



Optimisation de l'administration des halogénés

Dr Valérie Billard

Gustave Russy Cancer Campus ; Villejuif

Le contexte

Plus de 20 ans après leur mise sur le marché, les « nouveaux » agents halogénés que sont le desflurane et le sevoflurane grignotent progressivement le marché à la fois pour leur cinétique plus rapide et leur rapport efficacité / toxicité favorable. Mais il n'en demeure pas moins nécessaire de bien maîtriser les modalités d'administration afin d'éviter à la fois le sous dosage avec le risque de réveil per-opératoire et le surdosage avec ses effets indésirables.

L'administration des halogénés est régie par 2 grands principes :

- L'intensité des effets (ou la probabilité d'un effet en tout ou rien) augmente parallèlement à la concentration au niveau du site d'action (c.a.d. du système nerveux central), laquelle s'équilibre avec la concentration sanguine, qui s'équilibre avec la concentration alvéolaire qui peut être estimée par la mesure de la concentration ou de la fraction télé – expiratoire (F_{ET}). Contrôler la F_{ET} permet donc de contrôler l'intensité des effets [1;2].
- Des considérations de coûts et de pollution obligent à administrer les halogénés en circuit fermé, c'est-à-dire avec un débit de gaz frais très inférieur au débit respiré par le patient, le reste des gaz provenant par re-circulation du cycle respiratoire précédent après épuration du CO_2 . Le réglage de la fraction délivrée d'halogéné et de la fraction délivrée d'oxygène, qui n'impactent que le gaz frais, a donc une influence d'autant plus minime sur la fraction inspirée (F_I) que le débit de gaz frais est bas. De plus, le gradient $F_I - F_{ET}$ varie au cours du temps car les halogénés se distribuent non seulement vers le système nerveux central mais aussi vers des compartiments de stockage (muscles, graisses ...) et la quantité stockée dépend de l'halogéné choisi (solubilité), des doses et de la durée d'administration.

Contrôler la F_{ET} en jouant sur la F_D est donc difficile, approximatif et consommateur d'énergie, même si certains ont pu énoncer quelques règles de fonctionnement permettant d'aider l'utilisateur. Ainsi, pour atteindre une F_{ET} choisie au démarrage ou l'augmenter secondairement, il est plus efficace et plus économique d'ouvrir la F_D sans ouvrir le DGF afin d'augmenter le gradient F_D / F_I que de faire l'inverse [3]. Ouvrir les 2 accélère un peu plus l'équilibration mais le DGF doit être refermé rapidement pour éviter un surdosage [4].

C'est pourquoi les industriels ont proposé de mettre à disposition des machines d'anesthésie qui réalisent une boucle fermée sur la F_{ET} d'halogéné. Cette modalité est :

L'anesthésie Inhalée à Objectif de Concentration

Elle a été installée sur 4 machines commercialisées :

- Zeus (Drager Medical)
- Felix AINOC (Taema)
- Aisys (Datex GE)
- Flow-I (Maquet).

En AINOC, l'utilisateur choisit

- l'halogéné,
- la F_{ET} qu'il souhaite atteindre et maintenir,
- la FI maximum d'halogéné qu'il ne souhaite pas dépasser
- le DGF minimum en dessous duquel il ne veut pas descendre.
- Il règle également la F_I ou la $F_E O_2$ (selon les marques) qu'il souhaite délivrer.

La machine calcule la différence entre la F_{ET} cible choisie par l'utilisateur et la F_{ET} mesurée puis ajuste F_D et DGF pour atteindre la cible en moins de 3 minutes sans la dépasser, en se basant sur un modèle pharmacocinétique de l'halogéné incluant le volume du circuit et le volume courant ou la CRF calculée du patient (selon les marques). Elle ajuste également le débit de gaz frais pour maintenir la FO_2 à la valeur choisie et la pression dans le circuit dans une fourchette de valeurs (i.e. si la pression dans le circuit chute, la machine considère que la consommation du patient en O_2 est supérieure aux apports et elle augmente le débit d'oxygène frais).

L'AINOC est toujours optionnelle et l'utilisateur peut à tout moment en sortir pour revenir à des réglages classiques.

A ce jour, peu d'études ont comparé avec rigueur une administration d'halogéné et une administration manuelle. Lortat Jacob & col. ont observé, au cours de l'entretien de l'anesthésie, que l'AINOC et le mode manuel "optimisé" offraient la même qualité de contrôle du niveau d'anesthésie (90% de la durée d'anesthésie avec une pression artérielle dans les valeurs souhaitées, et 80% du temps avec un BIS entre 40 et 60) [5]. Mais les investigateurs obtenaient ce résultat au prix d'une charge de travail bien supérieure dans le groupe manuel avec plus de 15 ajustements par heure, ce qui n'est pas une pratique clinique souhaitable.

Au cours de l'induction, le mode manuel peut permettre d'atteindre la F_{ET} souhaitée plus rapidement que le mode AINOC mais au prix d'un surdosage et d'un délai beaucoup plus long pour revenir à une concentration stable [6].

Les économies d'halogéné sont, elles, directement liées au débit de gaz frais. Le mode AINOC n'est donc associé à des économies qu'en choisissant un DGF fermé au minimum et au-delà d'une phase initiale de captation massive par les organes richement vascularisés (wash-in phase) qui dure entre 15 et 30 minutes [5]. En d'autres termes, l'AINOC génère des économies d'autant plus importantes que l'anesthésie est de longue durée et aucune économie lorsque celle-ci est $< \frac{1}{2}$ h [7].

En attendant l'AINOC...

Pour tous les praticiens qui ne disposent pas de machines d'AINOC, plusieurs solutions technologiques sont disponibles pour les aider à contrôler la F_{ET} afin de contrôler l'intensité des effets.

Gasman

C'est un logiciel pour PC ou Mac Intosh qui simule l'évolution des concentrations dans les alvéoles, le sang et le système nerveux central en fonction du débit de gaz frais, de la fraction délivrée, de la ventilation minute et du débit cardiaque. En faisant varier ces facteurs un par un, l'utilisateur peut visualiser à vitesse réelle ou accélérée les conséquences sur les concentrations et la consommation ce qui en fait un outil pédagogique unique.

Ce logiciel n'est pas à proprement parler une nouveauté mais il s'est enrichi au cours de ses versions successives et la nouveauté est la requalification de son fabricant en organisation sans but lucratif, assortie d'une version gratuite disponible.

Il est disponible à l'adresse <http://medmansimulations.org>.

Après avoir enregistré son nom, il est possible de télécharger une version "étudiant" gratuite ainsi que le manuel d'utilisation qui reprend tous les grands principes de la pharmacocinétique des halogénés. (Gas Man Workbook). Cette version gratuite est théoriquement limitée à l'Isflurane et au N_2O et ne permet pas de sauvegarde les scénarios simulés. Cependant, il est possible de télécharger sur le site des cas réalisés avec les autres halogénés ("**Starter Files for all agents**") puis de commencer à les lire et de modifier les paramètres, ce qui revient à pouvoir simuler avec tous les halogénés.

Une version complète est disponible à l'achat sur le site.

Vapor View

Embarqué sur les machines d'anesthésie Dräger de dernières générations, il s'agit d'un affichage graphique de la tendance des F_I et F_{ET} d'halogéné et de la $F_I O_2$ enregistré pour les 20 dernières et calculé pour les 20 prochaines minutes d'après les réglages de F_D et DGF.

La prédiction du futur permet d'ajuster les réglages pour atteindre la valeur de F_{ET} souhaitée. Ce type d'aide à la décision permet de raccourcir les délais d'obtention d'une F_{ET} choisie par rapport à un mode manuel sans aide [8].

Comment choisir la F_{ET} ?

La F_{ET} doit être choisie en fonction du temps opératoire et des réactions du patient, en se rappelant que les halogénés participent aux 2 principales composantes de l'anesthésie générale et qu'ils sont le plus souvent utilisés en association avec un morphinique.

- La perte de conscience est obtenue pour des F_{ET} entre 1/3 et 1/2 MAC (MAC-awake)[9], et est faiblement potentialisée par les morphiniques.
- L'immobilité et le contrôle des réactions aux stimulations douloureuses nécessitent des concentrations entre 1 et 1.5 MAC, en l'absence de morphinique. Mais halogéné et morphinique sont fortement synergique pour bloquer la réponse aux stimulations douloureuses. Plus la concentration de morphinique est haute, plus la F_{ET} nécessaire diminue pour se rapprocher de la MAC-awake [10;11].

Pour une stimulation donnée, plusieurs couples de concentrations hypnotique / morphinique se répartissant sur une isobole, permettent tous d'obtenir le niveau d'anesthésie minimum nécessaire. La position sur cette isobole (excès de morphinique, excès d'hypnotique ou synergie maximale) est la base de la stratégie de l'anesthésie balancée. Elle fait intervenir la crainte d'une tolérance aiguë aux morphiniques, le délai d'équilibration de chaque agent et le temps de décroissance qui permet d'estimer le délai de réveil.

Drug Interactions Display

La balance hypnotique / morphinique et la navigation sur les isoboles de profondeur d'anesthésie peuvent être guidées par la représentation superposée et en temps réel des concentrations prédites pour un patient donnée et des isoboles de probabilité[12] sur un logiciel spécifique, relié aux pompes et à la machine d'anesthésie. Un exemple de logiciel est le Smart Pilot View embarqué sur une plate forme attenante aux machines d'anesthésie Drager. Le SPV ne fait pas mieux que les paramètres dérivés de l'EEG pour prédire la perte de conscience, mais a montré une corrélation meilleure que le BIS ou la concentration de morphinique avec la réponse à une stimulation douloureuse [13].

Cependant il faut garder à l'esprit que ces logiciels d'affichage des interactions ne montrent qu'une probabilité de réponse. Ils ne dispensent pas du monitoring habituel (BIS, pression artérielle, fréquence cardiaque, ...) qui permet d'estimer si le patient pris en charge est plutôt « sensible » ou plutôt « résistant ». Il semble que les patients les plus à risque de complication périopératoire ne sont pas ceux qui reçoivent beaucoup d'halogéné mais au contraire ceux qui tolèrent mal des concentrations habituelles voire faibles, réalisant un état de triple low (pression artérielle basse et BIS bas avec une concentration d'halogéné basse)[14].

Conclusion

L'AINOC est une boucle fermée par la machine d'anesthésie entre la Fraction télé-expiratoire choisie par l'utilisateur, le débit de gaz frais, la fraction délivrée dans le gaz frais et la captation des halogénés qui est le propre de chaque patient. Elle optimise ainsi l'administration en circuit fermé et permet à l'utilisateur de se recentrer sur le raisonnement médical à savoir la relation entre la Concentration (F_{ET}) et les effets, en fonction des facteurs d'influence associés (morphinique, ALR, chirurgie...). En l'absence de machine d'anesthésie disposant de cette fonction, la prédiction de la F_{ET} en fonction des réglages de la machine soit intégrée au respirateur (Vapor View) soit sur un logiciel de simulation séparé (Gasman) permet de fermer le circuit en toute sécurité et d'optimiser le rapport coût-bénéfice de l'administration des halogénés.

Références

References

1. Papper EM. The pharmacokinetics of inhalation anaesthetics : clinical applications. *Br J Anaesth* 1964; **36**: 124-8.
2. Eger EI. A brief history of the origin of minimum alveolar concentration (MAC). *Anesthesiology* 2002; **96**: 238-9.

3. Quenet E, Weil G, Billard V. [Which settings to optimize anaesthetics delivery: fresh gas flow or delivered fraction?]. Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhalés :débit de gaz frais ou fraction délivrée? *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; **27**: 900-8.
4. Hendrickx JF, De Wolf A. Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. *Handb.Exp.Pharmacol.* 2008; 159-86.
5. Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmacoeconomical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine. *Anaesthesia* 2009; **64**: 1229-35.
6. Lucangelo U, Garufi G, Marras E *et al.* End-tidal versus manually-controlled low-flow anaesthesia. *J Clin.Monit.Comput.* 2014; **28**: 117-21.
7. De Cooman S, De Mey N, Dewulf BB *et al.* Desflurane Consumption During Automated Closed-circuit Delivery is Higher Than When a Conventional Anesthesia Machine is Used With a Simple Vaporizer-O(2)-N(2)O Fresh Gas Flow Sequence. *BMC.Anesthesiol* 2008; **8**: 4.
8. Kennedy RR, French RA, Gilles S. The effect of a model-based predictive display on the control of end-tidal sevoflurane concentrations during low-flow anesthesia. *Anesth Analg* 2004; **99**: 1159-63, table.
9. Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; **80**: 906-22.
10. Katoh T, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998; **88**: 18-24.
11. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bitto H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999; **90**: 398-405.
12. Gin T. Clinical pharmacology on display. *Anesth Analg* 2010; **111**: 256-8.
13. Luginbuhl M, Schumacher PM, Vuilleumier P *et al.* Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. *Anesthesiology* 2010; **112**: 872-80.
14. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD *et al.* Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012; **116**: 1195-203.