

SIVOC en anesthésie-réanimation

François Sztark

Département d'Anesthésie-Réanimation I, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex.

De nombreuses procédures chirurgicales sont désormais réalisées de façon beaucoup moins invasive sous anesthésie locale ou locorégionale. Le plus souvent, une sédation est associée en peropératoire pour le confort du patient et pour faciliter éventuellement l'acte chirurgical. L'objectif de cette sédation est d'obtenir un patient calme, moins anxieux, plus coopérant, qui peut éventuellement sommeiller tout en restant toujours facilement éveillable. En effet, les quelques inconvénients liés aux techniques d'anesthésie locorégionale peuvent justifier le recours à des agents hypnotiques ou analgésiques en peropératoire. C'est le cas par exemple de la douleur liée à la réalisation de l'anesthésie locale (en particulier lorsque de nombreux sites d'injection sont nécessaires), de l'inconfort de la position sur la table chirurgicale, de la douleur ou l'inconfort provoquée par les tractions sur des tissus non anesthésiés. Enfin, le fait de se retrouver éveillé pendant l'acte chirurgical peut être très anxiogène pour certains patients. En revanche, la sédation ne doit pas être utilisée dans l'espoir, en général vain, de pallier à l'échec partiel ou total d'une anesthésie locorégionale.

Nous décrirons ici les nouvelles modalités d'administration des agents anesthésiques pour la sédation peropératoire ; les applications potentielles en sédation postopératoire ou en réanimation seront détaillées lors de la conférence.

1. Sédation peropératoire ou *Monitored Anesthesia Care*

Le terme sédation peut prêter à confusion. On distinguait jusqu'à présent, de façon arbitraire, la sédation consciente où malgré la baisse du niveau de vigilance, le patient garde l'efficacité de ses réflexes protecteurs, le contrôle des voies aériennes, et la possibilité de répondre de façon adaptée à toutes stimulations et la sédation profonde qui entraîne la perte de la conscience et compromet la liberté des voies aériennes. En fait, il existe un continuum entre sédation légère et sédation trop profonde, voire anesthésie générale selon les concentrations plasmatiques des agents administrés (1).

Les risques et les inconvénients de la sédation en période peropératoire doivent être connus ; la crainte majeure est la survenue d'une dépression respiratoire et d'une hypoxémie.

Deux travaux récents sur des volontaires ont montré que le propofol à des concentrations inférieures à $1 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ diminuait significativement la réponse ventilatoire à l'hypoxie et modifiait les fonctions pharyngées (2, 3). La sédation réalisée au cours d'un acte médicochirurgical doit obéir aux mêmes règles, en terme de surveillance et de sécurité, que l'anesthésie générale. Elle doit être pratiquée sous la responsabilité d'un médecin anesthésiste dans le cadre d'une structure et d'une organisation répondant aux exigences de la pratique de l'anesthésie (consultation préanesthésique, surveillance postinterventionnelle...).

En peropératoire, la surveillance du patient repose, en particulier, sur l'oxymétrie de pouls et l'évaluation régulière du niveau de sédation à l'aide d'un simple score à quatre items ou mieux de l'*Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) scale*, côté de 5 (éveillé) à 1 (endormi) en fonction de la réponse du patient, l'expression verbale, le faciès et l'ouverture des yeux (tableau I) (4). L'apport de l'index bispectral dans ce contexte reste encore à préciser, compte tenu d'une variabilité importante de la réponse lors d'une sédation consciente (5).

Tableau I. *Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) scale* (4)

Réactivité	Expression verbale	Expression du visage	Yeux	Score
Réponse aisée à l'appel du nom	Normale	Normale	Yeux ouverts, regard clair	5 (éveillé)
Réponse lente à l'appel du nom	Moyennement ralentie	Moyennement détendue	Léger ptosis ou regard vitreux	4
Réponse à l'appel du nom à haute voix et/ou de façon répétée	Mauvaise articulation ou expression très lente	Très détendue avec mâchoire relâchée	Ptosis marqué (plus de la moitié de l'œil) et regard vitreux	3
Réponse uniquement après stimulation tactile	Quelques mots reconnaissables	-	-	2
Aucune réponse	-	-	-	1 (endormi)

2. Quels agents pour la sédation

De très nombreux agents sédatifs ou analgésiques ont été proposés pour la sédation peropératoire. Parmi les benzodiazépines, le midazolam et le diazépam ont été comparés. Même si la récupération psychocognitive n'est pas plus rapide avec le midazolam lors d'un bolus unique, ce dernier est préféré au diazépam car il procure une amnésie, une sédation et

une anxiolyse plus constantes (6). Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du propofol en font l'agent de choix : la sédation induite par le propofol apparaît plus constante et de meilleure qualité (expression des patients) que celle obtenue avec le midazolam, et surtout la récupération des fonctions supérieures après l'administration de propofol est toujours plus rapide (7). L'utilisation du flumazémil, après sédation avec du midazolam, permet une récupération initiale aussi rapide qu'avec le propofol. Cependant, les effets bénéfiques du flumazémil ne sont apparents qu'au cours des 60 à 90 premières minutes, car sa demi-vie est plus courte que celle du midazolam (8). De même, avec des techniques d'autoadministration, le propofol permet d'obtenir plus rapidement que le midazolam le niveau de sédation désiré ; les demandes non satisfaites, lors des périodes réfractaires, sont plus nombreuses avec le midazolam et la récupération psychomotrice et cognitive est plus rapide avec le propofol (9, 10).

Les morphiniques peuvent être aussi utilisés, seuls ou en association avec un hypnotique, au cours d'une sédation peropératoire. Les molécules comme l'alfentanil ou le rémifentanil, avec un court délai d'action et une élimination rapide, sont alors les agents de choix. L'effet pharmacologique principal des morphiniques est une action antalgique, leur propriété sédative correspond en fait à un effet secondaire ; de plus, ces molécules n'ont pas d'effet anxiolytique, ni amnésiant. Cependant, plusieurs études ont montré que ces agents, même utilisés seuls, pouvaient assurer des conditions peropératoires satisfaisantes. Le rémifentanil a été comparé au propofol, en administration traditionnelle. Les résultats ne montrent pas de différence significative en termes de confort ou de niveau de satisfaction des patients ; en revanche, le risque de dépression respiratoire est plus important avec le rémifentanil (11-13). De même, l'utilisation d'alfentanil est toujours associée à un risque plus élevé de dépression respiratoire et de nausées ou vomissements (14). La place des morphiniques, au cours d'un acte sous ALR n'apparaît pas encore clairement définie et ils devraient plutôt être utilisés, seuls ou en complément d'un hypnotique, quand il existe une réelle composante douloureuse.

3. Apport de l'AIVOC en sédation

Cet état de sédation plus ou moins consciente est en fait relativement difficile à atteindre et à maintenir constant tout au long d'une intervention. La fenêtre thérapeutique des

agents pharmacologiques utilisés est plus étroite dans le cadre de la sédation que pour l'anesthésie générale et la variabilité interindividuelle est assez importante. Ainsi, lors de l'administration de bolus répétés d'un agent anesthésique pour une sédation, il existe toujours un risque potentiel de surdosage et de dépression respiratoire. Ceci a motivé le développement des techniques de sédation contrôlée par le patient (SCP) reposant sur le même principe que l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) pour la douleur postopératoire (15). De même, l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) est potentiellement très intéressante dans le cadre de la sédation. Au cours d'une sédation à objectif de concentration (SIVOC), le dispositif utilisé détermine, en fonction d'un modèle pharmacocinétique, la vitesse de perfusion pour atteindre et maintenir constante une concentration cible. Plusieurs études ont déjà évalué la SIVOC avec le propofol (tableau II). Les concentrations cibles pour maintenir un niveau de sédation entre 4 et 3 sur l'échelle OAA/S sont comprises en général entre 0,8 et 2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. En pratique, la concentration cible initiale de propofol peut être de 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (moins chez le sujet âgé), elle est modifiée par paliers de $\pm 0,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ toutes les 5 minutes environ suivant le niveau de sédation.

Le propofol en SIVOC peut être administré à l'aide du Diprifusor[®] qui était jusqu'à présent le seul système marqué CE permettant son administration avec un objectif de concentration. Les nouveaux dispositifs permettront d'utiliser les différentes présentations du propofol et d'autres modèles pharmacocinétiques que celui de Marsh dont la seule covariable est le poids du patient (16, 17).

Tableau II. Sédation à objectif de concentration avec le propofol - Principales études

Auteur, année	Chirurgie	Principaux résultats
Skipsey et al, 1993 (18)	Chirurgie orthopédique sous ALR Essai ouvert (n = 40)	Médiane des concentrations de propofol : 0,9 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ 88% du temps passé au niveau de sédation désiré
Newson et al, 1995 (19)	Biopsies mammaires sous AL Etude randomisée bolus versus perfusions versus AIVOC (n = 63)	Concentrations cibles comprises entre 1 et 4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Résultats comparables dans les trois groupes. Plus d'interventions médicales nécessaires dans le groupe bolus
Irwin et al, 1997 (20)	Chirurgie sous AL ou ALR Essai ouvert (n = 36)	SCP avec Cci = 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ puis paliers de 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Médiane des concentrations cibles optimales 0,8-0,9 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
Oei-Lim et al, 1997 (21)	Chirurgie dentaire Essai ouvert (n = 89)	Médiane des concentrations de propofol : 2,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
Oei-Lim et al, 1998 (22)	Chirurgie dentaire Etude en cross-over SCP versus AIVOC (n = 11)	Cci = 2,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ puis paliers de 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Concentrations plasmatiques de propofol comparables (moyenne : 1,8 et 1,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ pour AIVOC et SCP) Niveau de satisfaction plus élevé avec SCP
Oei-Lim et al, 1998 (23)	Chirurgie dentaire Essai ouvert (n = 23 anxieux et 18 non anxieux)	Concentrations plasmatiques de propofol comparables : 1,6 \pm 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (anxieux) et 1,7 \pm 0,3 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (non anxieux) Surestimation des concentrations par le modèle de Gepts
Casati et al, 1999 (24)	Chirurgie orthopédique sous ALR Essai ouvert (n = 60)	Diprifulsor [®] avec Cci = 0,4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ puis paliers de 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Concentrations cibles pour score OAA/S à 4 et 3 : 1,3 \pm 0,3 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ et 1,7 \pm 0,4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivement
Janzen et al, 2000 (25)	Biopsies sous bloc fémoral. Essai ouvert (n = 30)	Diprifulsor [®] avec Cci = 0,8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ puis paliers de 0,1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Concentrations cibles (ED50) pour score OAA/S à 4 et 3 : 1,0 et 1,6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ respectivement
Murdoch et al, 2000 (26)	Volontaires sains Essai ouvert (n = 10)	SCP avec Cci = 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ puis paliers de 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Risque de sédation trop profonde Nécessité d'une surveillance médicale
Gillham et al, 2001 (27)	Endoscopie digestive. Essai ouvert (n = 16)	SCP avec Cci = 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ puis paliers de 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Concentrations cibles : 1,2 à 2,6 $\mu\text{g.mL}^{-1}$
Quinart et al, 2004 (28)	Bandelettes sous-urétrales (TVT) sous AL (n= 50)	Diprifulsor [®] avec Cci = 1 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ puis paliers de 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ Concentration au site d'action pour score OAA/S à 4 ou 3 : 1,0 \pm 0,2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ^b

SCP : sédation contrôlée par le patient. Cci : concentration cible initiale

4. Sédation contrôlée par le patient à objectif de concentration

Les techniques de SCP devraient bénéficier du développement de l'AIVOC. Au cours d'une SCP à objectif de concentration (*patient-maintained sedation*), le patient augmente, lui-même, à chaque pression sur le bouton-poussoir, la concentration cible de propofol ; le dispositif se charge ensuite de maintenir cette concentration à un niveau constant. Le prototype de Kenny a déjà été évalué avec succès (20, 26, 27). L'anesthésiste choisit une concentration cible initiale ($1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), puis le patient peut l'augmenter par paliers de $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, avec une période réfractaire de 2 min et une concentration maximale fixée à $3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Une titration à la baisse est réalisée automatiquement par l'ordinateur au bout d'un certain temps à un même palier de concentration (Fig. 1). Ce mode d'administration permet la réalisation d'une véritable autotitration.

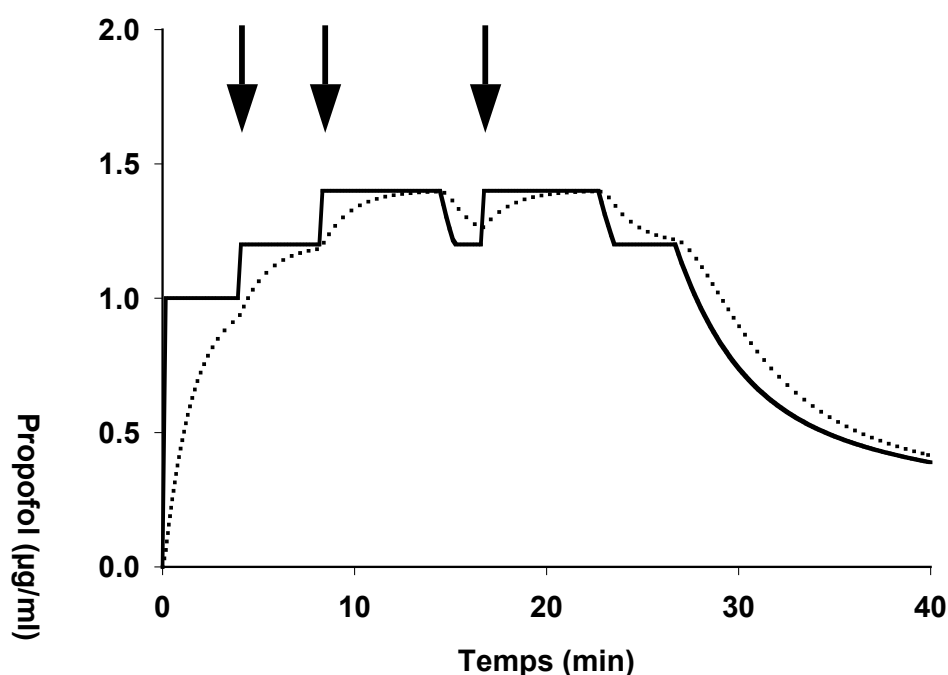


Figure 1. Evolution des concentrations plasmatiques (trait plein) et des au site d'action (trait pointillé) lors d'une sédation contrôlée par le patient à objectif de concentration avec le dispositif de Kenny (20). Les flèches indiquent les moments où le patient augmente la concentration cible.

5. Perspectives en réanimation

L'administration à objectif de concentration apparaît particulièrement intéressante en sédation où la marge thérapeutique est étroite et où la variabilité interindividuelle de la réponse aux hypnotiques est importante. La SIVOC pour des actes thérapeutiques ou diagnostiques devrait profiter du développement des nouveaux dispositifs médicaux comme la base Priméa[®] (Fresenius Vial) ou le pousse-seringue Asena PK[®] d'Alaris. Ces nouveaux dispositifs médicaux permettent aujourd'hui l'administration en mode AIVOC du propofol et des morphiniques (rémifentanyl, sufentanyl). Concernant le propofol, le praticien peut désormais choisir d'utiliser le modèle pharmacocinétique de Marsh, comme dans le Diprifusor[®], ou celui de Schnider qui tient compte de l'âge du patient (16) ; il pourra également décider de travailler en concentration cible plasmatique ou au site d'action. La SIVOC pourrait être utilisée avantageusement en réanimation pour l'administration des hypnotiques et des morphiniques. Une étude multicentrique a montré la faisabilité de cette technique avec le Diprifusor[®] (29). Même si la précision du modèle est moins bonne à faible concentration (30), l'avantage est de permettre une meilleure adaptation posologique individuelle. Dans l'avenir, de nouveaux modèles pharmacocinétiques adaptés à la perfusion prolongée de propofol et de midazolam pourraient être utilisés avec les nouveaux dispositifs d'AIVOC (31, 32).

Références

1. Sa Rego MM, Watcha MF, White PF. The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1997;85:1020-36.
2. Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema L et al. Propofol for monitored anesthesia care: implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. *Anesthesiology* 2000;92:46-54.
3. Sundman E, Witt H, Sandin R et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiology* 2001;95:1125-32.
4. Chernik DA, Gillings D, Laine H et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:244-51.

5. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001;95:1151-9.
6. Korttila K, Tarkkanen J. Comparison of diazepam and midazolam for sedation during local anaesthesia for bronchoscopy. *Br J Anaesth* 1985;57:581-6.
7. White PF, Negus JB. Sedative infusions during local and regional anesthesia: a comparison of midazolam and propofol. *J Clin Anesth* 1991;3:32-9.
8. Ghouri AF, Ruiz MA, White PF. Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation. *Anesthesiology* 1994;81:333-9.
9. Rudkin GE, Osborne GA, Finn BP et al. Intra-operative patient-controlled sedation. Comparison of patient-controlled propofol with patient-controlled midazolam. *Anaesthesia* 1992;47:376-81.
10. Ghouri AF, Taylor E, White PF. Patient-controlled drug administration during local anesthesia: a comparison of midazolam, propofol, and alfentanil. *J Clin Anesth* 1992;4:476-9.
11. Smith I, Avramov MN, White PF. A comparison of propofol and remifentanil during monitored anesthesia care. *J Clin Anesth* 1997;9:148-54.
12. Lauwers MH, Vanlersberghe C, Camu F. Comparison of remifentanil and propofol infusions for sedation during regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:64-70.
13. Lauwers M, Camu F, Breivik H et al. The safety and effectiveness of remifentanil as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg* 1999;88:134-40.
14. Avramov MN, White PF. Use of alfentanil and propofol for outpatient monitored anesthesia care: determining the optimal dosing regimen. *Anesth Analg* 1997;85:566-72.
15. Sztark F. Auto-administration par le patient d'agents anesthésiques dans le cadre de la sédation peropératoire. *Le praticien en anesthésie-réanimation* 2000;4:37-40.
16. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502-16.
17. Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000;92:727-38.
18. Skipsey IG, Colvin JR, Mackenzie N et al. Sedation with propofol during surgery under local blockade. Assessment of a target-controlled infusion system. *Anaesthesia* 1993;48:210-3.
19. Newson C, Joshi GP, Victory R et al. Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 1995;8:486-91.

20. Irwin MG, Thompson N, Kenny GN. Patient-maintained propofol sedation. Assessment of a target-controlled infusion system. *Anaesthesia* 1997;52:525-30.
21. Oei-Lim VL, Kalkman CJ, Makkes PC et al. Computer controlled infusion of propofol for conscious sedation in dental treatment. *Br Dent J* 1997;183:204-8.
22. Oei-Lim VL, Kalkman CJ, Makkes PC et al. Patient-controlled versus anesthesiologist-controlled conscious sedation with propofol for dental treatment in anxious patients. *Anesth Analg* 1998;86:967-72.
23. Oei-Lim VL, White M, Kalkman CJ et al. Pharmacokinetics of propofol during conscious sedation using target-controlled infusion in anxious patients undergoing dental treatment. *Br J Anaesth* 1998;80:324-31.
24. Casati A, Fanelli G, Casaletti E et al. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J Anaesth* 1999;46:235-9.
25. Janzen PR, Hall WJ, Hopkins PM. Setting targets for sedation with a target-controlled propofol infusion. *Anaesthesia* 2000;55:666-9.
26. Murdoch JA, Grant SA, Kenny GN. Safety of patient-maintained propofol sedation using a target-controlled system in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2000;85:299-301.
27. Gillham MJ, Hutchinson RC, Carter R et al. Patient-maintained sedation for ERCP with a target-controlled infusion of propofol: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:14-7.
28. Quinart A, Nouette-Gaulain K, Pfeiff R, Revel P, Sztark F. Sédation peropératoire à objectif de concentration avec le propofol : détermination des concentrations au site d'action et évaluation de l'index bispectral. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:675-80.
29. McMurray TJ, Johnston JR, Milligan KR, Grant IS, Mackenzie SJ, Servin F, Janvier G, Glen JB. Propofol sedation using Diprifusor target-controlled infusion in adult intensive care unit patients. *Anaesthesia.* 2004;59:636-41.
30. 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.
31. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ et al. A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001;95:286-98.
32. Barr J, Egan TD, Sandoval NF et al. Propofol dosing regimens for ICU sedation based upon an integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Anesthesiology* 2001;95:324-33.