

# Anesthésie inhalatoire à objectif de concentration

Marc BEAUSSIER

Département d'Anesthésie-Réanimation. Hôpital St-Antoine. Paris.

Depuis la mise à disposition des évaporateurs modernes et la généralisation des analyseurs de gaz, l'anesthésie inhalatoire s'effectue toujours par objectif de concentration. L'objectif de concentration est fixé sur l'évaporateur et l'anesthésiste a les moyens de confirmer la concentration cible par le monitoring continu de la fraction alvéolaire. Toutes les recherches sur l'anesthésie intraveineuse par objectif de concentration (AIVOC) ont pour but ultime de se rapprocher du "modèle inhalatoire", mais il faut reconnaître que pour l'instant, le chemin à parcourir reste encore long [1]. Il n'en reste pas moins que quelques questions restent en suspens concernant la signification clinique des concentrations cibles en agents halogénés ou encore la façon la plus adaptée de moduler cette concentration.

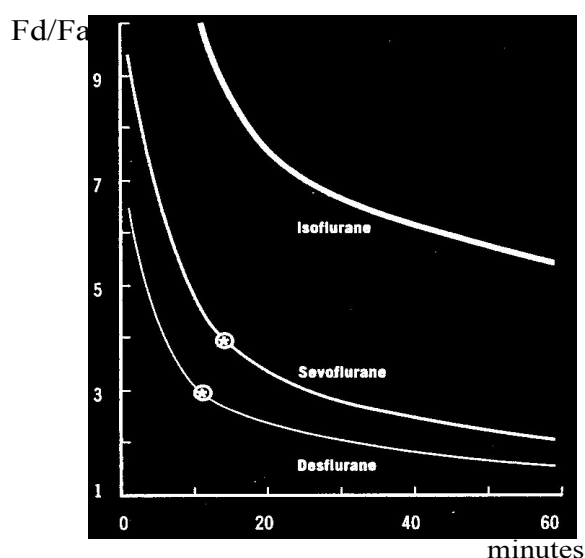
## *De la concentration délivrée à la concentration alvéolaire*

L'une des problématiques de l'administration par objectif de concentration est de savoir si la concentration souhaitée par le praticien et qu'il affiche sur l'évaporateur, correspond bien à celle qui sera effectivement délivrée au patient.

La concentration affichée sur l'évaporateur ( $F_d$ ), et qui est dirigée vers le ventilateur, est diluée dans l'espace mort du circuit et va varier, avant d'entrer dans le poumon, selon deux paramètres principaux : la ventilation du patient et le débit de gaz frais (DGF) [2]. Plus le DGF est bas et plus grande est la ventilation alvéolaire, plus la concentration dans le circuit est longue à s'équilibrer. Même après une phase d'équilibration initiale, il existe toujours un décalage entre  $F_d$  et la Fraction inspirée ( $F_i$ ) qui pénètre le poumon du patient. Dans un circuit ouvert (à haut DGF), ce décalage est dû à la fuite et reste minime. Dans un circuit fermé, il est dû à la dilution par les gaz expirés et réinhalés.

L'étape suivante est la pénétration de l'agent anesthésique dans le poumon et la circulation du patient. Le rapport entre la fraction inspirée et la fraction alvéolaire ( $F_i/F_{alv}$ ) dépend d'une part des caractéristiques physicochimiques des gaz (solubilité dans le sang) et d'autre part des caractéristiques respiratoires (ventilation et volume pulmonaire) et circulatoires (débit cardiaque) du patient. La faible solubilité dans le sang favorise la rapidité de l'équilibre  $F_i/F_{alv}$ . Ainsi, en situation hémodynamique et ventilatoire stable, c'est principalement le DGF et la solubilité de l'agent qui vont conditionner le rapport  $F_d/F_{alv}$ . Par analogie avec l'AIVOC, le rapport  $F_d/F_{alv}$  peut être assimilé à la différence entre la concentration cible affichée sur la pompe de perfusion et la concentration réelle. Un ratio  $F_d/F_{alv}$  proche de 1 définit un contrôle optimal de la concentration délivrée. L'isoflurane, dont la solubilité dans le sang est supérieure à celle du desflurane et du sévoflurane, a un ratio  $F_d/F_{alv}$  plus élevé, et cette différence est d'autant plus importante que le DGF est bas [3].

**Figure 1 : Rapport  $F_d/F_{alv}$  selon la durée d'anesthésie. Concentration de desflurane, isoflurane et sévoflurane qui doivent être affichées sur l'évaporateur ( $F_d$ ) pour maintenir constant la  $F_{alv}$  avec un débit de gaz frais de 0,2 l/min. D'après [4].**



En très bas DGF (200 ml/min), le rapport  $F_d/F_{alv}$  pour obtenir et maintenir une  $F_{alv}$  dans des valeurs utilisées en clinique doit être de 6 pour le desflurane, 9 pour le sévoflurane et 20 pour l'isoflurane [4], (figure 1), ce qui excède la valeur maximale autorisée par les évaporateurs. Cette différence diminue avec la durée d'exposition du fait de l'équilibration progressive des concentrations. A un débit de gaz frais de

2 l/min, 30 min après le début de l'administration de l'agent halogéné, Fd/Falv est de 1,18 pour le desflurane, 1,26 pour le sévoflurane et seulement 1,75 pour l'isoflurane. Compte-tenu de la très faible solubilité du desflurane, au bout de 10 min d'anesthésie, passée la période de transfert qui caractérise le début de l'administration, les variations de DGF modifient peu le rapport Fd/Falv [4]. Ainsi, mis à part pour les agents les moins solubles, il est difficile de connaître précisément la Falv en fonction de la Fd sans analyseur de gaz. Depuis l'avènement des analyseurs de gaz, il est possible de monitorer en continu la concentration réellement administrée.

Avec l'AIVOC, la concentration réellement délivrée ne peut être monitorée et reste une estimation souvent assez éloignée de la valeur réelle [1]. Les raisons sont plus d'ordre biologiques que technologiques. Une des limites de l'AIVOC est qu'il est difficile de modéliser l'élimination et l'accumulation des produits au cours du temps et par conséquent de prédire précisément le délai de réveil après arrêt de l'administration, surtout chez les sujets ayant des modifications importantes des fonctions métaboliques ou des espaces de diffusion (obèses, âgés...). L'élimination des agents halogénés se fait par voie pulmonaire et le métabolisme (extrêmement faible) n'intervient pas dans la durée d'action pour les agents les plus récents. Pour le desflurane, il a été montré une indépendance entre le délai de réveil après arrêt de l'administration et la durée de l'anesthésie, témoignant de l'absence d'accumulation de cet agent [5]. Cette indépendance des paramètres pharmacodynamiques à l'égard des mécanismes d'élimination et d'accumulation font de l'anesthésie inhalatoire avec les nouveaux agents halogénés une technique plus fiable sur le plan cinétique que l'administration de propofol en AIVOC [6].

### *Concentration alvéolaire et concentration cérébrale*

L'anesthésie inhalatoire offre la possibilité d'un monitoring continu de la fraction alvéolaire. Si on admet que la concentration du sang capillaire est en équilibre avec l'alvéole et que la concentration dans le sang artériel est très proche de celle du sang capillaire lorsque l'admission veineuse est faible, on voit que l'équilibre est assez rapidement atteint entre l'alvéole et le compartiment des tissus richement vascularisés [2]. En effet, la constante de temps des tissus richement

vascularisés (cerveau et cœur en particulier) est de l'ordre de quelques minutes. Cette construction théorique a été validée *in vivo* chez l'animal par la mesure des concentrations cérébrales en halogénés par RMN au fluor marqué [7]. Ainsi, à part les premières minutes qui suivent le début ou l'arrêt de l'administration, la Falv est un témoin très fiable de la concentration cérébrale en agents halogénés avec un rapport proche de 1 pour le desflurane en phase d'entretien. Cette caractéristique est une distinction supplémentaire avec l'AIVOC où les lois du transfert la concentration plasmatique et le site effecteur sont plus difficiles à modéliser [1].

### *Quelle est la concentration cible ?*

La concentration alvéolaire est un témoin de la concentration cérébrale. La signification clinique de cette mesure est parfaitement établie par la notion de CAM (concentration alvéolaire minimale) [8]. La CAM correspond à la Falv pour laquelle 50% des patients bougent en réponse à une incision chirurgicale. La relation pharmacodynamique n'est pas linéaire. La concentration pour laquelle 95% des sujets ne bougent pas excède d'environ 20% la CAM et il faut au moins 1,5 CAM pour espérer que la quasi-totalité des patients reste immobile. Inversement, pratiquement tous les patients bougent à 0,8 CAM. La CAM fait donc référence à une mesure d'immobilité. On sait maintenant que le site d'action des agents halogénés qui détermine l'immobilité est principalement au niveau spinal [9]. Ainsi, la section cervicale de la moelle épinière modifie peu la CAM et l'administration cérébrale sélective augmente la CAM de l'isoflurane à 3% et celle de l'halothane à 3,4% [10]. La perte de conscience et l'amnésie sont par contre des effets purement supraspinaux et il existe une relation clairement établie entre la CAM et la concentration nécessaire pour provoquer la perte de conscience (CAM éveillée ou "MAC awake" des anglosaxons). Bien que ces deux valeurs fassent référence à des effets cliniques très distincts, la CAM éveillée est d'environ un tiers de la CAM pour tous les halogénés (sauf l'halothane) et ne varie pas avec l'âge [11]. Par extrapolation, cette concentration peut être calculée pour le propofol en assimilant la dose-efficace 50% (DE50) à la CAM [12]. La concentration qui aboutit à la perte de conscience avec le propofol est inférieure au 1/5<sup>ème</sup> de la DE50. Ainsi, pour une profondeur d'anesthésie comparable et en admettant une cinétique de décroissance

similaire, il est normal d'observer un réveil plus long après arrêt de l'administration du propofol que des agents halogénés. Cependant, des données récentes montrent que la solubilité des agents halogénés n'est pas uniforme au sein du tissu cérébral et que des phénomènes de redistribution entre les substances blanches et grises pourraient expliquer que la CAM éveillée soit plus basse au réveil de l'anesthésie qu'à l'induction [13].

Ayant à disposition des moniteurs de profondeur d'anesthésie (BIS et PEA), il est tentant de vouloir asservir l'administration des agents d'anesthésie aux répercussions cérébrales mesurées par ces instruments. De nombreux travaux montrent que le rapport entre BIS et CAM des agents halogénés diffère entre les agents et entre différentes concentrations pour un même agent [14]. Il est actuellement difficile de savoir ce qu'apporte l'adaptation de la Falv sur le chiffre du BIS. Pour certains, l'usage du BIS durant une anesthésie inhalatoire permet de réduire les concentrations délivrées et d'améliorer ainsi la vitesse et la qualité du réveil [15, 16]. Pour d'autres, les valeurs de CAM suffisent à guider la profondeur d'anesthésie et le BIS ou les PEA n'apportent rien de plus dans ce contexte [17].

#### *Variations de concentrations au cours de l'acte chirurgical*

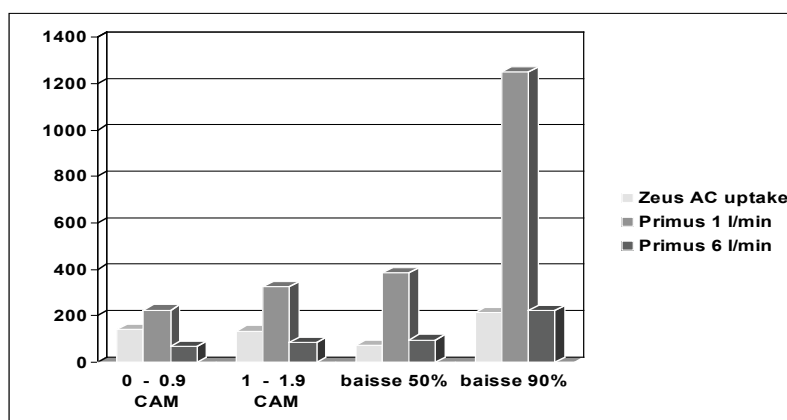
Une autre question sur l'administration par objectif de concentration concerne son intérêt éventuel pour l'adaptation rapide de la profondeur d'anesthésie.

Du fait de l'inertie du système, le contrôle précis de la concentration cible est difficile à obtenir en circuit fermé, et ce d'autant que l'agent utilisé est plus soluble [4]. Comme nous l'avons décrit précédemment, du fait de leur plus faible solubilité, le desflurane et le sévoflurane permettent un contrôle plus fiable et plus rapide de la concentration alvéolaire que l'isoflurane. En restant en bas DGF (1 l/min) et en modulant la concentration délivrée par l'évaporateur selon les variations hémodynamiques, le desflurane permet une meilleure stabilité hémodynamique que l'isoflurane en hypotension contrôlée modérée au cours de la chirurgie du rachis [18]. La différence entre ces deux agents pour le contrôle des poussées hypertensives en réponse à l'incision chirurgicale est encore plus importante en circuit ouvert [19].

Par analogie avec l'administration des agents intraveineux a été développé le concept de "bolus inhalatoire". L'administration d'un "bolus inhalatoire" pour

approfondir rapidement la concentration anesthésique consiste à augmenter la Fd et conjointement le DGF. Sur une anesthésie associant sévoflurane (Falv = 1% à DGF = 2 l/min) et rémifentanyl, un "bolus" de sévoflurane (Fd = 8% avec un DGF = 6 l/min) pour contrôler une poussée hypertensive est efficace dans 95% des cas avec un délai moyen de 2,8 min [20]. Chez des patients obèses, lorsque le chiffre de BIS passe au-dessus de 55, l'ouverture du circuit à 4 l/min de DGF pendant 30 sec avec une Fd à 8% pour le sévoflurane et à 16% pour le desflurane permet un approfondissement rapide de l'anesthésie [21]. Cette technique du "bolus inhalatoire" présente toutefois certains inconvénients. Elle expose au risque de surdosage avec hypotension artérielle secondaire. De plus, elle oblige à l'ouverture du circuit, ce qui augmente la consommation d'agents, refroidit et assèche les gaz inhalés et entraîne une pollution environnementale. Pour pallier à ces problèmes, une des solutions consiste à injecter l'agent halogéné directement dans le circuit du ventilateur, et non plus par un vaporisateur branché sur un circuit parallèle. Ceci revient donc à découpler la Fi et le DGF. Un nouveau ventilateur d'anesthésie (Zeus<sup>®</sup> – Dräger Medical) offre cette possibilité (en plus d'un mode conventionnel) en reprenant, après adaptation et modernisation, le concept de l'injection des agents halogénés directement dans le circuit inspiratoire, développé initialement pour l'appareil Physioflex<sup>®</sup>. En mode AC (pour auto-control), le gaz vecteur, saturé en agent halogéné est injecté directement dans le circuit [22]. De nombreux analyseurs permettent de contrôler précisément les concentrations délivrées à toutes les étapes. L'utilisateur a la possibilité de régler la Falv désirée et de choisir un DGF constant (mode AC constant flow), ou de laisser la machine optimiser le DGF pour obtenir un circuit fermé optimal (mode AC uptake). Dans ces conditions, l'adaptation de la Falv est très rapide, même avec un DGF très bas (figure 2). En mode "AC uptake" le délai moyen pour passer de 1 à 1,9 CAM de desflurane est de 135 sec alors qu'avec un mode d'administration conventionnel, il est de 327 sec en 1 l/min de DGF et de 84 sec en 6 l/min de DGF. Lors de l'arrêt de l'administration, le ventilateur adapte un DGF pour rincer le circuit le plus vite possible. Le délai moyen pour une réduction de 50% de la Falv après arrêt de l'administration est de 71 sec en mode AC uptake contre 381 sec et 95 sec avec un mode d'administration conventionnel respectivement à 1 l/min ou 6 l/min de DGF.

**Figure 2 : Délais (en sec) pour faire varier la Falv de 0 à 0,9 puis de 1 à 1,9 CAM ainsi que pour avoir une Falv réduite de 50% et de 90% après arrêt de l'administration avec le système d'injection (respirateur Zeus® – Dräger Medical) ou avec la vaporisation conventionnelle des gaz halogénés (respirateur Primus® – Dräger Medical) en 1 l/min ou 6 l/min de débit de gaz frais. D'après [22].**



La consommation en agents halogénés est environ 10 fois moindre entre le mode AC uptake et l'administration conventionnelle à 6 l/min de DGF, et 2 fois moindre si un DGF de 1 l/min est utilisé [22]. La possibilité pour le praticien de régler directement la Falv désirée a fait parler, à tort, d'administration à objectif de concentration, alors que les avancées d'une telle machine sont principalement d'ordre cinétiques et économiques.

### *Conclusion*

L'anesthésie inhalatoire s'effectue toujours par objectif de concentration. Le sujet est réactualisé par la mise à disposition d'un nouveau ventilateur d'anesthésie délivrant les agents halogénés par une injection directe dans le circuit et permettant ainsi une adaptation rapide de la concentration inspirée à la concentration demandée. Il s'agit donc plus d'une avancée cinétique que d'un nouveau mode de contrôle de la concentration délivrée.

L'anesthésie inhalatoire permet, par la Falv, d'avoir une mesure de la concentration réellement délivrée. La compréhension des principes de la cinétique des halogénés permet, en jouant sur le débit de gaz frais et la concentration délivrée par l'évaporateur, d'adapter la concentration alvéolaire. Pour les nouveaux agents halogénés, dont la solubilité est faible, la Falv est proche de la Fd même en circuit à bas DGF. La signification clinique de la Falv est donnée par rapport à la valeur de la

CAM, que ce soit pour l'immobilité ou pour les effets cérébraux. Ainsi, avec l'anesthésie inhalatoire, le praticien dispose d'une technique permettant la mesure en continue de la concentration cible et une évaluation précise de la concentration au site effecteur. Cette modalité d'administration est unique dans le domaine de la pharmacologie et confère à l'anesthésie inhalatoire son intérêt en terme de sécurité et de fiabilité.

### *Références bibliographiques*

- 1 Egan T. Target-controlled drug delivery. Progress toward an intravenous "vaporizer" and automated anesthetic administration. *Anesthesiology* 2003; 99: 1214-9
- 2 Lienhart A and Deriaz H. Pharmacocinétique de l'anesthésie par inhalation. In: SFAR, eds. *Conférence d'actualisation* . Paris: Elsevier; 1987. p 15-44
- 3 Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80: 906-22
- 4 Eger II E, Eisenkraft J and Weiskopf R. Vaporization & delivery of potent inhaled anesthetics. In: Eger II E, Eisenkraft J and Weiskopf R eds. *The pharmacology of inhaled anesthetics* . Sponsored by the Danmiller Memorial Educational Foundation, Educational Grant from Baxter Healthcare Corporation.; 2003. p 205-25
- 5 Bailey J. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1997; 85: 681-6
- 6 Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse J and Desmonts J. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective randomized study. *Anesth Analg* 2000; 91: 714-9
- 7 Lockhart S, 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
- 8 Eger II E, Eisenkraft J and Weiskopf R. MAC. In: Eger II E, Eisenkraft J and Weiskopf R eds. *The pharmacology of inhaled anesthetics* . Sponsored by the Danmiller Memorial Educational Foundation, Educational Grant from Baxter Healthcare Corporation.; 2003. p 21-32

- 9 Campagna J, Miller K and Forman S. Mechanism of actions of inhaled anesthetics. *New Eng J Med* 2003; 348: 2110-24
- 10 Sonner J, Antagnini J, Dutton R, Flood P, Gray A, Harris R, et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003; 97: 718-40
- 11 Eger II E. Age, minimum alveolar anesthetic concentration and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001; 93: 947-53
- 12 Chortkoff B, Eger II E, Crankshaw D, Gonsowski C, Dutton R and Ionescu P. Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. *Anesth Analg* 1995; 81: 737-43
- 13 Neumann M, Eger II E and Weikopf R. Solubility of volatile anesthetics in bovine white matter, cortical gray matter, thalamus, and hypothalamic area. *Anesth Analg* 2005; 100: 1003-6
- 14 Schwab H, Seeberger M, Eger II E, Kindler C and Filipovic M. Sevoflurane decreases bispectral index values more than does halothane at equal MAC multiples. *Anesth Analg* 2004; 99: 1723-27
- 15 Song D, Joshi G and White P. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *87* 1997; 87: 842-8
- 16 White P, Ma H, Tang J, Wender R, Sloninsky A and Kariger R. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting ? *Anesthesiology* 2004; 100: 811-7
- 17 Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt G, Grzesiak A, et al. Bispectral index and A-line index as a guidance for desflurane-remifentanil anaesthesia compared with a standard practice group : a multicentre study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 63-9
- 18 Beaussier M, Paugam C, Deriaz H, Mestari M, Chandon M, Sautet A, et al. Haemodynamic stability during moderate hypotensive anaesthesia for spinal surgery. A comparison between desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1154-9
- 19 Avramov M, Griffin J and White P. The effect of fresh gas flow and anesthetic technique on the ability to control acute hemodynamic responses during surgery. *Anesth Analg* 1998; 87: 666-70

- 20 Matute E, Alsina E, Roses R, Blanc G, Pérez-Hernandez C and Gilsanz F. An inhalational bolus of sevoflurane versus an intravenous bolus of remifentanyl for controlling hemodynamic responses to surgical stress during major surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Analg* 2002; 94: 1217-22
- 21 De Baerdemaeker L, Struys M, Jacobs S, Den Blauwen N, Bossuyt G, Pattyn P, et al. Optimization of desflurane administration in morbidly obese patients: a comparison with sevoflurane using an "inhalational bolus" technique. *Br J Anaesth* 2003; 91: 638-50
- 22 Struys M, Kalmar A, De Baerdemaeker L, Mortier E, Rolly G, Manigel J, et al. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Br J Anaesth* 2005; 94: 306-17