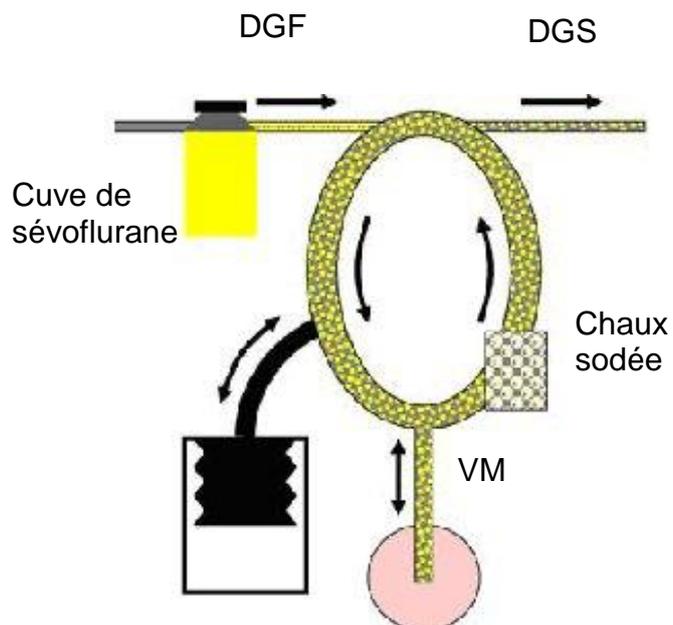
L'anesthésie à objectif de concentration est une des modalités possibles d'administration des agents anesthésiques avec laquelle le médecin anesthésiste choisit la concentration qu'il souhaite obtenir au niveau du site effet (concentration cible cérébrale) ou du site plasmatique. En effet, l'effet pharmacologique d'un agent anesthésique est fonction de la concentration obtenue au niveau du site action de la molécule concernée. Elle nécessite de connaître la dose nécessaire au site effet, les caractéristiques du patient et de déterminer un modèle pharmacocinétique de l'agent utilisé ainsi que les contraintes liées au matériel utilisé.

La plupart des modèles pharmacocinétiques développés concernent les agents anesthésiques intraveineux. L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration se développe de façon importante depuis quelques années. Elle associe un module de calcul, un modèle pharmacocinétique, un module de communication et un pousse seringue. C'est le dispositif utilisé qui détermine, en fonction du modèle pharmacologique, le bolus et la vitesse de perfusion pour atteindre et maintenir la concentration cible choisie. Son principal avantage est de diminuer la consommation d'agents anesthésiques et d'éviter leurs effets secondaires [1].

Actuellement les halogénés sont utilisés grâce à des évaporateurs spécifiques contrôlés manuellement (figure1). L'objectif de concentration est estimé avec la concentration alvéolaire minimale (CAM). Il est réglé manuellement sur l'évaporateur par le médecin anesthésiste qui vérifie la concentration cible grâce à un analyseur de gaz. La concentration alvéolaire (ou la concentration télé-expiratoire) est le reflet de la concentration cérébrale lorsque l'équilibre entre la concentration inspirée et la concentration alvéolaire est atteint [2]. Des modèles pharmacocinétiques ont été établis pour les anesthésiques halogénés [3-5]. Mais l'absence de matériel adapté pour les exploiter n'a pas permis le développement de l'anesthésie inhalée à objectif de concentration à cible effet. Trois respirateurs (Physioflex™ et Zeus® de Dräger Medical et Felix-AlnOC™ de Taema) permettent l'administration des halogénés selon un objectif de concentration alvéolaire. Mais la concentration n'est pas prédite grâce à un modèle pharmacocinétique, elle est mesurée. L'objectif de concentration est défini par rapport à la CAM. Le débit de gaz frais est alors asservi pour atteindre

et maintenir stable les fractions cibles de l'halogéné, de l'oxygène et de l'air ou du protoxyde d'azote fixées par l'anesthésiste. Le contrôle de la concentration en halogéné s'effectue sur la fraction inspirée pour le Physioflex™ et sur la fraction expirée sur le respirateur Zeus® et pour le Felix-AInOC™. Ainsi l'halogéné est injecté directement dans le circuit du ventilateur et non plus par un vaporisateur branché sur un circuit parallèle.

L'AnaConDa® (Anaesthetic Conserving Device, ACD) (Sedana Medical AB, Sweden) est un dispositif récent permettant l'administration de deux des agents halogénés (le sévoflurane ou l'isoflurane) par l'intermédiaire d'un pousse seringue électrique contenant l'agent sous forme liquide. Il permet d'utiliser les agents halogénés sans évaporateur spécifique et de diminuer la consommation des anesthésiques sans augmenter la pollution atmosphérique [6]. Ce dispositif peut être utilisé en anesthésie [6, 7] mais aussi en réanimation [8] pour la sédation et pour le traitement de l'asthme aigu grave [9].



DGF = débit de gaz frais

DGS = débit de gaz sortant

VM = ventilation minute

Figure 1. Schéma de respirateur d'anesthésie avec évaporateur classique.

1.1. Pharmacocinétique des halogénés

1.1.1. Propriétés physicochimiques

Il existe trois familles d'halogénés : l'enflurane, l'isoflurane et le desflurane sont des méthyléthyléthers, et le sévoflurane est un isopropyléther. Seul l'halothane appartient à la famille des alcanes. Le type d'atome halogéné présent sur la molécule détermine la solubilité de ces agents dans le sang et les tissus, et influence ainsi leur cinétique. Le desflurane et le sévoflurane ne contiennent que des atomes de fluor, ce sont les moins solubles des halogénés [10].

Les halogénés sont délivrés au patient grâce à des évaporateurs qui transforment l'halogéné sous forme liquide en forme vapeur. Ces évaporateurs délivrent une quantité réglée de vapeur d'halogénée dans un flux gazeux appelé débit de gaz frais (DGF). La pression de vapeur saturante (PVS) est la pression partielle du gaz en équilibre avec la phase liquide. Plus la PVS est élevée, plus le liquide est volatil. La PVS ne varie qu'avec la température selon une relation non linéaire. Le point d'ébullition représente la température à laquelle la pression de vapeur saturante est égale à la pression ambiante [11]. Le point d'ébullition du desflurane est voisin de la température ambiante. Son administration nécessite un évaporateur spécial comportant en particulier un mécanisme de réchauffement de la température du liquide pour qu'il se transforme en vapeur [12]. 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

La concentration alvéolaire est un témoin de la concentration cérébrale. La quantité de gaz halogénés administré s'exprime en concentration alvéolaire minimale (CAM). En pratique la CAM correspond à la fraction alvéolaire de gaz halogéné pour laquelle 50 % des patients bougent en réponse à une incision chirurgicale. La concentration affichée sur l'évaporateur et dirigée vers le ventilateur est diluée dans l'espace mort du circuit avant d'entrer dans le poumon : c'est la concentration inspirée. Elle varie selon deux paramètres principaux : la ventilation-minute du patient et le débit de gaz frais [13]. Elle est plus longue à s'équilibrer dans le circuit si

la ventilation du patient est élevée et si le débit de gaz frais est bas. Le rapport entre la concentration inspirée et la concentration alvéolaire dépend des caractéristiques physico-chimiques des gaz et des caractéristiques respiratoires (ventilation et volume pulmonaire) et circulatoires (débit cardiaque) du patient. Plus la ventilation alvéolaire augmente, plus la concentration alvéolaire du gaz halogéné se rapproche de la concentration inspirée.

Le coefficient de partage sang/gaz est propre à chaque halogéné. Il correspond à la solubilité dans le sang capillaire alvéolaire. Moins un gaz est soluble dans le sang et plus son coefficient de partage sang/gaz est faible. Plus le coefficient de partage sang/gaz est faible, plus la croissance de la concentration alvéolaire des halogénés est rapide. Le débit cardiaque joue un rôle aussi dans la concentration alvéolaire des halogénés [14].

1.2.3. Le sévoflurane

Le sévoflurane est un agent halogéné très peu soluble. Ses propriétés physicochimiques sont résumées dans le tableau I. Grâce à son faible coefficient de partage sang/gaz, la concentration inhalée du sévoflurane croît rapidement au niveau alvéolaire. Le sévoflurane étant peu soluble ses effets se dissipent rapidement. L'élimination du sévoflurane se fait principalement par voie pulmonaire. Moins de 5% du sévoflurane est métabolisé par le foie. Une réaction d'oxydation de phase 1 par l'intermédiaire du cytochrome P450 produit un dérivé fluoré organique : l'hexafluoroisopropanol et des ions fluors. Puis les ions fluors sont éliminés dans les urines. L'hexafluoroisopropanol est glucuronoconjugué (réaction de phase 2) puis excrété dans la bile ou les urines. Les ions fluors sont théoriquement responsables d'une néphrotoxicité. Ils provoqueraient une nécrose tubulaire aiguë pour une concentration plasmatique de fluor dépassant 50 $\mu\text{mol/L}$. Cependant cette toxicité rénale n'a été observée qu'avec le méthoxyflurane. Dans les circuits anesthésiques avec réinhalation des gaz expirés, le passage des halogénés dans la chaux sodée aboutit à la formation de composés toxiques. Lorsqu'elle est déshydratée, la chaux sodée peut dégrader les halogénés en oxyde de carbone. Elle dégrade le sévoflurane en composé B non toxique et en composé A ou oléfine pourvue d'une toxicité rénale. Il n'a cependant jamais été montré que ces composés dérivés du métabolisme des halogénés avaient des effets cliniquement significatifs chez les

patients. Ainsi le sévoflurane utilisé via l'AnaConDa lors d'une sédation de courte durée n'entraîne pas de tubulopathie ni de glomérulopathie malgré une augmentation des ions fluors [15].

Tableau I. Propriétés physicochimiques du sévoflurane

Pression Vapeur Saturante (mmHg)	Poids Moléculaire (Da)	Densité liquide	Densité vapeur	Coefficient de partage gaz/sang	Coefficient de partage gaz/graisse
160	200	1,51	8,20	0,7	48

1.2. Modèles pharmacocinétiques

La modélisation pharmacocinétique permet d'appréhender concrètement le devenir des médicaments dans l'organisme. La pharmacocinétique des médicaments peut être représentée par un modèle à deux ou trois compartiments. Celui-ci comporte un compartiment central (V1) dans lequel le médicament est injecté et à partir duquel se fait son élimination et sa distribution vers le ou les compartiments périphériques. Un compartiment périphérique représente un ensemble de tissus dans lequel le médicament se distribue secondairement plus ou moins rapidement : tissu à distribution rapide, tissu à distribution intermédiaire, tissu à distribution lente. Dans le modèle à trois compartiments, il existe un compartiment périphérique de distribution rapide (V2) et un compartiment périphérique de distribution lente (V3) (figure 2). Un modèle se définit à partir des volumes (V) des compartiments et des constantes de transfert (k). La constante k représente la vitesse de diffusion des médicaments entre les compartiments. Par convention, le passage d'un médicament de V1 à V2 est noté k_{12} et le passage de V2 à V1 est noté k_{21} . L'élimination des médicaments se fait à partir du compartiment central et est notée k_{10} ou k_e .

Alors que l'injection d'un médicament s'accompagne d'une augmentation immédiate de la concentration sanguine du médicament, l'effet ne s'observe qu'après un certain délai. A contrario, cet effet peut persister alors que la concentration

sanguine s'est déjà largement abaissée. Ces délais correspondent aux temps nécessaires à la diffusion du médicament du sang vers l'organe cible et inversement. Cet organe cible peut être schématisé par un compartiment supplémentaire : le compartiment effet. Celui-ci est relié au compartiment central par une constante de transfert k_{1e} . L'élimination des médicaments à partir de ce compartiment effet est notée k_{e0} (figure 3). C'est la modélisation à objectif de concentration cible-effet.

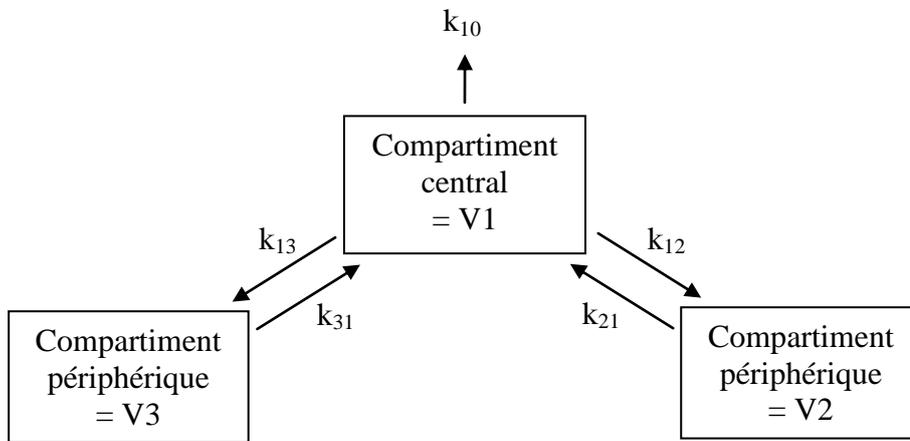


Figure 2. Modèle pharmacocinétique à trois compartiments.

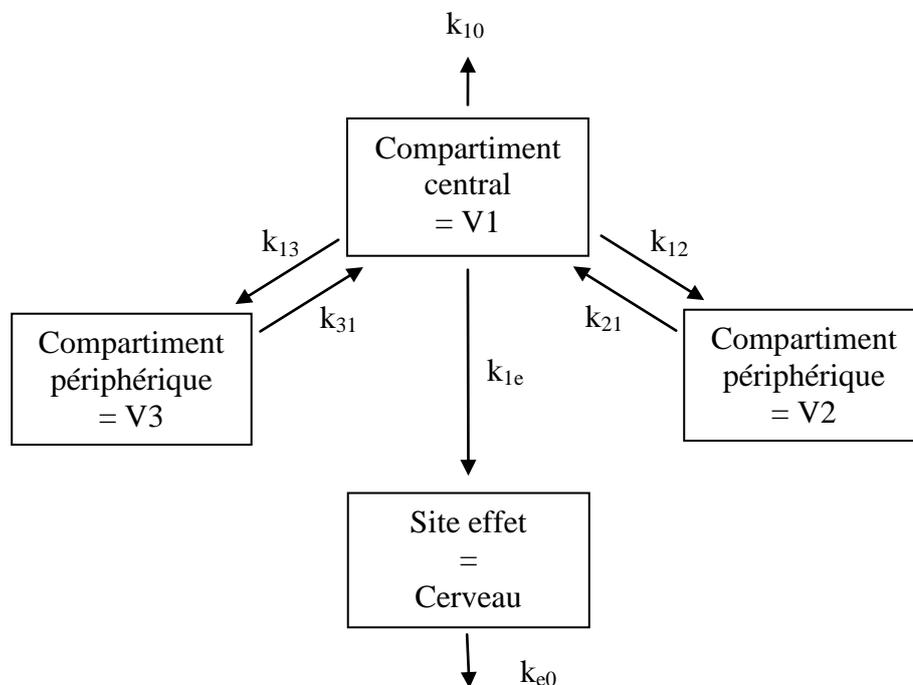


Figure 3. Modèle pharmacocinétique à objectif de concentration cible-effet.

L'anesthésie à objectif de concentration s'est beaucoup développée ces dernières années. Mais elle concernait surtout l'anesthésie intra-veineuse. Elle repose sur le pilotage des seringues électriques par un logiciel intégrant un modèle pharmacocinétique spécifique de chaque médicament. Elle est disponible actuellement pour le propofol, le sufentanil et le rémifentanil de manière isolée ou combinée [16-23]. Le modèle pharmacocinétique d'un médicament est établi à partir de l'évolution de sa concentration plasmatique en fonction du temps. Il est d'abord établi dans une population correspondant à celle où l'on veut l'utiliser. Grâce à la cinétique observée dans la population désignée, il identifie les covariables significatives ce qui réduit la variabilité des prédictions. L'étude pharmacocinétique de la population aboutit à des données moyennes telles que la clairance, le volume de distribution et les constantes de transfert. Le modèle pharmacocinétique prend alors en compte les covariables pour calculer les différents paramètres pharmacocinétiques. Le modèle est ensuite évalué sur une nouvelle population. La validité du modèle pharmacocinétique est déterminée par l'erreur prédite, le biais ou MDPE (median prediction error) et l'imprécision ou MDAPE (median absolute prediction error). L'erreur prédite est définie par la différence de la concentration mesurée et de la concentration prédite par rapport à la concentration prédite. Le biais est la moyenne des erreurs prédites et l'imprécision est la moyenne des valeurs absolues des erreurs prédites. En 1987, Gepts est le premier à développer un modèle mathématique de pilotage du propofol pour atteindre une concentration cible plasmatique [16]. Les valeurs des volumes de distribution, des constantes de transfert et de la clairance sont alors fixes. En 1998, Schnider introduit la notion de cible au site-effet (concentration en anesthésique au niveau du cerveau) et de covariables influençant les volumes de distribution et des constantes de transfert [18]. Ainsi par exemple $K_{10} = 0,0443 + 0,0017 \times (\text{poids}-77) - 0,0159 \times (\text{LBM}-59) + 0,0062 \times (\text{taille en cm}-77)$ où les covariables identifiées sont le poids, la taille et l'indice de masse maigre ($\text{LBM} = \text{Lean Body Mass} = (a \times \text{poids}) - (b \times (\text{poids}/\text{taille})^2)$ avec $a = 1,1$ et $b = 128$ pour l'homme et $a = 1,07$ et $b = 148$ pour la femme). Dans ce modèle complet de Schnider, la prise en compte de l'âge, du poids, du sexe et de la taille fait diminuer le biais de -3,5 à -2,9 et l'imprécision de 22% à 18% [24].

Pour les halogénés, le principe est le même. Le modèle pharmacocinétique des halogénés peut être représenté par un modèle à deux compartiments [3]. L'utilisation

de l'AnaConDa® peut introduire de nouvelles covariables liées à la ventilation et au dispositif, dans le modèle pharmacocinétique du sévoflurane déjà connu. Nous avons donc recherché ces covariables grâce à des mesures réalisées sur des patients.

2. Matériel et méthodes

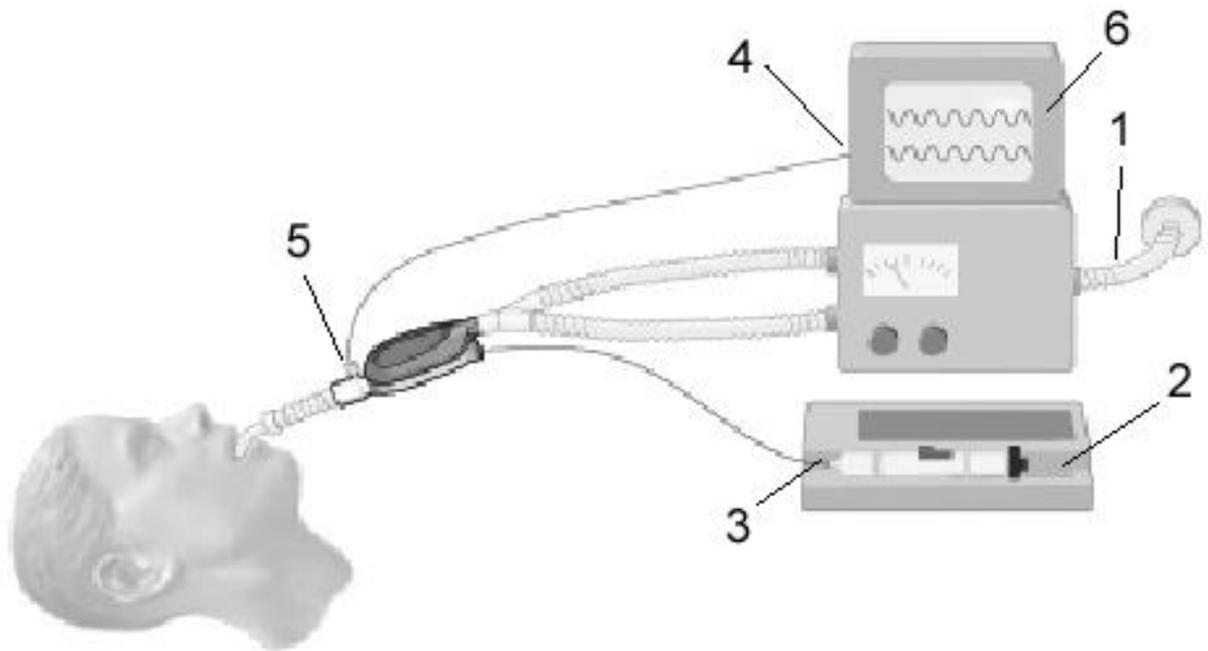
2.1. L'AnaConDa®

L'AnaConDa® est un nouveau dispositif de vaporisation d'agent halogéné permettant de délivrer le sévoflurane ou l'isoflurane sous forme liquide par l'intermédiaire d'un pousse seringue électrique sans utiliser d'évaporateur spécifique. Ce dispositif est marqué CE pour l'utilisation lors de l'anesthésie (certificat N°CE 00386, délivré par BSI (N° 0086), Certification ; ISO 9001 / EN 46001- Certificat N°. FM 30413). Il est placé entre la sonde d'intubation et le raccord en Y des tuyaux du respirateur (figure 4). Il contient un évaporateur miniature transformant la forme liquide de l'halogéné en forme inhalée, un filtre de charbon doublé et un filtre antibactérien (figure 5 et figure 6). L'halogéné est contenu dans une seringue en polypropylène de 50 ml. Ce matériau résiste au solvant des halogénés. Une tubulure de 2,2 m faite du même matériau est intégrée à l'AnaConDa® du côté respirateur. Elle est raccordée à la seringue. La seringue et la tubulure ont des embouts spécifiques permettant d'éviter les erreurs de connections (figure 7). Le pousse seringue électrique achemine l'halogéné vers l'évaporateur où il est transformé en vapeur. Puis la vapeur est inhalée par le patient. Un analyseur de gaz est connecté à l'AnaConDa® côté patient afin de surveiller les fractions inspirées et expirées de vapeur halogénée, d'oxygène, de dioxyde de carbone et de protoxyde d'azote.

L'AnaConDa® possède un espace mort de 100 ml contenant deux compartiments de 50 ml chacun : le compartiment patient et le compartiment respirateur. L'injection et l'évaporation du liquide halogéné se font au niveau du compartiment patient. Le filtre en charbon actif adsorbe une partie de la vapeur halogéné lors de l'expiration tandis que le dioxyde de carbone est éliminé par le circuit machine. Le charbon actif retient la vapeur halogéné grâce à des pores de quelques nm. A l'inspiration, la vapeur halogénée piégée par le charbon actif dans le compartiment patient repart vers le patient. C'est la désorption. La réinhalation de la vapeur halogénée est estimée à 90%.

L'AnaConDa® pèse 50 grammes et nécessite un volume courant minimal de 350 ml. Il s'utilise avec des seringues spécifiques qui doivent être remplies avec des embouts spéciaux. La filtration bactérienne et virale est respectivement de 99,999 et

99,98%. Il est à usage unique. Il s'utilise à température ambiante. La seringue remplie peut être conservée 7 jours maximum en air ambiant et à l'abri de la lumière.



- 1 : connexion au respirateur
- 2 : pousse seringue électrique
- 3 : tubulure raccordée à AnaConDa®
- 4-5 : analyseur de gaz raccordé à l'AnaConDa® et au moniteur de gaz
- 6 : moniteur de gaz

Figure 4. Montage du circuit patient-AnaConDa®-respirateur.

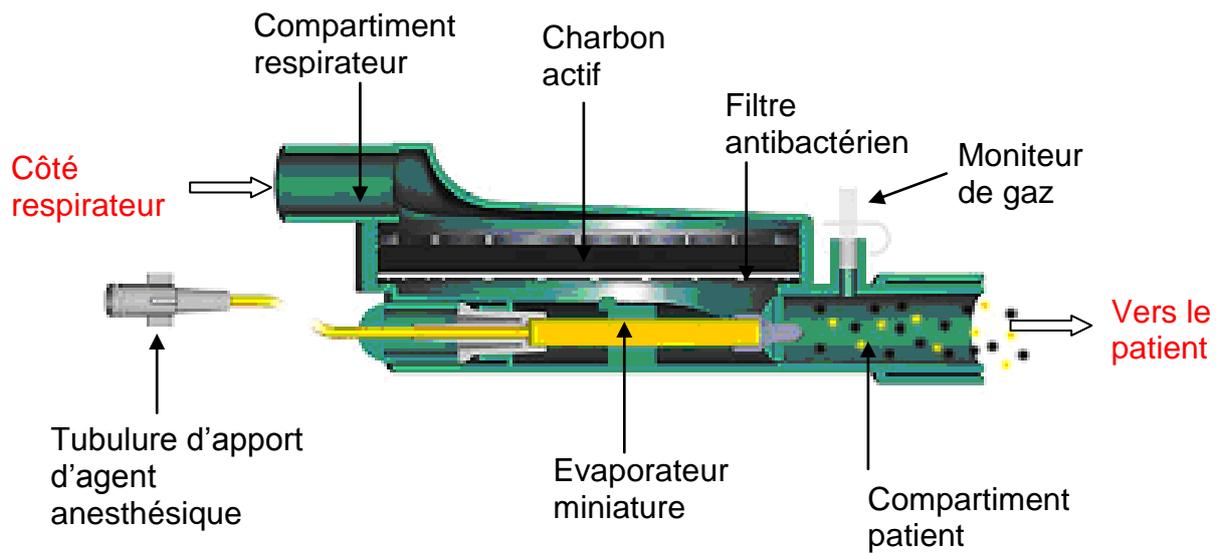


Figure 5. Coupe transversale de l'AnaConDa®

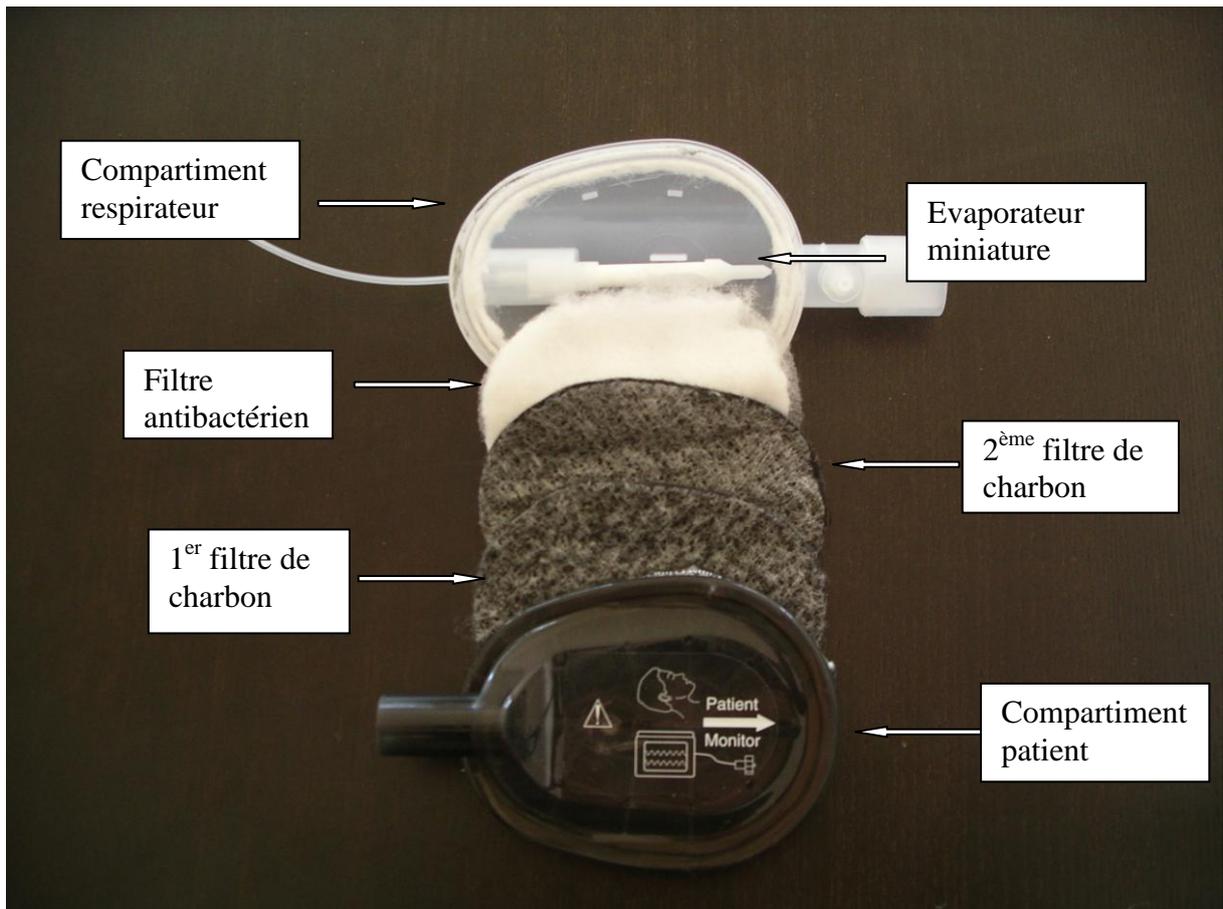


Figure 6. Composition de l'AnaConDa®



Figure 7. Seringue de sévoflurane spécifique de l'AnaConDa® et tubulure avec embout spécial

2.2. Patients

2.2.1. Critères d'inclusion

L'étude de la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa® a été réalisée chez des patients au cours d'une étude observationnelle de Mai 2007 à Décembre 2008. Les critères d'inclusion comprenaient une chirurgie extra-thoraco-abdominale sous anesthésie générale, non hémorragique et d'une durée prévisible de plus de 30 minutes et de moins de 2 heures.

2.2.2. Critères de non inclusion

Les patients de moins de 18 ans, les patients présentant une intubation prévue difficile, une fonction rénale altérée, une cardiopathie sous-jacente, une contre-indication au sévoflurane ou dont la chirurgie durait plus de 2 heures n'étaient pas inclus dans l'étude.

2.2.3. Critères d'exclusion

Les patients présentant des variations de la pression artérielle moyenne ou de la fréquence cardiaque de plus de 30% par rapport aux valeurs initiales durant la perfusion et la décroissance du sévoflurane étaient exclus de l'étude. Les patients dont la chirurgie était hémorragique étaient également exclus de l'étude. La chirurgie hémorragique était définie par des pertes sanguines supérieures à 500 ml.

2.3. Méthodes

2.3.1. 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 posée. Les matériels de surveillance standard péri-opératoire incluant un électrocardiogramme 5 dérivations, un oxymètre de pouls et une pression artérielle non invasive, étaient installés avant l'induction. Un capnographe et un analyseur de gaz permettaient de surveiller et d'enregistrer les paramètres des halogénés administrés. La profondeur du sommeil était également monitorée par l'intermédiaire de l'index bispectral (BIS, Aspect Medical™). Le patient était relié à un respirateur d'anesthésie Siemens SC 7000 Kion™ (Siemens Elema™ Suède). Les données d'anesthésie étaient enregistrées grâce à un système informatique utilisé en anesthésie (Fusion Pégase™, Theleme). Le patient était d'abord préoxygéné pendant 3 minutes avec une fraction inspiratoire d'oxygène à 100%. Puis l'induction était réalisée avec 0,3 µg/kg de sufentanil suivi de 0,4 mg/kg d'étomidate et de 0,5 mg/kg d'atracurium. Les réinjections de sufentanil étaient réalisées en fonction des temps douloureux des gestes chirurgicaux.

Le sévoflurane était démarré dès le début de l'intubation à 15 ml/h. Ce débit a été déterminé lors d'une étude préliminaire incluant 5 patients. Il correspondait à une fraction expirée de sévoflurane de 1,8 à 2,2 %, suffisante pour assurer un niveau d'hypnose approprié. Dès l'intubation, l'AnaConDa® était relié directement à la sonde d'intubation. Les paramètres ventilatoires étaient constants au cours de l'anesthésie. Le volume minute était réglé à 10ml/kg/min pour chaque patient avec une fréquence respiratoire à 12/min. La FiO₂ était réglée à 50% avec un mélange air/oxygène, la pression expiratoire positive ou PEP était à zéro, le rapport I/E était à 0,33. Le débit de la seringue de sévoflurane n'était pas modifié pendant l'intervention et permettait d'obtenir un pic de sévoflurane expiré et inspiré. La seringue était arrêtée 30 minutes avant la fin de l'intervention selon les informations du chirurgien. L'AnaConDa® était maintenu jusqu'à l'extubation. Seul le paramètre débit de gaz frais était modifié. L'anesthésiste était libre de choisir un débit de gaz frais parmi les trois suivants : 1,5 (groupe A), 3 (groupe B) et 6 l/min (groupe C).

2.3.2. Recueil des données

Le recueil des caractéristiques démographiques (sexe, poids, taille, indice de masse corporelle) des patients ainsi que le recueil des horaires de début et de fin de l'anesthésie, de la chirurgie et de la perfusion de sévoflurane ont été réalisés manuellement.

Les données respiratoires suivantes étaient recueillies automatiquement toutes les 30 secondes grâce au logiciel Fusion Pégase™ : fréquence respiratoire (Fr), volume courant (Vt), ventilation minute (VM), débit de gaz frais (DGF), fraction expirée et inspirée de sévoflurane (Fe-Sev et Fi-Sev). Les données hémodynamiques, l'index bispectral et les durées d'anesthésie, de chirurgie et de perfusion de sévoflurane étaient également recueillis automatiquement.

La durée d'anesthésie était définie par le temps écoulé entre l'induction et l'extubation. La durée de la chirurgie était définie par le temps écoulé entre l'incision et la fin du pansement. La durée de perfusion de sévoflurane était définie par le temps écoulé entre la mise en marche et l'arrêt de la seringue électrique.

2.3.3. Analyse des données

Nous avons analysé 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 du pic Fe-Sev (délai pic, en minutes), le délai d'obtention de la moitié de la fraction expirée au pic (délai demi-pic, en minutes) et la demi-vie d'élimination du sévoflurane. 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 de la fraction expirée en sévoflurane en fonction du temps.

2.4. Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été réalisée pour les données à distribution normales par un test de Student pour les valeurs quantitatives et par un Chi^2 pour les valeurs qualitatives. Les données dont la distribution ne suivait pas une distribution normale étaient analysées par un test non paramétrique de Mann et Withney ou Kruskal-Wallis. Les résultats étaient significatifs lorsque p était $< 0,05$. Les calculs ont été réalisés par le logiciel d'analyse statistique Statview (SAS institute inc©: version 5.0). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type pour les valeurs paramétriques, et en médiane associée à l'écart entre les 25^{ème} - 75^{ème} centiles pour les valeurs non paramétriques.

3. Résultats

Sur les 17 patients inclus dans l'étude, 1 a été exclu de l'analyse en raison d'erreur technique dans l'enregistrement des données par le logiciel.

Les résultats ont concerné 16 patients. Les patients étaient répartis en 3 groupes selon le débit de gaz frais utilisé : 6 patients avaient un débit de gaz frais de 1,5 l/min (groupe A), 5 patients avaient un débit de gaz frais de 3 l/min (groupe B) et 5 patients avaient un débit de gaz frais de 6 l/min (groupe C).

3.1. Données démographiques

Les données démographiques des patients sont représentées dans le tableau II. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 3 groupes pour la moyenne d'âge, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) et la répartition des sexes.

Les paramètres de la ventilation minute des patients et du débit de sévoflurane au cours de l'anesthésie sont représentés dans le tableau III. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 3 groupes pour la ventilation minute.

Les durées d'anesthésie, de chirurgie et de perfusion de sévoflurane sont représentées dans le tableau IV. Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes.

Tableau II. Données démographiques. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type. NS = non significatif.

Groupe DGF (l/min)	Sexe (M/F)	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)	IMC (kg/m ²)
A	1/5	52 \pm 16	72 \pm 12	165 \pm 12	27 \pm 4
B	3/2	47 \pm 11	65 \pm 9	171 \pm 5	22 \pm 3
C	0/5	40 \pm 9	64 \pm 8	168 \pm 6	23 \pm 3
p	NS	NS	NS	NS	NS

Tableau III. Paramètres ventilatoires. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type. NS = non significatif.

Groupe DGF (l/min)	Ventilation minute (l /min)
A	6,9 \pm 0,9
B	6,1 \pm 0,8
C	6,5 \pm 0,8
p	NS

Tableau IV. Durées d'anesthésie, de chirurgie et de perfusion pour les 3 groupes. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart type. NS = non significatif.

Groupe DGF (l/min)	Durée d'anesthésie (min)	Durée de chirurgie (min)	Durée de perfusion (min)
A	125 \pm 34	80 \pm 25	53 \pm 22
B	119 \pm 12	61 \pm 13	56 \pm 13
C	109 \pm 26	62 \pm 34	51 \pm 18
p	NS	NS	NS

3.2. Données cliniques

Pour chaque patient, nous obtenions une série de mesures de la fraction expirée (Fe-Sev), de la fraction inspirée (Fi-Sev) en sévoflurane et du BIS depuis l'induction jusqu'à l'extubation. Les exemples d'enregistrement de courbes d'un des patients sont représentés figure 8 et figure 9. Pour chaque patient, la Fe-Sev et la Fi-Sev atteignaient un plateau, ce qui nous permettait de déterminer le niveau du pic de Fe-Sev et du pic de Fi-Sev. Pour chaque patient, lors de la décroissance, la Fe-Sev atteignait un plateau inférieur stable. L'AnaConDa® était alors enlevé et le circuit du respirateur ouvert en FiO₂ à 100% jusqu'à l'extubation du patient. Le réveil de chaque patient ne survenait que lorsque le plateau inférieur était atteint, ce qui nous permettait de calculer la demi-vie d'élimination du sévoflurane.

La courbe de Fe-Sev et Fi-Sev au cours de l'anesthésie mettait en évidence des valeurs de Fe-Sev toujours supérieures à celles de Fi-Sev (figure 10).

3.2.1. Influence de la ventilation minute sur la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®

La figure 11 représente le niveau du pic de Fe-Sev en fonction de la ventilation minute (VM). Le niveau du pic de Fe-Sev était inversement proportionnel à la ventilation minute suivant une régression linéaire ayant pour formule : pic de Fe-Sev (%) = 5,595 – 0,391 x VM. Il y avait un lien significatif entre la VM et le pic de Fe-Sev (p<0,05).

La figure 12 représente la relation entre le délai du pic de Fe-Sev et la VM. Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le délai du pic de Fe-Sev et la VM.

La figure 13 représente la relation entre la demi-vie d'élimination du sévoflurane et la VM. Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre la demi-vie d'élimination du sévoflurane et la VM.

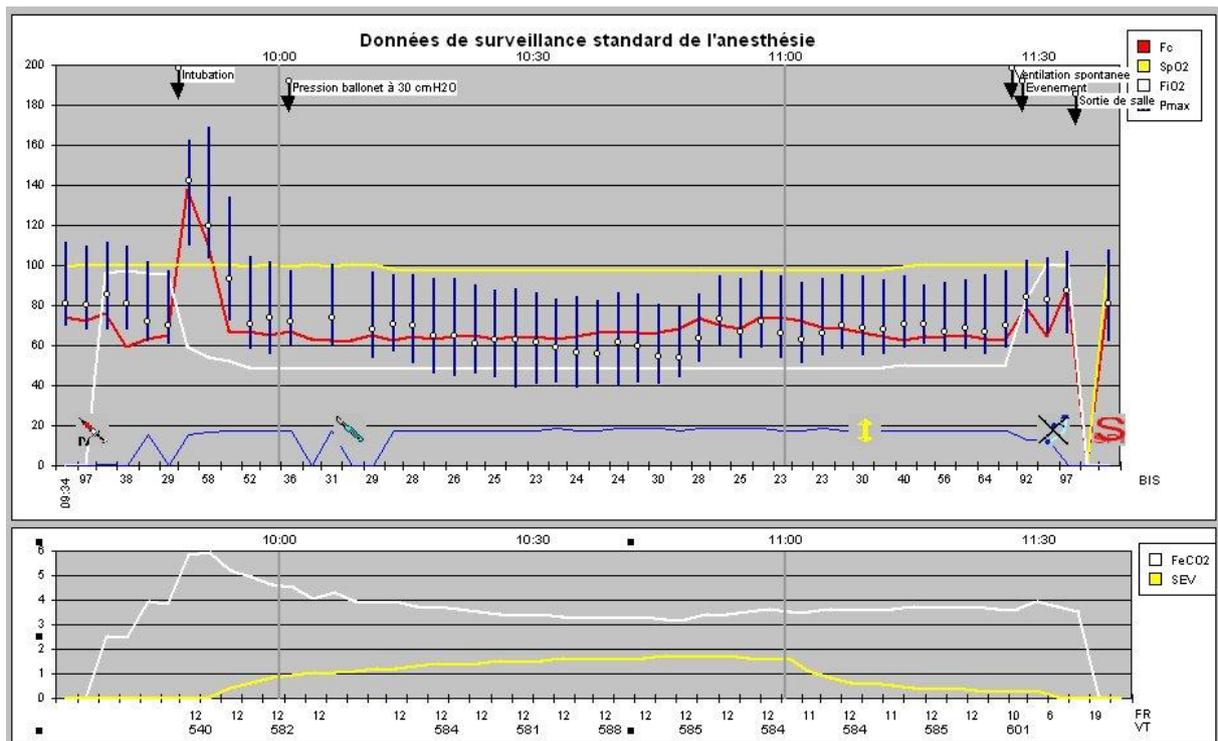


Figure 8. Données de surveillance standard de l'anesthésie

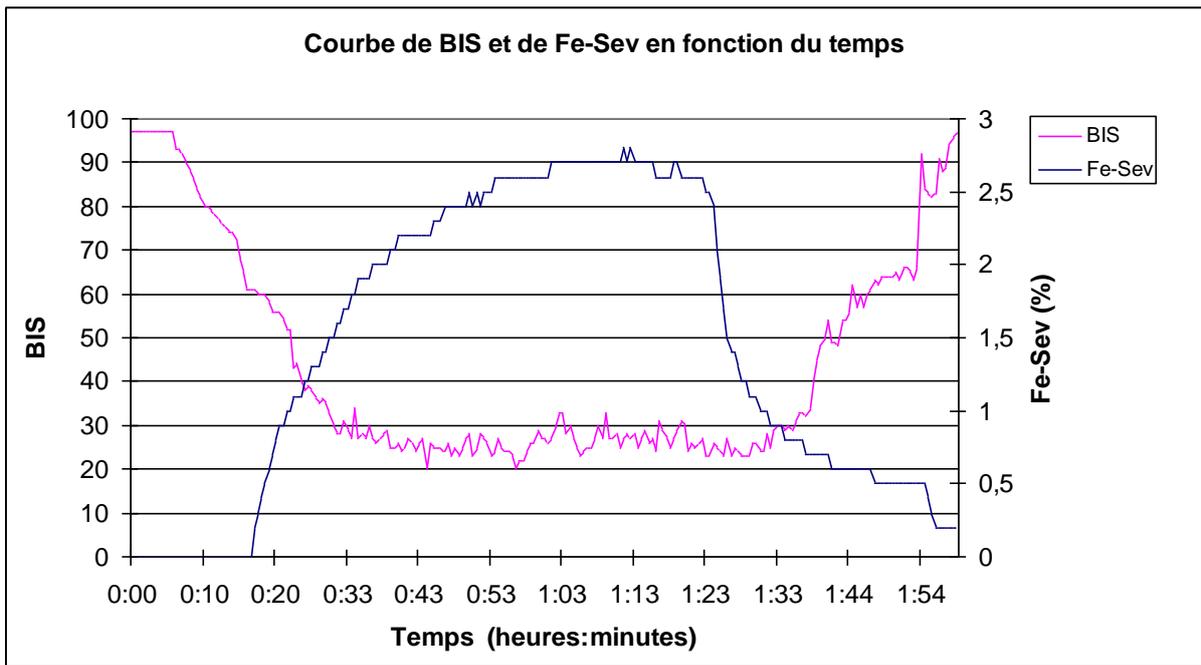


Figure 9. Exemple de courbes issues d'une série de mesures de la fraction expirée en sévoflurane (Fe-Sev) et de l'indice bispectral au cours d'une anesthésie. Débit de gaz frais 6 l/min, débit de sévoflurane 15 ml/h, volume courant 590 ml/min, fréquence respiratoire 12/min.

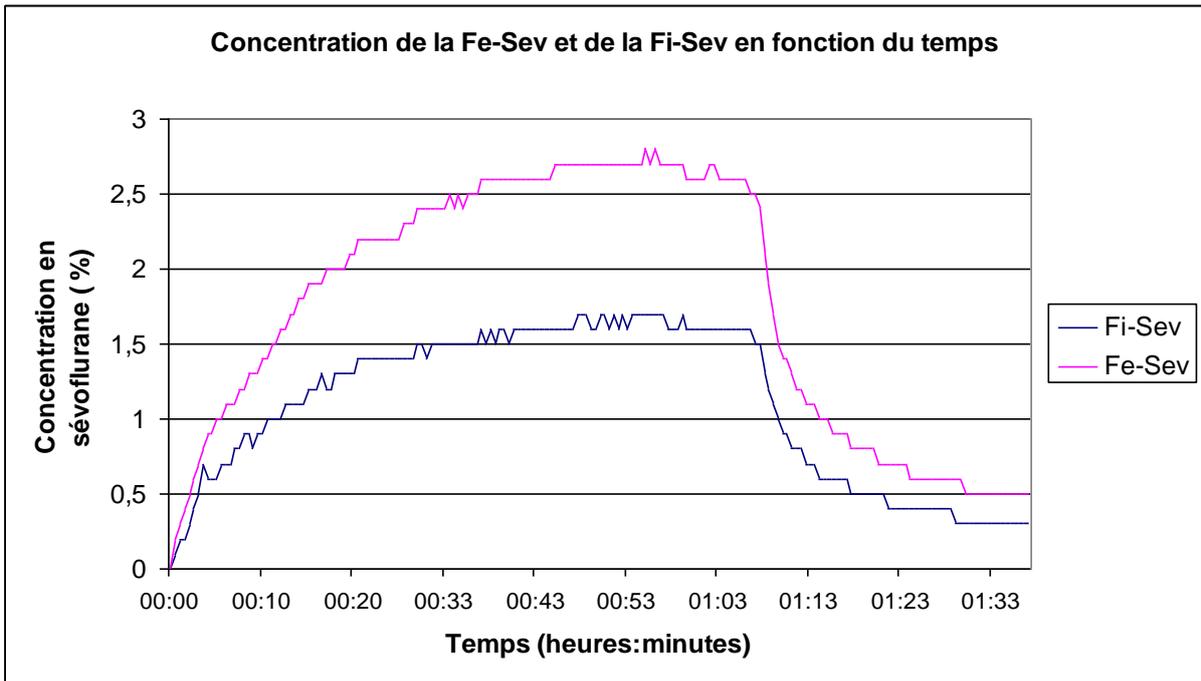


Figure 10. Exemple de courbes issues d'une série de mesures de la fraction inspirée (Fi-Sev) et expirée (Fe-Sev) en sévoflurane au cours d'une anesthésie. Débit de gaz frais 6 l/min, débit de sévoflurane 15 ml/h, volume courant 590 ml/min, fréquence respiratoire 12/min.

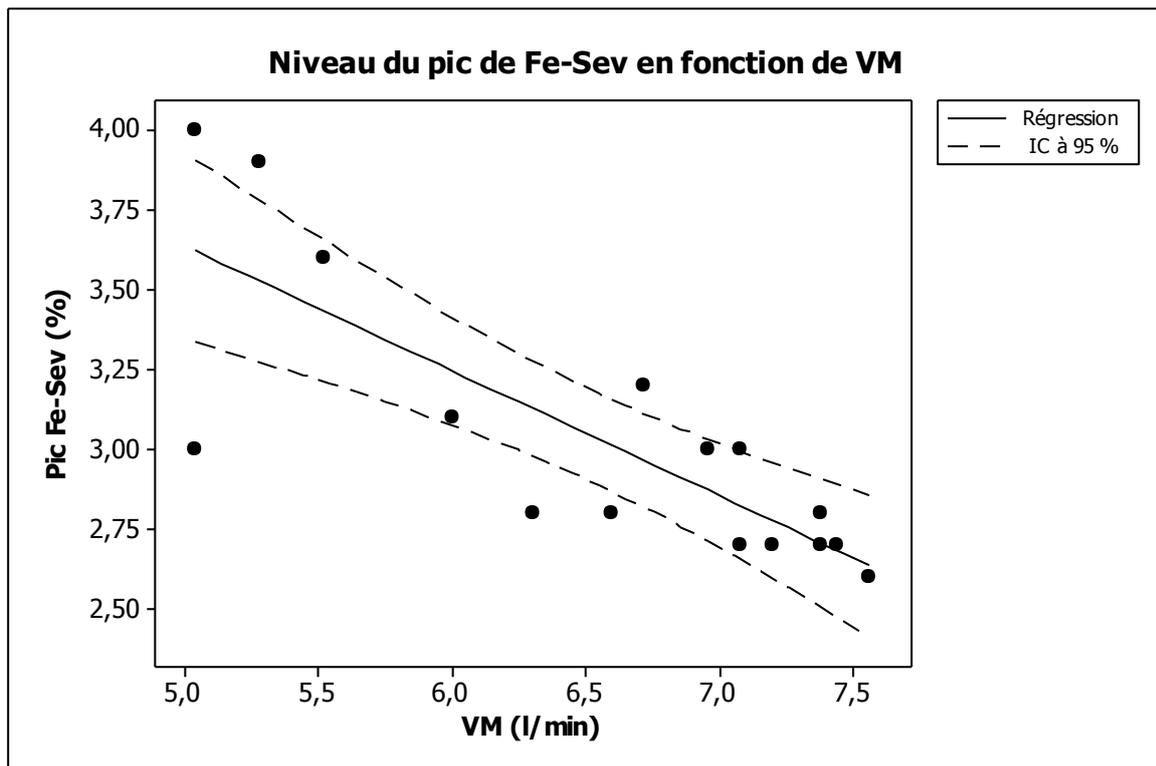


Figure 11. Droite de régression linéaire. Intervalle de confiance à 95%. Niveau du pic de Fe-Sev (%) en fonction de la ventilation minute (l/min). $p=0,002$

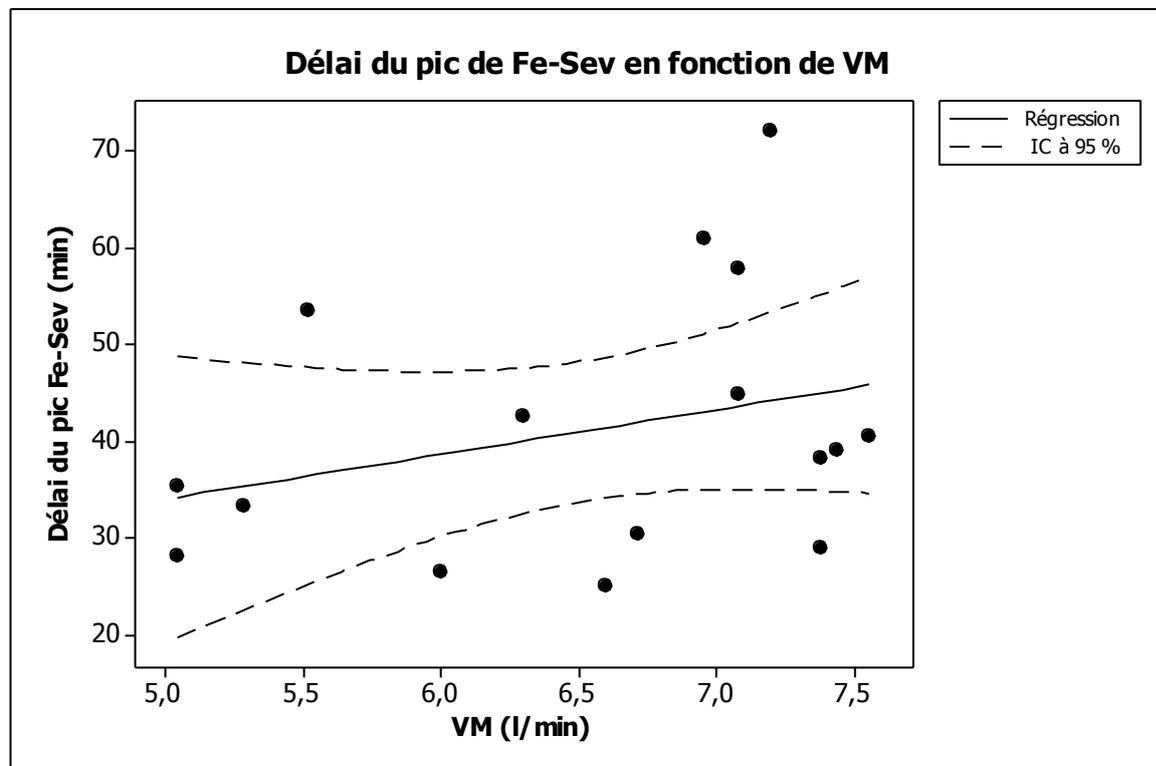


Figure 12. Droite de régression linéaire. Intervalle de confiance à 95%. Délai du pic de Fe-Sev (min) en fonction de la ventilation minute (l/min). $p=0,25$

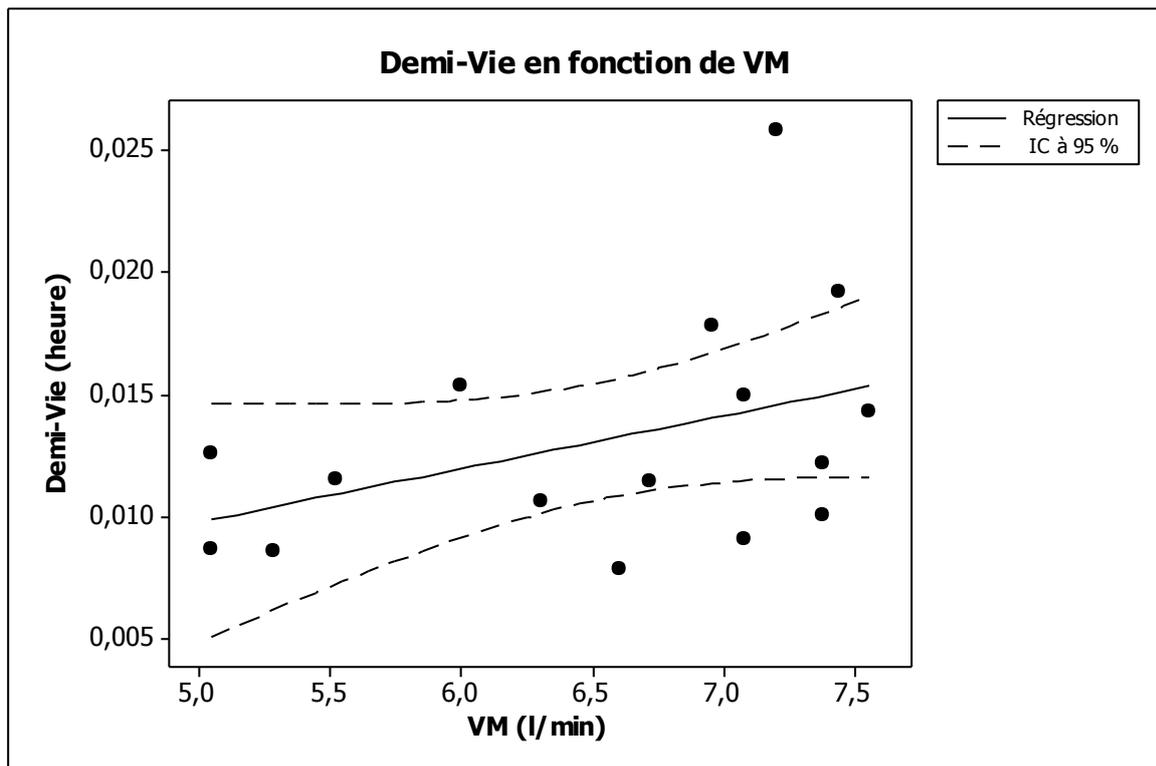


Figure 13. Droite de régression linéaire. Intervalle de confiance à 95%. Demi-vie d'élimination du sévoflurane (heure) en fonction de la ventilation minute (l/min). $p=0,11$

3.2.2. Influence du débit de gaz frais sur la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®

La figure 14 représente la relation entre le pic de Fe-Sev et le débit de gaz frais. Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le niveau du pic de Fe-Sev et le débit de gaz frais.

La figure 15 représente la relation entre le délai du pic de Fe-Sev et le débit de gaz frais. Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre le délai du pic de Fe-Sev et le débit de gaz frais.

Les figures 16 et 17 représentent la relation entre la demi-vie d'élimination du sévoflurane et le débit de gaz frais. Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre la demi-vie d'élimination du sévoflurane et le débit de gaz frais.

Figure 14. Graphique des intervalles. Valeur du pic de Fe-Sev dans les goupes A (DGF=1,5 l/min), B (DGF=3 l/min) et C (DGF=6 l/min). $p=0,22$

Figure 15. Graphique des intervalles. Valeur du délai du pic de Fe-Sev dans les groupes A (DGF=1,5 l/min), B (DGF=3 l/min) et C (DGF=6 l/min). $p=0,85$

Figure 16. Graphique des intervalles. Valeur du pic de Fe-Sev dans les goupes A (DGF=1,5 l/min), B (DGF=3 l/min) et C (DGF=6 l/min). $p=0,16$

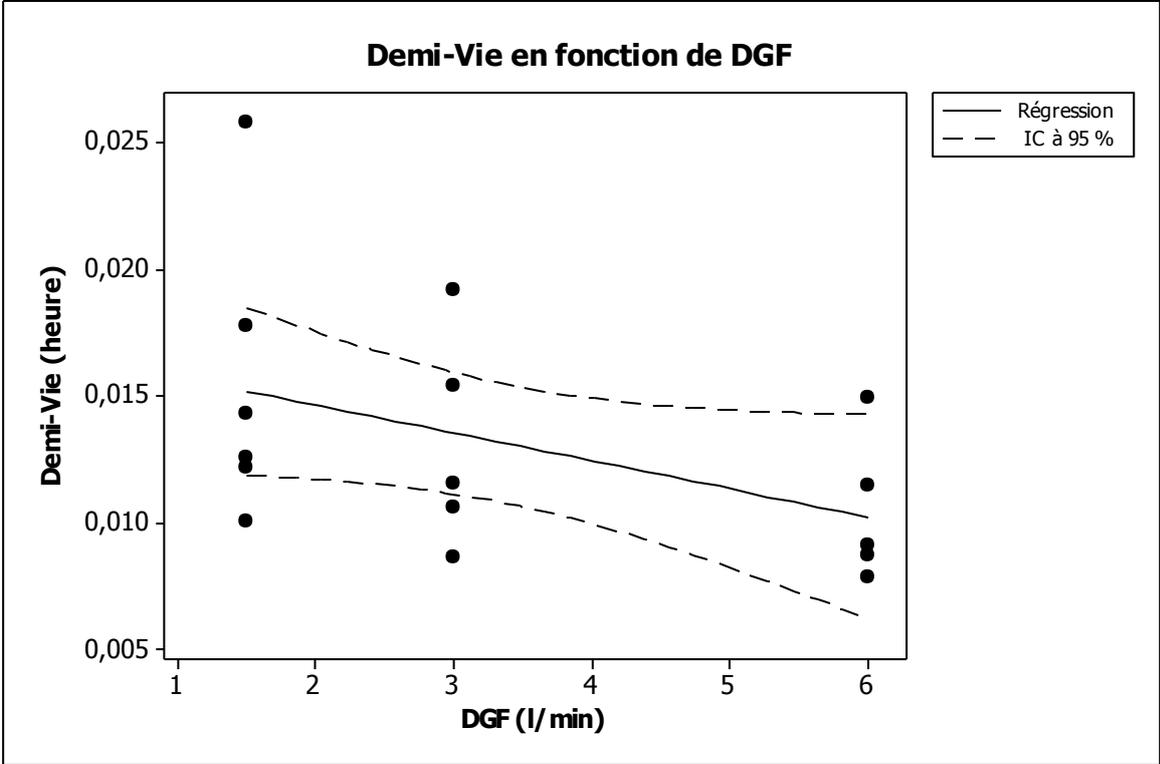


Figure 17. Droite de régression linéaire. Intervalle de confiance à 95%. Demi-vie d'élimination du sévoflurane (heure) en fonction du débit de gaz frais (l/min). $p=0,08$

4. Discussion

Les paramètres pharmacocinétiques ont été décrits pour les différents halogénés lors de l'administration avec des respirateurs conventionnels [3]. L'utilisation de l'AnaConDa® pourrait inclure de nouvelles covariables liées au matériel. La première partie de cette étude a été réalisée sur banc machine [25]. Notre étude a donc recherché si les facteurs influençant la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa® sur banc machine étaient retrouvés sur banc patient. Nous avons étudié deux facteurs : la ventilation minute et le débit de gaz frais. Il existait un lien significatif entre la ventilation minute et le niveau du pic de fraction expiré de sévoflurane. Mais nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre la ventilation minute et la demi-vie d'élimination du sévoflurane, ni entre le débit de gaz frais et le niveau du pic de la fraction expirée en sévoflurane. La relation entre le débit de gaz frais et la demi-vie d'élimination du sévoflurane tendait à être inversement proportionnelle mais n'était pas significative ($p=0,08$). Ce résultat non significatif peut être expliqué par le faible nombre de patients inclus dans notre étude.

Lors de l'utilisation de l'AnaConDa®, on remarquait que les valeurs de $F_e\text{-Sev}$ étaient supérieures à celles de $F_i\text{-Sev}$. La mesure de la profondeur de l'anesthésie se base sur la fraction expirée d'halogéné. On considère en effet que la concentration télé-expiratoire est le reflet de la concentration cérébrale lorsque l'équilibre est atteint. Une étude ancienne comparant le ratio de la pression partielle télé-expiratoire et la pression partielle artérielle en isoflurane met en évidence des écarts types importants ne permettant pas de prédire la concentration artérielle en halogéné de façon précise grâce à la fraction télé-expiratoire [26]. Cependant, des auteurs montrent dans un étude récente que la valeur de la fraction télé-expiratoire mesurée par un moniteur de gaz standard reflète avec précision la pression artérielle du sévoflurane lors de l'utilisation de l'AnaConDa® ou d'un évaporateur classique [27]. Dans ce travail, la fraction inspirée en sévoflurane est inférieure à la pression partielle artérielle en sévoflurane avec l'AnaConDa®. Cette observation n'est pas compatible avec la phase d'introduction d'un halogéné dans l'organisme qui implique

un gradient de concentration de sévoflurane de la fraction inspirée vers la pression partielle artérielle. La fraction inspirée en sévoflurane ou $F_i\text{-Sev}$ ne reflète donc pas la fraction réelle en halogéné. La $F_i\text{-Sev}$ analysée au niveau du port de l'AnaConDa® côté patient serait sous-estimée à cause d'un mélange incomplet des gaz.

Dans notre étude, le niveau du pic de $F_e\text{-Sev}$ était dépendant de la ventilation minute. Plus la ventilation minute était importante, plus le niveau du pic de $F_e\text{-Sev}$ était bas. Lorsque la ventilation minute est importante, il y a un lavage complet du filtre de charbon actif ce qui diminue le niveau du pic de la fraction expirée de sévoflurane. Dans la première partie de l'étude, des mesures ont été effectuées à partir d'un banc machine comportant un ventilateur Kion (siemens™) auquel était raccordé un poumon test. L'AnaConDa® était placé entre le respirateur et le poumon test. L'analyse des données recueillies permet de mettre en évidence une relation inversement proportionnelle significative entre le niveau du pic de $F_e\text{-Sev}$ et la ventilation minute. Cette relation est retrouvée dans deux études publiées sur un poumon test. Elles mettent en évidence l'influence des paramètres ventilatoires sur la concentration de sévoflurane et d'isoflurane administré via l'AnaConDa®. Le débit d'infusion de l'halogéné et les paramètres du respirateur font varier le débit d'halogéné vaporisé [28]. Quand le volume courant diminue, la fraction expirée de sévoflurane augmente. Cette relation est aussi observée lors de la ventilation avec deux modes différents sur des cochons (volume contrôlé ou pression contrôlée) [29]. La relation entre le volume courant et la fraction expirée de sévoflurane n'est pas linéaire. L'augmentation de l'effet espace mort lorsque le volume courant diminue pourrait expliquer l'augmentation hyperbolique de la fraction expirée de sévoflurane. D'autres auteurs trouvent un ratio de part et d'autre du filtre de charbon actif constant lorsque les concentrations d'halogéné sont $\leq 1\%$ quelque soit les paramètres de ventilation [30]. Ce ratio de la concentration d'halogéné côté respirateur (C_{loss}) sur la concentration d'halogéné côté patient (C_{pat}) est de 0,096. Les deux concentrations sont proportionnelles au débit d'infusion et inversement proportionnelles au volume minute.

Dans notre étude, la valeur de la ventilation minute était un facteur dépendant du poids puisque notre protocole incluait une ventilation minute des patients à 10 ml/kg/min. Le lien entre la ventilation minute et le poids permet de corréliser le niveau du pic de $F_e\text{-Sev}$ et le poids. Cette corrélation a été mise en évidence dans une

étude [31]. Ils élaborent un modèle pharmacocinétique avec présence d'une covariable dans la formule du volume du compartiment central : la ventilation minute ($V_c = 8 + 0.46 \times VM$) avec VM dépendant du poids du patient. Cependant, notre protocole incluait un débit de sévoflurane constant à 15 ml/h quelque soit le poids du patient. La dose de sévoflurane administrée était la même pour chaque patient. La concentration de sévoflurane dans le patient était donc inférieure pour les patients dont le poids était plus important (concentration = dose x volume). La relation inversement proportionnelle reliant le pic de Fe-Sev et la VM peut être expliquée par la concentration de sévoflurane dans le patient. Plus le poids est important, plus la ventilation est importante et plus la concentration en sévoflurane dans l'organisme est faible. Pour mettre en évidence un lien entre le pic de Fe-Sev et la VM sur patients, une étude doit être réalisée avec des patients dont la ventilation minute variera entre 6 ml/kg/min et 10 ml/kg/min avec un débit de gaz frais constant.

Dans la première partie de l'étude sur banc test, l'analyse des données recueillies permet de mettre en évidence une relation inversement proportionnelle entre la demi-vie d'élimination du sévoflurane et la ventilation minute. Sur patients, la relation entre la demi-vie d'élimination du sévoflurane et la ventilation minute n'était pas significative. L'élimination du sévoflurane était donc la même quelque soit la ventilation minute appliquée aux patients.

Lors de l'utilisation d'un respirateur conventionnel d'anesthésie, un débit de gaz frais important (circuit ouvert) permet de faire varier rapidement les concentrations d'halogénés administrés. Mais le circuit ouvert augmente la consommation d'halogénés et la pollution atmosphérique. Grâce au filtre de charbon actif de l'AnaConDa®, l'halogéné est adsorbé lors de l'expiration puis redistribué vers le patient lors de l'inspiration. Plusieurs études comparent la consommation d'halogéné avec l'AnaConDa® et des respirateurs conventionnels. Lors de l'utilisation de l'AnaConDa®, la consommation d'isoflurane est réduite de 40% tandis que le taux de fuite dans l'atmosphère est réduite de 55 % [32]. La consommation d'halogéné est la même lors de l'utilisation de l'AnaConDa® avec un débit de gaz frais important (4,4 à 5,8 l/min) que lors de l'utilisation d'un évaporateur classique avec un bas débit de gaz frais (1 à 1,5 l/min) [7, 32, 33]. L'apparition de l'AnaConDa® permet désormais l'utilisation des halogénés et notamment du sévoflurane en réanimation pour la sédation. Une étude comparant la sédation en réanimation avec l'AnaConDa® et

avec du midazolam montre qu'il n'y a pas de différences de coût et que l'utilisation de l'AnaConDa® est moins onéreuse et plus efficace lorsqu'il existe des difficultés de sédation pour certains patients [34]. L'AnaConDa® allie les avantages du haut débit de gaz frais et d'une faible consommation d'anesthésiques volatiles. En utilisant des débits de gaz frais importants, il est possible de faire varier rapidement la fraction expirée d'halogéné. Des auteurs ne tiennent pas compte du débit de gaz frais dans leur modèle pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa® [31]. Mais le débit de gaz frais a une influence sur la pharmacocinétique des halogénés. Dans une étude sur banc patients, l'AnaConDa® permet de réduire la consommation d'halogénés lors de l'utilisation en circuit fermé (débit de gaz frais à 1 l/min) [28]. La diminution du débit de gaz frais chez un même patient à débit de sévoflurane constant entraîne une augmentation du niveau de pic de fraction expirée de sévoflurane. Dans la première partie de l'étude sur banc machine, les courbes obtenues montrent qu'à fort débit de gaz frais, la concentration expirée de sévoflurane est plus faible et la clairance du sévoflurane est plus importante.

Dans notre étude sur patients, notre échantillon de patients était trop faible pour mettre en évidence une corrélation entre le débit de gaz frais et le niveau du pic de la fraction expirée de sévoflurane. La variabilité interindividuelle entre les groupes de débit de gaz frais était grande. Le faible effectif de patients inclus peut expliquer le manque de résultat significatif. Cependant, on retrouve la relation inversement proportionnelle entre la demi-vie d'élimination du sévoflurane et le débit gaz frais. Le filtre de charbon actif semble agir comme une membrane semi-perméable entre le compartiment patient et le compartiment respirateur. On pourrait comparer la membrane de l'AnaConDa® à une membrane de dialyse rénale. L'élimination du sévoflurane se fait du compartiment le plus concentré (compartiment respirateur) vers le compartiment le moins concentré (compartiment patient). Lorsque le débit de gaz frais est augmenté, les molécules de sévoflurane du côté respirateur sont diluées dans un volume plus important donc la concentration du sévoflurane côté respirateur diminue. Le gradient entre les deux compartiments augmente ce qui engendre une augmentation de l'élimination du sévoflurane. Dans une étude déjà citée, le ratio C_{loss}/C_{pat} augmente lorsque la concentration de sévoflurane est $>$ à 1%. Les concentrations de sévoflurane utilisées en pratique clinique varient de 1 à 4%. Le respirateur utilisé dans cette étude est un respirateur de réanimation donc à circuit ouvert. Lorsque les concentrations en sévoflurane sont $>$ à 1%, l'élimination

augmente de façon proportionnelle à la ventilation minute. La variation de la ventilation minute sur un respirateur de réanimation à circuit ouvert peut correspondre à la variation de la ventilation minute et du débit de gaz frais sur un respirateur d'anesthésie. Cette étude montre donc une augmentation de la clairance du sévoflurane avec une augmentation de la ventilation minute donc du lavage du circuit correspondant au débit de gaz frais sur un respirateur d'anesthésie.

Certaines limites de notre étude peuvent être discutées. Les données recueillies (niveau des pics de $F_e\text{-Sev}$ et de $F_i\text{-Sev}$) provenaient de l'analyseur de gaz qui ne délivrait des valeurs qu'à une décimale. Elles peuvent donc manquer de précision. La variabilité inter et intra-individuelle peut expliquer que l'effectif de patients dans cette étude soit trop faible pour mettre en évidence que le débit de gaz frais influence la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®.

5. Conclusion

La méthodologie de notre étude ne permet pas de conclure formellement sur l'effet de la ventilation minute sur le pic de Fe-Sev, le délai d'obtention du pic de Fe-Sev et sur la demi-vie d'élimination du sévoflurane lorsque celui-ci est administré via l'AnaConDa®. Mais nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature. La ventilation minute peut être considérée comme une covariable du modèle pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®.

Même si les tests statistiques réalisés sur le lien entre le débit de gaz frais et la demi-vie d'élimination du sévoflurane ne sont pas significatifs, la droite de régression linéaire tend à montrer une relation inversement proportionnelle entre ces 2 facteurs. La clairance du sévoflurane tend à être plus importante lorsque le débit de gaz frais est plus important. Cependant, nos résultats associés à ceux de la littérature permettent de montrer que le débit de gaz frais interfère dans la pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®.

Lors de l'élaboration finale du modèle pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®, il faudra tenir compte du débit de gaz frais et probablement de la ventilation minute comme covariables.

6. Références

1. Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades JM, Auboyer C, et al. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94: 1212-6.
2. Lockhart SH, Cohen Y, Yasuda N, Freire B, Taheri S, Litt L, et al. Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane, and halothane from rabbit brain: an in vivo NMR study. *Anesthesiology* 1991; 74: 575-80.
3. Wissing H, Kuhn I, Rietbrock S, Fuhr U. Pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 2000; 84: 443-9.
4. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, 2nd, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991; 72: 316-24.
5. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, 2nd, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 489-98.
6. Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2005; 33: 585-90.
7. Tempia A, Olivei MC, Calza E, Lambert H, Scotti L, Orlando 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.
8. 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.
9. Thomson H, Harper NJ, Parkes A. Use of the AnaConDa anaesthetic delivery system to treat life-threatening asthma. *Anaesthesia* 2007; 62: 295-6.
10. Eger EI. Desflurane animal and human pharmacology :aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesth Analg* 1992; 75: S3-S9.

11. Rodgers RC, Hill GE. Equations for vapour pressure versus temperature: derivation and use of the Antoine equation on a hand-held programmable calculator. *Br J Anaesth* 1978; 50: 415-24.
12. Andrews JJ, Johnston RV, Jr. The new Tec6 desflurane vaporizer. *Anesth Analg* 1993; 76: 1338-41.
13. Lienhart A, Deriaz H. *Pharmacocinétique de l'anesthésie par inhalation*. Paris: Elsevier 1987: 15-44.
14. Munson ES, Eger EI, DL B. Effects of changes in cardiac output and distribution on the rate of cerebral anesthetic equilibration. Calculations using a mathematical model. *Anesthesiology* 1968; 29: 533-37.
15. Rohm KD, Mengistu A, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN. Renal integrity in sevoflurane sedation in the intensive care unit with the anesthetic-conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation. *Anesth Analg* 2009; 108: 1848-54.
16. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 1256-63.
17. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991; 67: 41-8.
18. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82.
19. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502-16.
20. Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 1194-204.
21. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
22. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33.
23. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000; 92: 727-38.

24. Vuyk J, 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.
25. Pajot S. Elaboration d'un modèle pharmacocinétique pour l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration au sévoflurane : étude des covariables liées à la ventilation sur banc machine. Thèse médecine, Nantes, 2007, 56 pages.
26. Frei FJ, Zbinden AM, Thomson DA, Rieder HU. Is the end-tidal partial pressure of isoflurane a good predictor of its arterial partial pressure? *Br J Anaesth* 1991; 66: 331-9.
27. Stureson LW, Johansson A, Bodelsson M, Malmkvist G. Wash-in kinetics for sevoflurane using a disposable delivery system (AnaConDa) in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2009; 102: 470-6.
28. Berton J, Sargentini C, Nguyen JL, Belii A, Beydon L. AnaConDa reflection filter: bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 2007; 104: 130-4.
29. Schauvliege S, Bouchez S, Devisscher L, Reyns T, De Boever S, Gasthuys F. Influence of two different ventilation modes on the function of an anaesthetic conserving device in sevoflurane anaesthetized piglets. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36: 230-8.
30. Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Rohm K, Laubenthal H, Sirtl C. Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device--a bench study with isoflurane and sevoflurane. *J Clin Monit Comput* 2009; 23: 11-9.
31. Enlund M, Kietzmann D, Bouillon T, Zuchner K, Meineke I. Population pharmacokinetics of sevoflurane in conjunction with the AnaConDa: toward target-controlled infusion of volatiles into the breathing system. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 553-60.
32. Enlund M, Wiklund L, Lambert H. A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 2001; 56: 429-32.
33. 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.
34. L'Her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier JM, Lefevre M, et al. Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. *Respir Care* 2008; 53: 1295-303.

NOM : WASMER PRENOM : Florence

Titre de Thèse :

Elaboration d'un modèle pharmacocinétique pour l'anesthésie par inhalation à objectif de concentration au sévoflurane : étude clinique de covariables

RESUME

L'AnaConDa® est un dispositif récent permettant l'administration de deux des agents halogénés (le sévoflurane ou l'isoflurane) par l'intermédiaire d'un pousse seringue électrique contenant l'agent sous forme liquide. Il permet d'utiliser les agents halogénés sans évaporateur spécifique. Son utilisation pourrait inclure de nouvelles covariables liées à la ventilation et au dispositif dans le modèle pharmacocinétique du sévoflurane. Des mesures ont été effectuées sur 17 patients recevant une perfusion de sévoflurane à 15 ml/h. Une relation inversement proportionnelle existait entre la ventilation minute et le pic de la fraction expirée de sévoflurane. La relation entre la demi-vie du sévoflurane et le débit de gaz frais tendait à être inversement proportionnelle mais n'était pas significative. Le filtre de l'AnaConDa® pourrait agir comme une membrane de dialyse rénale. Le faible effectif de patients associé à une forte variabilité inter et intra-individuelle explique probablement le manque de résultat significatif. Lors de l'élaboration finale du modèle pharmacocinétique du sévoflurane administré via l'AnaConDa®, il faudra tenir compte du débit de gaz frais et probablement de la ventilation minute.

MOTS-CLES

AnaConDa®, débit de gaz frais, ventilation minute, covariable, pharmacocinétique.