



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 131

## ANESTHESIE POUR COLOSCOPIE COMPARAISON ENTRE MODE MANUEL ET MODE AIVOC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

**Monsieur Badr ETTOUHAMI**

*Né le 27 Octobre 1993 à Rabat*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés :** Coloscopie; Sédation; Propofol; Bolus manuel; AIVOC

Membres du Jury :

**Monsieur Abdelouahed BAITE**

Professeur d'Anesthésie réanimation

**Monsieur Mustapha BENSGHIR**

Professeur d'Anesthésie Réanimation

**Madame Ahlam MOSADIK**

Professeur d'Anesthésie Réanimation

**Monsieur Mohamed MEZIANE**

Professeur d'Anesthésie Réanimation

**Monsieur Hassan SEDDIK**

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

\* Enseignants Militaires

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - Clinique Royale  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie - Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie - Obstétrique  
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale  
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique  
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique,

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie  
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie  
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie  
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie  
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale  
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie  
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique  
Pr. CAOUI Malika Biophysique  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique

\* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

#### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

\* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique

\* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laïla  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L.  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie

\* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leïla  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhousain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaïb\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

#### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamy  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil \*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss \*

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed \*

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane \*

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. RAISSOUNI Maha \*

Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENNANA Ahmed\*

Informatique Pharmaceutique

Pr. BENSghIR Mustapha \*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed \*

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali \*

Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. DINI Nouzha \*

Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAOUDI Rachid \*

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLOUFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAIKHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane \*

Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila

Physiologie

Pr. FIKRI Meryem

Radiologie

Pr. GHFIR Imade

Médecine Nucléaire

\* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houada  
 Pr. OUKABLI Mohamed \*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

#### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah \*  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OULAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*  
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynecologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne  
 Gynecologie-Obstétrique

\* Enseignants Militaires

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

#### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

\* Enseignants Militaires

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaïb *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaïb *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* *Enseignants Militaires*



---

## *Dédicaces*

---



**A ALLAH**

*Le Tout Puissant*

*Pour la route que vous m'avez tracée*

*Pour la chance que vous m'avez accordée*

*Pour l'aide que vous m'avez apportée*

*Aussi bien dans les moments joyeux que compliqués*

*Louanges et Remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

### *A mes très chers parents*

*Aux deux êtres qui m'ont prodiguée tant d'amour, d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifice pour mon éducation et mes études, qui m'ont comblée par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui continuent toujours à m'entourer de leur ample affection.*

*Puisse dieu, tout puissant, vous garder, mes chers parents, et vous procurer santé et bonheur.*

*Chère maman, Cher papa aucune parole ne pourra traduire ma profonde reconnaissance et mon grand amour.*

*Je vous AIME.*

***A MES CHERS ET ADORABLE FRERES Yassine et Zakaria***

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

***A l'amour de ma vie Ghita Eladioui***

*Depuis le debut tu es celle qui m'a toujours accompagnée et soutenue, sans  
toi je ne serai jamais devenu la personne que je suis actuellement.*

*Tu es ma femme, ma meilleure amie, mon cœur, ma joie de vivre.*

*Aucun mot ne pourra exprimer ce que je ressens pour toi.*

*Je t'aime and the best is yet to come.*

***A la mémoire de ma grand-mère maternelle***

*Qui nous a malheureusement quittés,  
Qui voulait plus que tout me voir Médecin avant de rejoindre le Tout-  
Puissant  
Dans l'espoir qu'elle me regarde depuis le ciel  
Que son âme repose en paix*

***A mes chers grands-parents paternels***

*Pour toute l'affection que vous m'avez donnée  
Et votre bénédiction qui m'accompagne toujours à chacun de mes pas  
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la  
plus sincère.*

***A ma belle-famille: Mustapha EL ADIOUI, Salma EL ADIOUI***

*Je n'aurais pas pu rêver de trouver une famille plus accueillante ou plus chaleureuse que la vôtre. Je vous remercie d'avoir immédiatement fait de moi l'un des votre, merci pour votre soutien et vos encouragements,*

*Dieu sait tout l'amour et le respect que je vous porte.*

***Toute la famille ETTOUHAMI et BENABDERAHMANE***

***Mes oncles et leur femme, mes tantes et leur mari***

***Mes cousins et cousine***

*Pour tout l'amour et l'affection que vous me portez*

*Je vous remercie et vous souhaite tout le bonheur du monde*

### **Aux ENFANTS :**

*Je vous dédie ce travail, pour clôturer un long parcours en médecine à vos côtés ... tous mes souvenirs à la fac sont avec vous ! <3 Au nom de tous les moments fous qu'on a passé ensemble, les voyages, les fous rires, les parties de cartes, les compétitions, les anniversaires, les plages ... Merci !*

*Je souhaite à chacun de vous de réussir dans le parcours qu'il a choisi.*

### **A mes promotionnaires M3AFRINS et à tous les internes**

*A ma promo 2016 Meilleure promo d'internat : j'ai vécu auprès de vous une expérience humaine invraisemblable. Ca a forgé ma Personnalité et mon caractère de médecin à vie. Merci de m'avoir offert ces moments de joie.*

*Vive l'internat vive l'AMIR*

### **A tous mes amis et collègue en anesthésie-reanimation :**

*J'ai beaucoup évolué et appris auprès de vous ! Merci pour votre bel esprit d'équipe je me sens chez moi quand je suis parmi vous !*

---

# *Remerciements*

---

***A Notre maître Président du jury***

***Professeur Abdelouahed BAITE***

***Médecin Colonel Major, Professeur d'anesthésie-réanimation, chef de pôle  
d'anesthésie réanimation de l'hôpital militaire Mohamed 5***

*Pour plusieurs générations d'étudiants de notre faculté votre nom a été  
synonyme, cher professeur, de compétence, simplicité, excellence. Votre  
volonté de transmettre est sans pareil.*

*Je vous remercie du fond du Cœur de présider le jury de ma thèse.*

*Veillez accepter, cher maitre, dans ce travail, mes sincères remerciements  
et toute la reconnaissance que je vous témoigne.*

***A Notre maître et Rapporteur de thèse***

***Monsieur le professeur Mustapha BENSghir***

***Médecin Lieutenant-Colonel***

***Professeur d'Anesthésie-Réanimation***

***Chef du service d'Anesthésiologie de l'HMIMV***

*Vous m'avez proposé ce travail passionnant, vous m'avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension.*

*Flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration.*

*Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignement complémentaire pour ma vie professionnelle et personnelle.*

*Veillez agréer, chère maître, l'expression de ma gratitude et de remerciements les plus sincères.*

***A Notre Maître et juge de thèse***

***Madame le Professeur Ahlam MOSADIK***

***Professeur d'anesthésie- réanimation à l'hôpital d'enfants de Rabat***

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger ce travail.*

*Nous tenons à vous rendre hommage pour la qualité de votre  
enseignement théorique et pratique.*

*Veillez accepter, cher maître l'expression de notre sincère respect et notre  
profonde reconnaissance.*

***A Notre Maître et juge de thèse***

***Monsieur le professeur Mohamed MEZIANE***

***Professeur de d'Anesthésie Réanimation***

*Nous ne pouvons espérer un plus grand privilège*

*Que de vous avoir parmi les membres de notre jury.*

*Veillez accepter mon respect, mon admiration et remerciements*

*Envers votre compétence et votre qualité d'enseignement*

***A Notre Maître et juge de thèse***

***Monsieur le professeur Hassan SEDDIK***

***Professeur d'Hépatogastro-Entérologie***

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la  
spontanéité de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*



---

# ***Liste des abréviations***

---



## **Abréviations**

<b>AIVOC</b>	: Anesthésie à objectif de concentration
<b>Dsc</b>	: Débit sanguin cérébrale
<b>EEG</b>	: Electroencéphalogramme
<b>Gr</b>	: Groupe
<b>Imc</b>	: Indice de masse corporelle
<b>Kg</b>	: Kilogramme
<b>mg</b>	: Milligramme
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Pression partielle de dioxyde de carbone
<b>Petco<sub>2</sub></b>	: La pression de fin d'expiration en CO <sub>2</sub>
<b>Pic</b>	: Pression intracrânienne
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Saturation pulsé en oxygène
<b>TA</b>	: Tension artériel
<b>TCI</b>	: Target controll infusion



---

# ***Liste des illustrations***

---



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Delai d'action des morphiniques après bolus. ....	43
<b>Figure 2:</b> Demie vie contextuelle des morphiniques. ....	43
<b>Figure 3:</b> Décroissance de la concentration dans un modèle à trois compartiments....	50
<b>Figure 4:</b> Modèle pharmacocinétique à trois compartiments.....	50
<b>Figure 5:</b> Demi-vie contextuelle des principaux agents d'anesthésie.....	54
<b>Figure 6:</b> Comparaison entre cible au site d'action (en bas) et cible plasmatique (en haut).....	60
<b>Figure 7:</b> Seringue auto pousseuse (diprifusor) .....	64

## Liste des graphiques

<b>Graphique 1:</b> la moyenne d'âge dans le groupe bolus (gr M) et groupe AIVOC (gr SIVOC) .....	10
<b>Graphique 2:</b> le poids(en kg) et l'IMC(en kg/m <sup>2</sup> ) moyen du groupe bolus (gr M) et groupe AIVOC (gr SIVOC). .....	11
<b>Graphique 3:</b> Répartition des patients du groupe M et du groupe SIVOC selon le score ASA. ....	12
<b>Graphique 4:</b> Durée moyenne de l'intervention des patients des deux groupes M et SIVOC. ....	13
<b>Graphique 5:</b> Délai moyen de réveil en minutes des patients du groupe M et groupe SIVOC. ....	14
<b>Graphique 6:</b> comparaison entre la dose total de propofol(en mg) consommés entre les patients des 2 groupes. ....	15
<b>Graphique 7:</b> Le pourcentage des malades ayant présenté une hypotension en peropératoire chez les patients du groupe M.....	16
<b>Graphique 8:</b> Le pourcentage des malades ayant présenté une hypotension en peropératoire chez les patients du groupe SIVOC. ....	17
<b>Graphique 9:</b> Le nombre de patients présentant une tachycardie dans les deux groupes. ....	18
<b>Graphique 10:</b> Nombres de patients ayant présenté une désaturation. ....	19

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> données démographiques des patients des 2 groupes.....	13
<b>Tableau II:</b> données per procédures des patients. ....	20
<b>Tableau III:</b> Échelle de sédation OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation) .....	27
<b>Tableau IV:</b> Propriétés pharmacocinétiques des opioïdes.....	42
<b>Tableau V:</b> Dosages et durées d'action des opioïdes utilisés en anesthésie. ....	45
<b>Tableau VI:</b> Principaux modèles pharmacocinétiques utilisés pour l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.....	52
<b>Tableau VII:</b> Les principaux modèles pharmacocinétiques du propofol. ....	55
<b>Tableau VIII :</b> Modèles pharmacocinétiques des morphiniques.....	62



---

# ***Sommaire***



<b>I. Introduction</b> .....	2
<b>II. Matériel et méthodes</b> .....	5
1. Lieu de l'étude .....	5
2. Type d'étude .....	5
3. Critères d'inclusion .....	5
4. Critères d'exclusion .....	5
5. Paramètres relevés .....	5
6. Protocole anesthésique .....	6
7. Randomisation .....	6
8. Suites opératoires .....	7
9. La comparaison entre les groupes .....	7
10. Analyse statistique .....	8
<b>III. Résultats</b> .....	10
1. Données démographiques .....	10
a) L'âge .....	10
b) Le poids et IMC .....	11
c) Classe ASA .....	12
2. Données per et post opératoire .....	13
a) Durée de l'intervention .....	13
b) Délai de réveil .....	14

c) Dose total de propofol .....	15
d) Retentissement hémodynamique .....	16
e) Retentissement respiratoires .....	19
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>22</b>
1. Coloscopie.....	22
a) Préparation .....	22
b) L'examen .....	23
c. Indications .....	23
d) Complications .....	24
2. Anesthésie pour coloscopie .....	24
a) Principes de la sédation .....	25
b) Monitoring de la sédation .....	25
c) Moyens de sédation.....	27
3. Agent anesthésiques .....	29
a) Midazolam .....	29
i. Pharmacocinétique .....	29
ii. Pharmacodynamie .....	30
b) Ketamine.....	31
c) Le sévoflurane .....	32
d) Le Propofol .....	34
i. Les propriétés physico-chimiques.....	34

ii. Les propriétés pharmacocinétiques .....	34
iii. Les propriétés pharmacodynamiques .....	35
iv. Indications .....	39
v. Contre-indications .....	41
e) Les Morphiniques.....	41
i. Propriétés pharmacocinétiques des opioïdes.....	42
ii. Propriétés pharmacodynamique.....	45
iii. Effets secondaires .....	46
4. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration(AIVOC) .....	47
a) Bases pharmacocinétique et pharmacodynamique .....	48
i. Modeles tricompartimentale, distributoin, clairance et demi-vie.....	49
ii. Modélisation pharmacocinétique du propofol.....	55
iii. Cible plasmatique et cible de la biophase. ....	57
b) Utilisation des bases pharmacologiques en AIVOC .....	58
c) Agents anesthésiques en AIVOC.....	61
d) Matériel pour AIVOC .....	63
e) Bonnes pratiques d'utilisation.....	65
f) Perspectives de développement.....	66
<b>V. Comparaison entre l'utilisation du propofol en bolus et en AIVOC pour la sédation en coloscopie .....</b>	<b>69</b>
1. Délai de réveil .....	69

2. Retentissement hémodynamique .....	71
3. Retentissement respiratoire.....	72
4. Satisfaction des patients .....	73
5. Satisfaction des endoscopistes .....	73
6. Doses total du propofol .....	74
<b>VI. Conclusion</b> .....	<b>76</b>
<b>Résumés</b> .....	<b>77</b>
<b>Référence</b> .....	<b>81</b>



---

# ***Introduction***

---



## **I. Introduction**

L'évolution de la médecine fait que les gestes peu invasifs et les explorations nécessitant une sédation simple sont de plus en plus pratiqués. Plusieurs techniques et plusieurs produits sont disponibles pour effectuer cette sédation, cependant la supériorité d'une technique par rapport à une autre reste un débat d'actualité.

Les impératifs anesthésiques, d'une sédation visent une analgésie et une amnésie satisfaisante, une récupération rapide et prévisible, des effets cardiovasculaires et respiratoires stables et moins de nausées / vomissements postopératoires.

Le propofol est un agent hypnotique à action brève qui offre une durée et un délai d'action court, un effet anamnésique adéquat et des propriétés antiémétique intéressantes par rapport aux benzodiazépines. Mais, les dépressions cardiovasculaires et respiratoires sont les effets indésirables les plus courants pendant la sédation.

Deux possibilités sont offertes à l'anesthésiste pour l'administration du propofol : le bolus intermittent et la perfusion continue; cependant, la grande variabilité individuelle des réponses au propofol peut être une préoccupation importante concernant la sécurité de la sédation.

Depuis 1996, date de mise sur le marché des premiers appareils permettant l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration par propofol (AIVOC), cette option gagne de l'intérêt lors des sédatons, toutefois ce système doit faire ses preuves en efficacité et en sécurité par rapport à la méthode classique de l'administration par bolus et peu d'études se sont intéressées à la comparaison des deux modalités.

Dans notre contexte, la colonoscopie est l'une des procédures médicales interventionnelles les plus fréquentes. Elle fait partie de l'activité quotidienne de notre service et offre ainsi un terrain adéquat pour réaliser l'étude en simple aveugle. Le but de notre étude est de comparer, lors de coloscopies, l'administration du propofol en mode AIVOC par rapport au bolus, en termes d'avantage et de sécurité anesthésique.



---

## ***Matériel et méthodes***

---



## **II. Matériel et méthodes**

### **1. Lieu de l'étude :**

Il s'agit d'une étude réalisée au bloc opératoire de l'Hôpital Militaire Med V de Rabat.

### **2. Type d'étude :**

Après l'approbation du comité d'éthique et de recherche scientifique local de l'Hôpital Militaire Med V de Rabat et le consentement éclairé des patients, nous avons réalisé une étude prospective randomisée au bloc opératoire de l'Hôpital Militaire Med V de Rabat à propos de 100cas.

### **3. Critères d'inclusion :**

Entre Aout et Novembre 2017, ont été inclus de manière consécutive les patients ayant un score ASA entre I et II et qui étaient programmés pour une coloscopie.

### **4. Critères d'exclusion :**

Les critères d'exclusion de l'étude étaient : les patients ASA III ou plus, les patients programmés pour une fibroscopie associée à la coloscopie et les patients en instabilité hémodynamique.

### **5. Paramètres relevés :**

Pour chaque patient inclus, étaient colligées les données démographiques (âge, poids, taille, sexe, classe ASA,), le retentissement hémodynamique (fréquence cardiaque, pression artérielle), respiratoire (saturation pulsée en oxygène), la dose totale de propofol consommée ainsi que le délai de réveil.

## **6. Protocole anesthésique :**

Lors de la consultation pré anesthésique, la gestion de la médication des patients était gérée selon les recommandations des sociétés savantes. Une préparation colique était réalisée avant le geste.

## **7. Randomisation :**

Les patients inclus ont été divisés aléatoirement, en deux groupes :

- Groupe M : 50 patients chez qui la sédation était réalisée manuellement par des bolus.
- Groupe SIVOC : 50 patients chez qui la sédation était réalisée par un perfuseur à objectif de concentration.

Au bloc opératoire, un monitoring standard incluant la fréquence cardiaque, la pression non invasive et la saturation artérielle en oxygène était installé chez tous les patients.

Après prise d'une voie veineuse périphérique et un remplissage vasculaire (250 ml de sérum physiologique), la sédation était réalisée selon la technique choisie pour le patient.

Pour le groupe bolus : 50 microgrammes de fentanyl, et bolus de propofol à la dose de 2mg/kg avec des réinjections de bolus selon l'état d'éveil du patient.

Pour le groupe AIVOC, le protocole de sédation incluait : 50 microgrammes de fentanyl et une concentration cible au site effet de 4 microgrammes/ml.

Pour les deux groupes l'objectif défini de la sédation était un score de Ramsay entre 2-3.

Durant toute l'intervention étaient monitorés la fréquence cardiaque (continue), pression artérielle non invasive (chaque 5min), la saturation artérielle en oxygène (continue), la consommation d'éphédrine, la dose totale de propofol consommée ainsi que le temps de réveil qui était calculée du moment d'arrêt de perfusion de propofol jusqu' au réveil complet du patient avec ouverture des yeux et réponse aux ordres simples.

Toute hypotension (variation plus de 30% par rapport aux valeurs initiales) était traitée par remplissage vasculaire et bolus d'éphédrine.

Toute désaturation (baisse de la saturation artérielle à moins de 90%) était traitée par oxygénothérapie et allègement de la sédation.

Une tachycardie était définie par une augmentation de la fréquence cardiaque plus de 30 % par rapport aux valeurs avant l'induction anesthésique.

Les patients et les endoscopistes étaient dans l'aveugle et ne connaissaient pas le type d'anesthésie reçue pour ne pas biaiser leur réponses concernant la satisfaction.

## **8. Suites opératoires**

A la fin de l'intervention les patients étaient transférés SSPI puis au service de gastro-entérologie sous surveillance pendant 2h, avant de rentrer à leur domicile.

## **9. La comparaison entre les groupes**

Le critère de jugement principal entre les deux groupes était le délai de réveil.

Les critères de jugement secondaire étaient :

- le retentissement hémodynamique et respiratoire,
- la satisfaction du patient et de l'opérateur.
- la consommation totale de propofol.

### **10. Analyse statistique :**

L'analyse statistique était faite par le logiciel SPSS pour Windows, version 10 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Les variables qualitatives étaient analysées par le test Chi2 et les variables quantitatives par le test t-Student. Une valeur de  $P < 0,05$  était retenue comme valeur significative.



---

# ***Résultats***

---



### III. Résultats

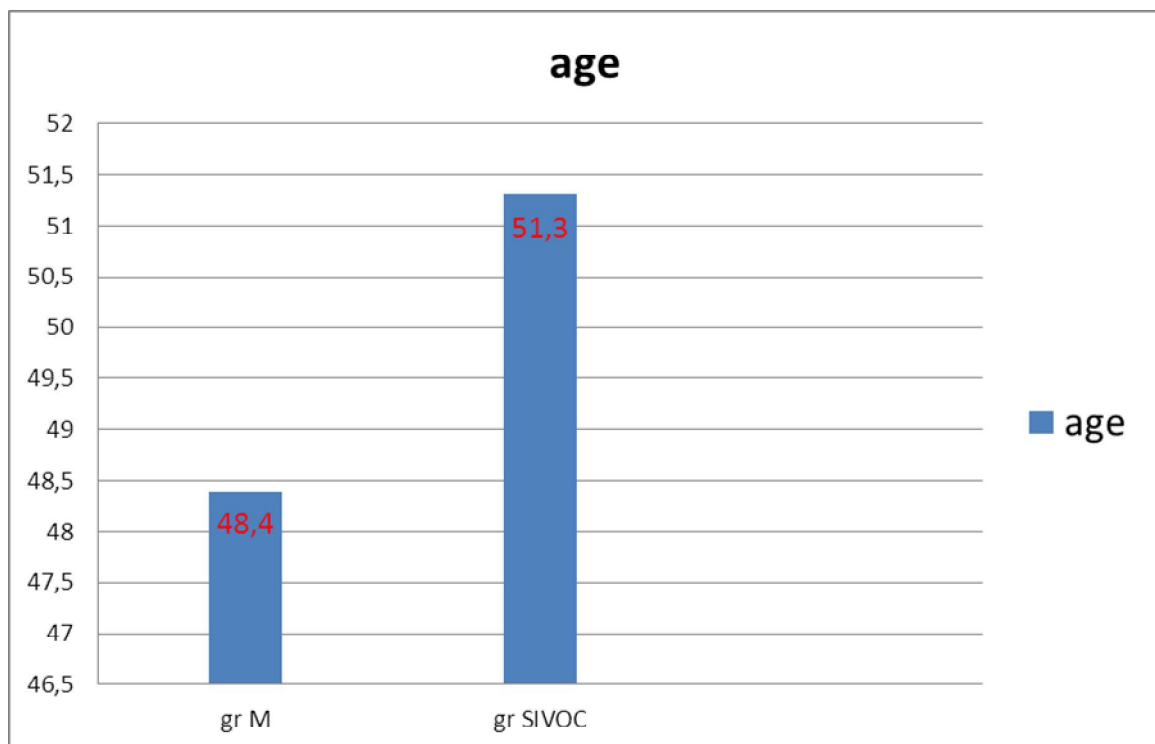
#### 1. Données démographiques

Durant la période de l'étude, 100 patients étaient inclus avec 50 patients dans chaque groupe.

On n'a pas noté de différence significative concernant les caractéristiques démographiques des patients. (Tableau I).

##### a) L'âge

Le groupe SIVOC avait une moyenne d'âge de  $51,3 \pm 9,4$  tandis que le groupe M avait une moyenne d'âge de  $48,4 \pm 11,9$ .



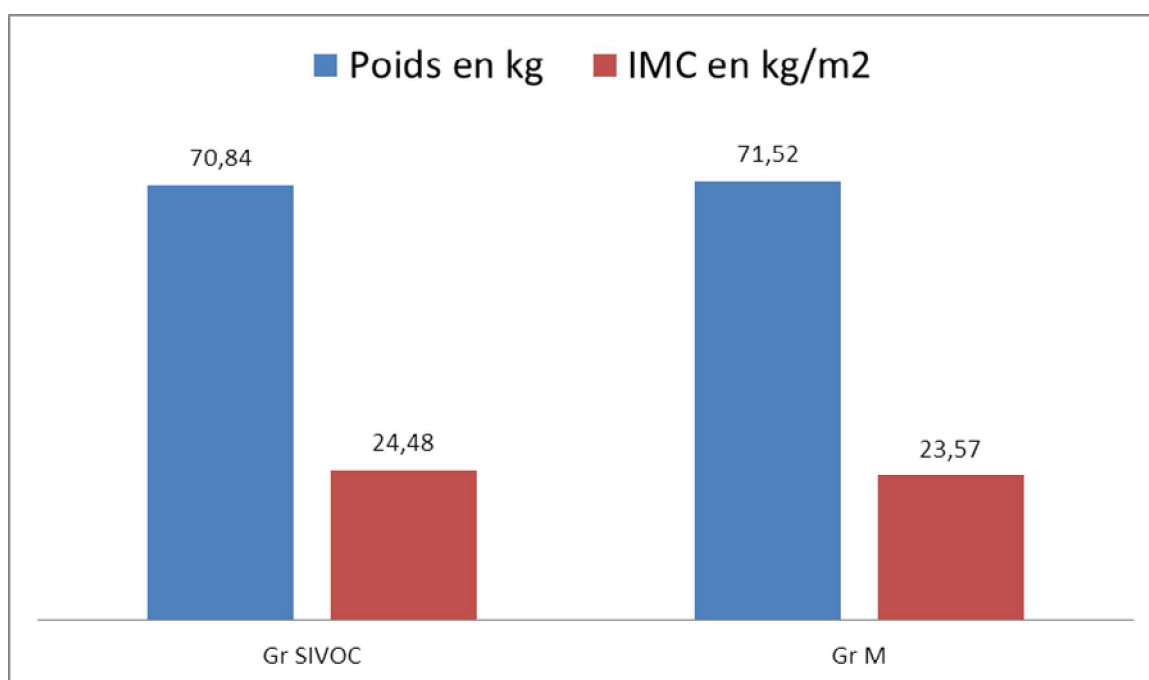
**Graphique 1: la moyenne d'âge dans le groupe bolus (gr M) et groupe AIVOC (gr SIVOC)**

## b) Le poids et IMC

Le poids moyen du groupe M était de  $71,52 \pm 4,39$  Kg alors que celui du groupe SIVOC était de  $70,84 \pm 5,07$  Kg.

L'indice de masse corporelle(IMC) moyen des patients du groupe M est  $23,57 \pm 1,67$  kg/m<sup>2</sup> tandis que les patients du groupe SIVOC présentaient un IMC à  $24,48 \pm 2,52$  kg/m<sup>2</sup>.

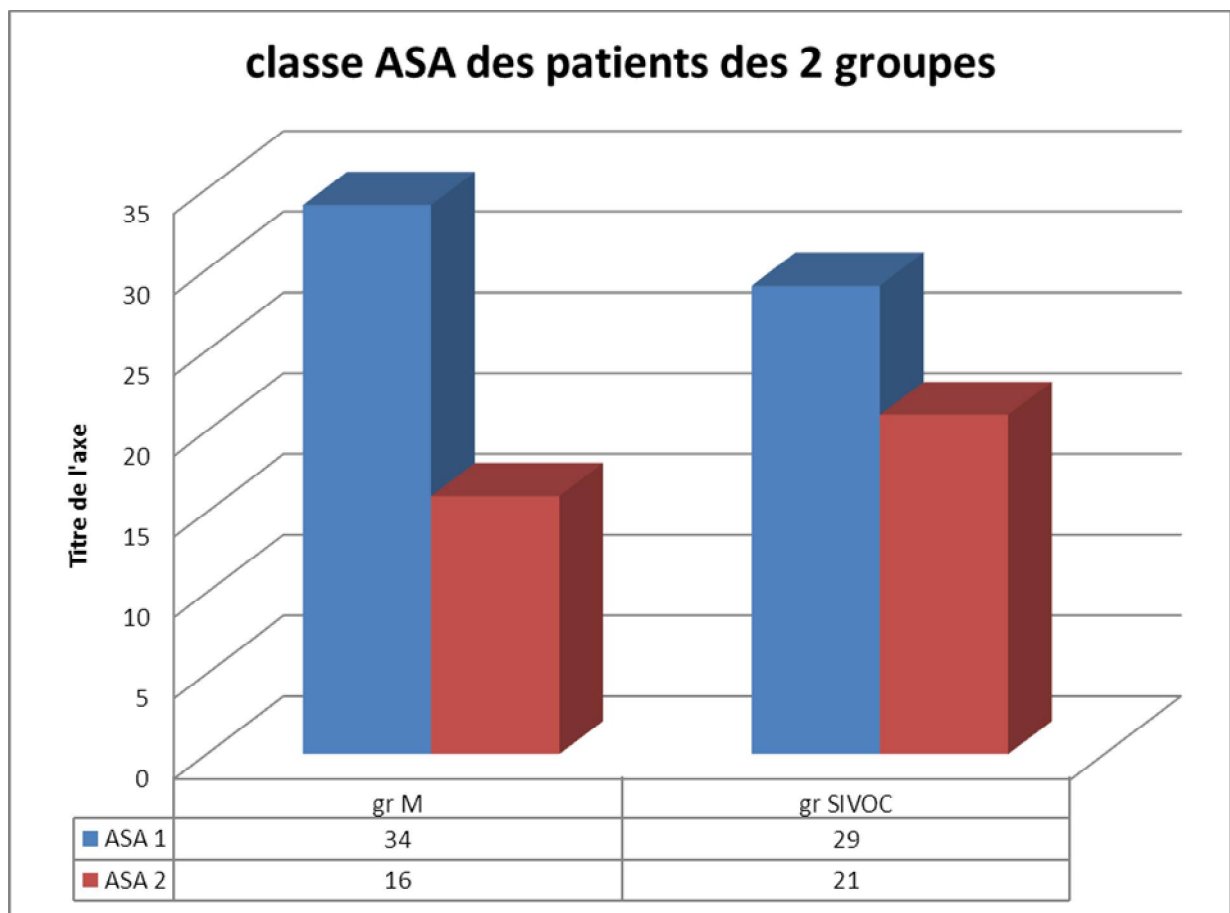
Aucune différence significative n'est à noter concernant ces deux paramètres.



**Graphique 2: le poids(en kg) et l'IMC(en kg/m<sup>2</sup>) moyen du groupe bolus (gr M) et groupe AIVOC (gr SIVOC).**

### c) Classe ASA

Parmi les 50 patients du groupe M, 34 patients n'avaient pas d'antécédents médicaux et sont classés ASA 1 et 16 patients sont classés ASA 2. Tandis que dans le groupe SIVOC 29 patients sont classés ASA 1 et 21 classés ASA 2.



**Graphique 3: Répartition des patients du groupe M et du groupe SIVOC selon le score ASA.**

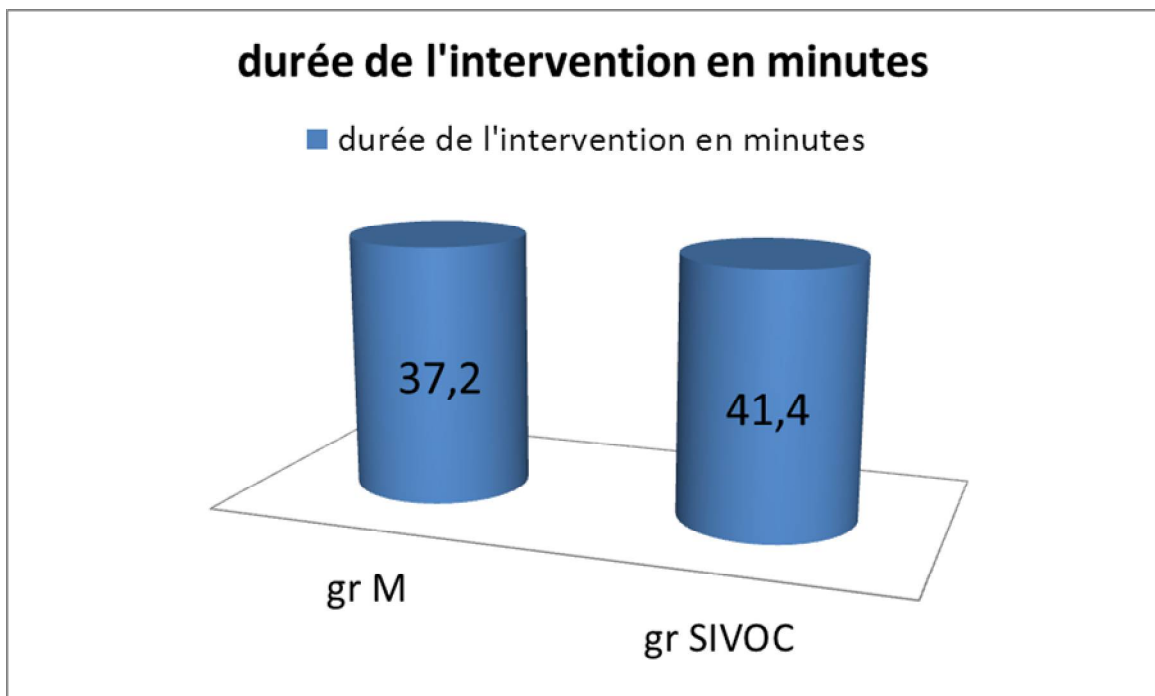
Paramètres	Groupe M (n=50)	Groupe AIVOC (n=50)
Age (ans) (m± Et)	48,4 ± 11,9	51,3 ± 9,4
Poids (kg) (m± Et)	71,52 ± 4,39	70,84 ± 5,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,57 ± 1,67	24,48 ± 2,52
Classe ASA I/II (n)	34/16	29/21
Durée intervention (min) (m± Et)	37,2 ± 13,7	41,4 ± 7,4

**Tableau I: données démographiques des patients des 2 groupes.**

## 2. Données per et post opératoire

### a) Durée de l'intervention

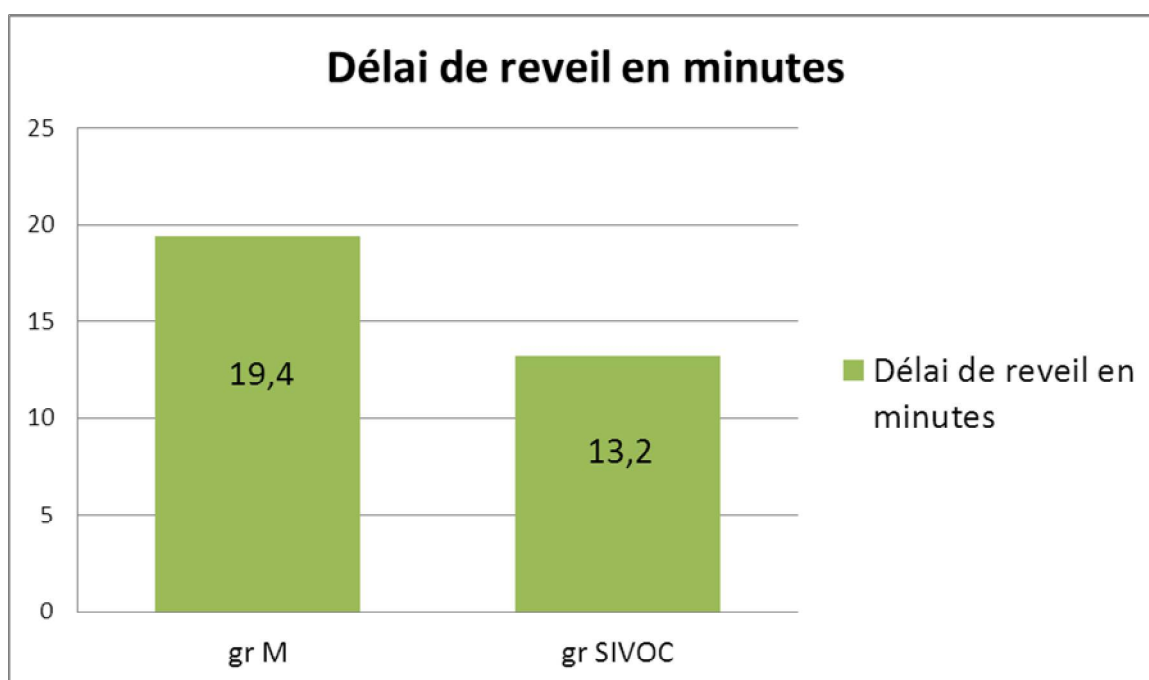
La durée moyenne de l'intervention en minutes pour les patients du groupe M est de  $37,2 \pm 13,7$  minutes, alors que celle des patients du groupe SIVOC est de  $41,4 \pm 7,4$  minutes.



**Graphique 4: Durée moyenne de l'intervention des patients des deux groupes M et SIVOC.**

## b) Délai de réveil

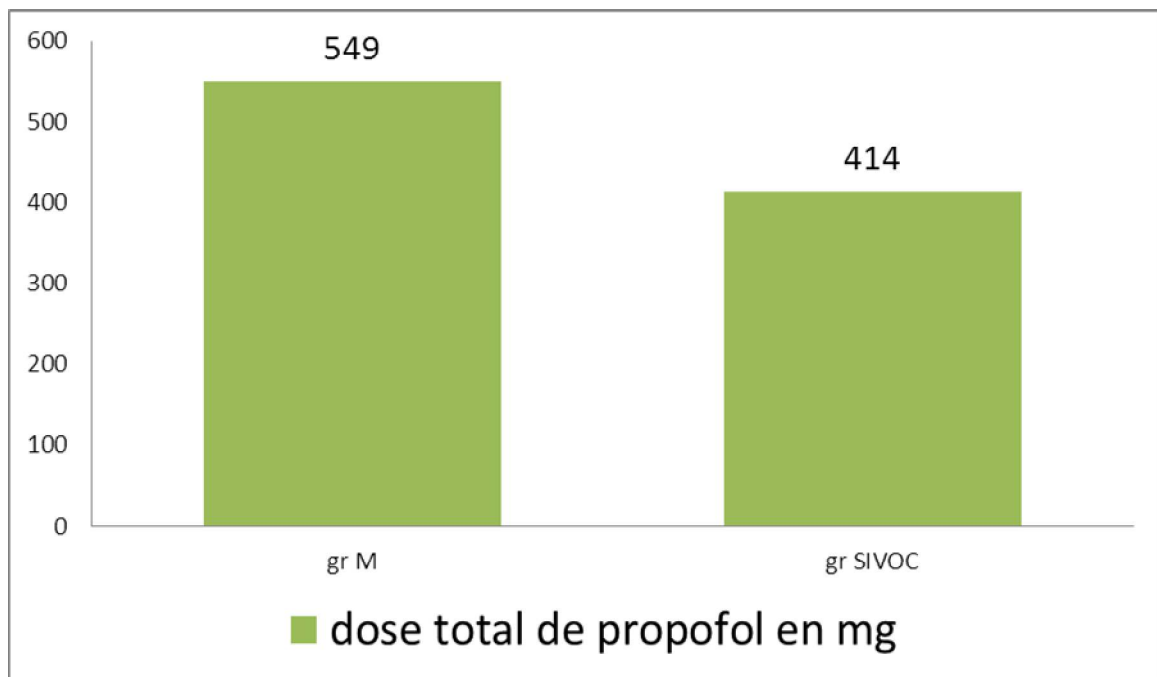
Le délai de réveil était plus court dans le groupe SIVOC par rapport au groupe M avec de  $19,4 \pm 4,1$  minutes dans le groupe M versus  $13,2 \pm 4,8$  minutes une différence significative ( $p=0,007$ ).



**Graphique 5: Délai moyen de réveil en minutes des patients du groupe M et groupe SIVOC.**

### c) Dose total de propofol

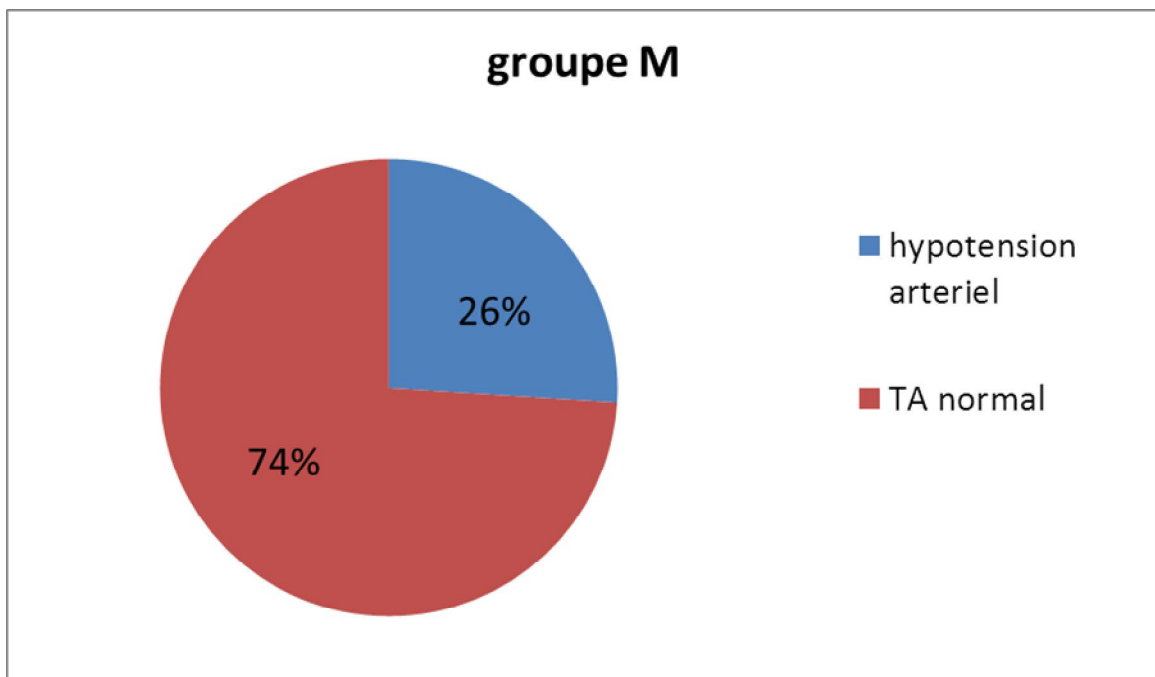
La consommation totale de propofol était plus élevée dans le groupe M avec  $549 \pm 59$  mg dans le groupe M par rapport à  $414 \pm 55$  mg dans le groupe SIVOC avec une différence significative ( $p=0,0019$ ).



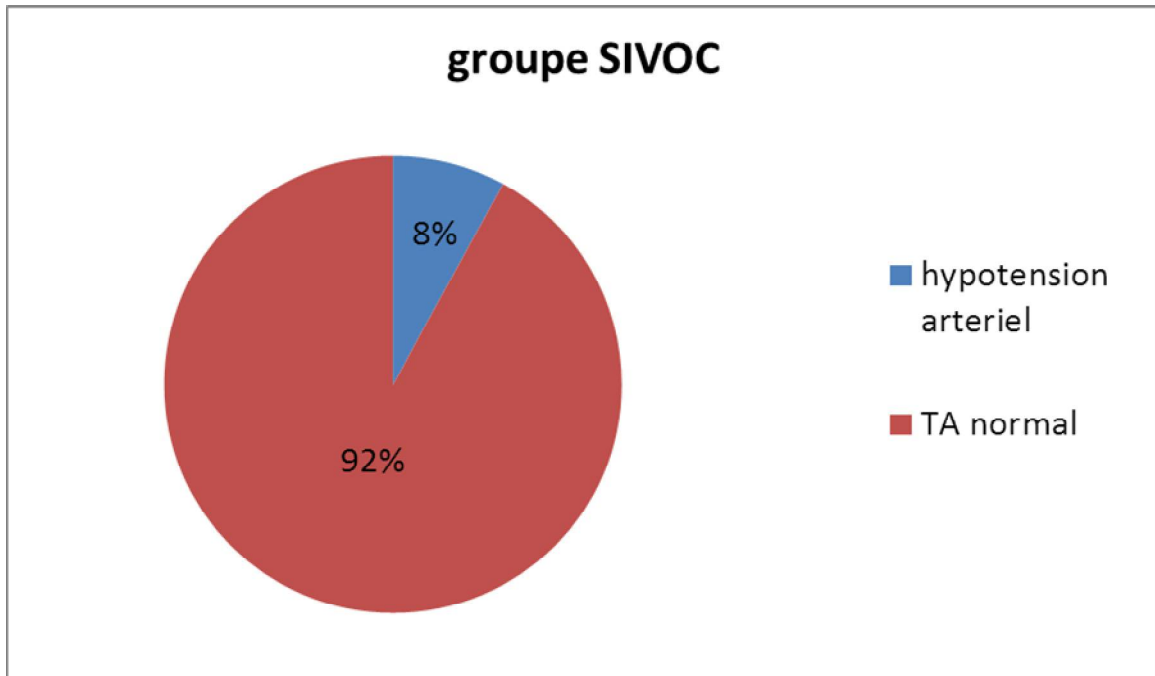
**Graphique 6: comparaison entre la dose total de propofol(en mg) consommés entre les patients des 2 groupes.**

#### **d) Retentissement hémodynamique**

Les patients du groupe M présentaient beaucoup plus de tachycardie (variation de la fréquence cardiaque plus de 30 %) et d'hypotension (baisse de la tension artérielle plus de 30%) par rapport à ceux du groupe SIVOC avec une différence significative respectivement ( $P=0,031$ ,  $P=0,0045$ ).

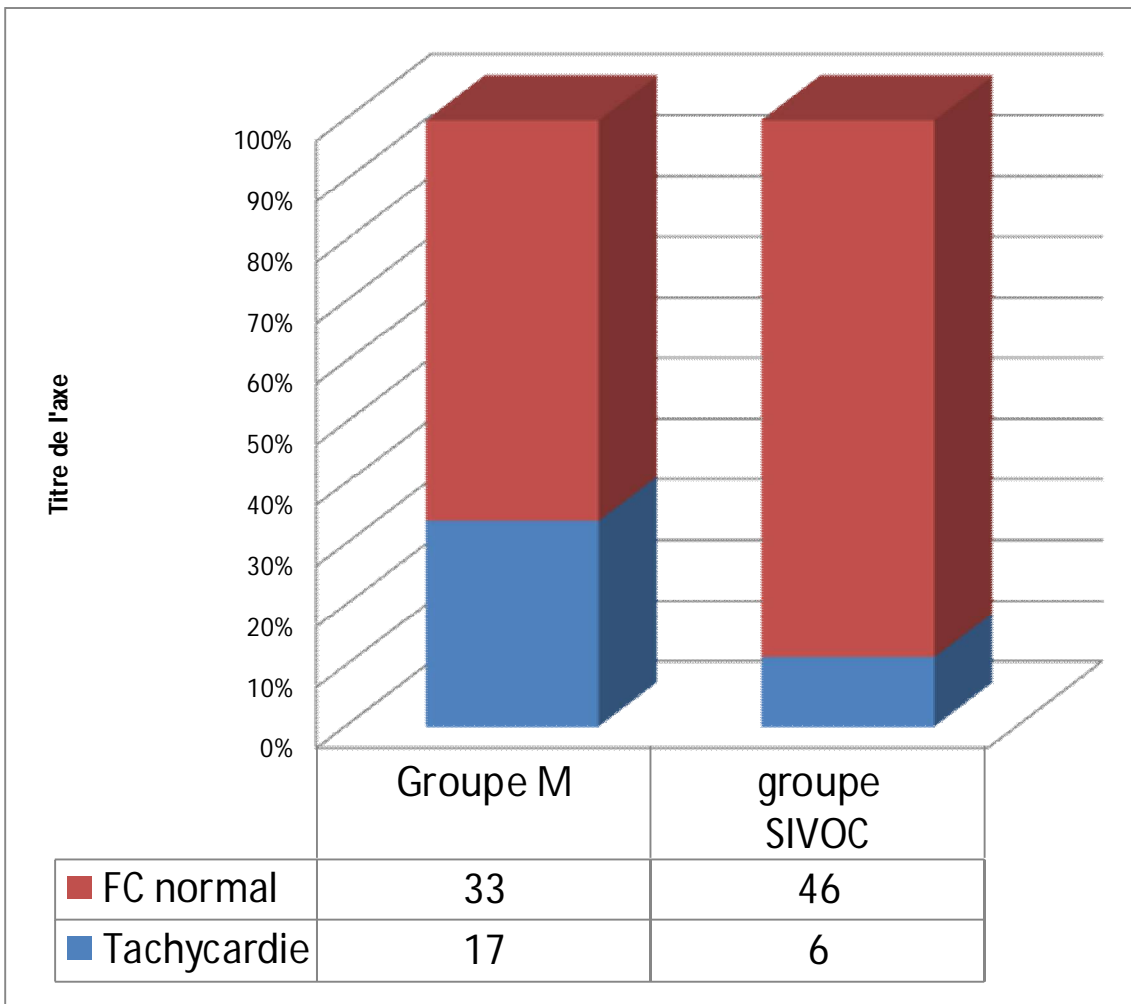


**Graphique 7: Le pourcentage des malades ayant présenté une hypotension en peropératoire chez les patients du groupe M.**



**Graphique 8: Le pourcentage des malades ayant présenté une hypotension en peropératoire chez les patients du groupe SIVOC.**

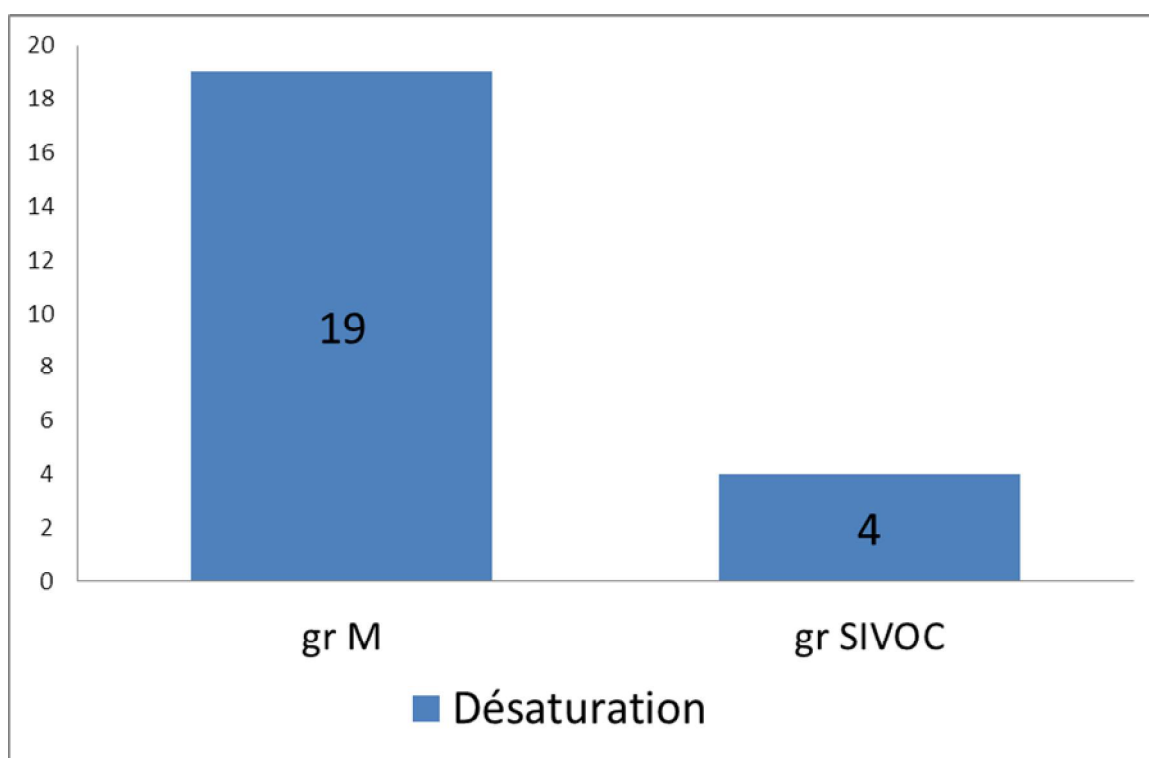
13 patients sur 50 ont été sédatisés par bolus et ont présenté une hypotension artérielle, tandis qu'uniquement 4 patients sédatisés par AIVOC ont présenté une hypotension.



**Graphique 9: Le nombre de patients présentant une tachycardie dans les deux groupes.**

### e) Retentissement respiratoires

L'incidence des désaturation (baisse de la saturation en dessous de 90%) était plus élevée dans le groupe M avec 19 cas versus 4 cas dans le groupe SIVOC. La différence était significative ( $P=0,029$ ).



**Graphique 10: Nombres de patients ayant présenté une désaturation.**

<b>Paramètres</b>	<b>Groupe M (n=50)</b>	<b>Groupe AIVOC (n=50)</b>	<b>p</b>
Délai de réveil (min)	19,4 ± 4,1	13,2 ± 4,8	0,007
Consommation totale de propofol (mg)	549,2 ± 59,6	414,4 ± 55,9	0,0019
Retentissement hémodynamique			
Tachycardie (n)	17/50	6/50	0,031
Hypotension (n)	13/50	4/50	0,045
Retentissement respiratoire			
Désaturation (n)	19/50	4/50	0,029

**Tableau II: données per procédures des patients.**



---

# *Discussion*



## IV. Discussion

### 1. Coloscopie

La coloscopie est actuellement l'examen de référence pour l'exploration du côlon. Elle permet d'explorer visuellement la totalité de la paroi colique et rectale, et d'effectuer des gestes à visée diagnostique (biopsie) ou thérapeutique (polypectomie, mucosectomie).

#### a) Préparation

Les 2 indicateurs clés de la préparation colique qui sont le taux d'intubation caecale et le taux de détection des adénomes sont corrélées à la qualité de la préparation [00].

Cette préparation passe d'abord par un **régime sans résidus 3j avant la réalisation de la coloscopie**. Il faut éviter la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'aspirine et de vitamines durant la semaine précédant l'examen. Eviter la consommation de boissons alcoolisées et arrêter le tabac. Boire beaucoup d'eau pour maintenir une hydratation suffisante lors de la vidange intestinale.

Ensuite il faut procéder à une préparation la veille de l'examen. De nombreuses préparations coliques sont actuellement commercialisées en pharmacie. Le polyéthylèneglycol ou **PEG** est le plus utilisé du fait de l'absence de réabsorption de ce produit au niveau des intestins.

Les solutions concentrées de phosphate de sodium équivalent à une véritable purge, et sont administrées sous un faible volume, soit deux doses de 45ml dilués dans 350ml d'eau, ingérées avec un intervalle de 10 à 12 heures la veille au soir et le matin de l'examen. La solution diluée de polyéthylène glycol

(PEG) additionnée d'électrolytes agit moins brutalement, elle est prescrite en deux temps avec deux à trois litres le soir et un à deux litres le matin de l'examen si la coloscopie est réalisée l'après-midi. S'il a lieu le matin, le patient ingère quatre litres de solution la veille au soir. Le PEG et le phosphate de sodium ont une efficacité comparable, mais cette dernière préparation entraîne une hyperphosphatémie et une hypokaliémie réactionnelle et doit être évitée chez les patients âgées et s'il y a défaillance cardiaque, rénale ou hépatique [0,0].

### **b) L'examen**

Le coloscope est introduit par l'anus dans le rectum puis dans le côlon, jusqu'au caecum (durée moyenne : 10 minutes). Pendant l'examen le CO<sub>2</sub> est insufflée dans l'intestin pour déplisser les parois et permettre la progression de l'appareil. L'inspection des parois des différents segments du côlon est effectuée au cours du retrait du coloscope qui doit être lent et progressif. Cette étape dure en moyenne 20 à 30 minutes (sauf si une exérèse ou une biopsie est réalisée).

La gêne ou la douleur ressentie lors des coloscopies est le plus souvent secondaire à l'insufflation de CO<sub>2</sub>, ainsi que lors du passage du coloscope au niveau des courbures du gros intestin.

### **c. Indications**

Les indications de la coloscopie en première intention sont :

- Des symptômes évoquant des TFI à condition qu'ils soient apparus après 50 ans.
- Des signes cliniques suggérant une pathologie organique intestinale.
- La découverte de sang dans les selles.

- L'existence d'un très haut risque génétique de cancer colorectal.
- L'antécédent d'une intervention en urgence d'exérèse, en particulier tumorale sans exploration préalable.

#### **d) Complications**

- Perforation colique (1 à 20 cas/1 000)
- Hémorragie après polypectomie (2 à 30 cas/1 000)
- Risque infectieux :
  - Cardiovasculaires : infarctus du myocarde, troubles de rythme , bradycardie vagale.
  - Cardio respiratoires liées à l'anesthésie

## **2. Anesthésie pour coloscopie**

La grande majorité des endoscopies pratiquées le sont avec l'aide d'une d'équipe d'anesthésie pour la sédation.

La coloscopie laisse à l'anesthésiste un accès libre et facile à la tête et donc aux voies aériennes du patient. Toutes les techniques de sédation et/ou d'anesthésie générale sont donc possibles. Cependant, il s'agit fréquemment d'un acte rapide (entre 20 et 30 minutes), ambulatoire, et les protocoles utilisés et recommandés maintiennent le patient en ventilation spontanée sans équipement des voies aériennes. Cependant, des circonstances particulières liées au terrain du patient (comorbidités associées...) ou aux conditions locales (actes d'une durée inhabituelle...) peuvent conduire à modifier la prise en charge.

### **a) Principes de la sédation**

Le terme sédation peut prêter à confusion. On différencie entre la sédation consciente où malgré la diminution 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 aux stimulations verbales ou physiques. Cette pratique de la sédation peropératoire correspond en partie au « *monitored anesthesia care* » (MAC) des anglo-saxons [5]. Une sédation plus profonde est parfois nécessaire, dans ce cas le risque de dépression des réflexes de protection des voies aériennes et de dépression respiratoire est plus élevé. En effet, selon les concentrations plasmatiques des agents administrés, il y'a une continuité entre sédation légère et sédation profonde, voire anesthésie générale [6]. Le passage d'une sédation consciente à une sédation profonde est imprévisible en raison de variabilités pharmacologiques interindividuelles et des interactions pharmacodynamiques entre les agents utilisés (hypnotique plus morphinique, par exemple).

### **b) Monitoring de la sédation**

La sédation doit obéir aux mêmes règles, en termes de surveillance et de sécurité, que l'anesthésie générale. Les risques et les inconvénients de la sédation peropératoire doivent être connus. La crainte majeure reste la survenue d'une dépression respiratoire et d'une hypoxémie. Une revue des complications de la sédation ayant donné lieu à des plaintes a montré une incidence similaire de décès et de séquelles neurologiques sous sédation ou sous anesthésie générale [7] ; 21 % des accidents étaient liés à une dépression respiratoire par excès de sédation, survenant préférentiellement chez des patients âgés de classe ASA 3 ou 4. Un monitoring approprié dont la capnographie aurait pu prévenir la moitié

de ces accidents. La surveillance respiratoire du patient en ventilation spontanée non intubé pourrait bénéficier de modèles de capnomètres à microflux pouvant être intégrés sur un dispositif d'oxygénothérapie de type lunettes [8,9]. Une PETCO supérieure à 50 mm Hg, une variation de la PETCO de plus de 10 mm Hg ou l'absence de courbe de capnographie sont des critères permettant de détecter précocement une dépression respiratoire non mise en évidence par l'oxymétrie de pouls et corrélée avec le niveau de sédation [10].

À côté du monitoring respiratoire, la profondeur de sédation doit être surveillée régulièrement en peropératoire. Le degré de sédation peut être évalué à l'aide d'échelles : la plus connue en France est celle de Ramsay qui comporte les 6 stades suivants : 1 : patient anxieux, agité ; 2 : patient calme, coopérant ; 3 : réponse aux ordres simples ; 4 : patient endormi avec réponse nette à la percussion de la gabelle ou à un bruit intense ; 5 : patient endormi avec réponse faible aux stimulations ; 6 : absence de réponse. Une échelle plus adaptée à la sédation en anesthésie est 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 [11].cette échelle est celle utilisé dans la plupart des études pour calculé le délai de réveil des patients.

**Tableau III: Échelle de sédation OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation)**

Réponse	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)

### c) Moyens de sédation

La sédation intraveineuse fait appel à un nombre limité de médicaments. Parmi les agents hypnotiques, les deux agents les plus employés restent le propofol et le midazolam [12]. Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du propofol en font un agent de choix très apprécié pour sa maniabilité, la qualité du réveil et ses propriétés antiémétiques. Les effets du midazolam sont plus difficiles à contrôler et selon les patients la réinjection même d'une dose minime peut faire évoluer un effet hypnotique mineur à une sédation profonde.

D'autres protocoles de sédation, en particulier en pédiatrie, l'utilisation de la kétamine à faibles doses, seule ou en association, a également été proposée [13,14] ; les manifestations psychiques ainsi que l'allongement de la période de réveil limitent son emploi en cas d'anesthésie ambulatoire.

Les morphiniques sont aussi souvent utilisés, seuls ou en association avec un hypnotique. Si l'effet pharmacologique principal des morphiniques est leur action antalgique, quelques études ont montré que ces agents, même utilisés seuls, pouvaient procurer des conditions générales de sédation satisfaisantes. Les molécules comme l'alfentanil ou le rémifentanil, avec un délai d'action court et une élimination rapide, sont les agents de choix dans ce contexte. Plusieurs études comparatives entre rémifentanil et propofol et montrent soit des résultats similaires en termes de niveau de satisfaction des patients, soit une supériorité du rémifentanil notamment pour gérer la douleur, l'inconfort et obtenir un retour à la normale du niveau de sédation. Par contre, le risque de dépression respiratoire est plus important avec le rémifentanil, l'incidence des nausées-vomissements est plus élevée et l'amnésie per-procédurale moins fréquente qu'avec le propofol [15,16].

Enfin, les agents par inhalation comme le sévoflurane permettent également de réaliser des sédations conscientes avec une récupération postopératoire des fonctions cognitives très rapide [17].

Vu les difficultés liées au maniement de la sédation intraveineuse, en particulier dans les pays où cette sédation est utilisée par des endoscopistes, le protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) est une alternative intéressante de par sa cinétique et son absence de retentissement ventilatoire [18]. Malheureusement, ces travaux étant réalisés par des gastro-entérologues, le  $N_2O$  était comparé dans les études à du

midazolam associé à du fentanyl ou de la péthidine, ce qui ne correspond plus à la pratique actuelle. Néanmoins, une étude a comparé l'administration de N<sub>2</sub>O à celle de propofol lors de coloscopies chez 100 patients [19]. Les résultats étaient satisfaisants dans les deux groupes sans différences significatives (douleur, récupération, maniabilité peropératoire...).

### **3. Agent anesthésiques**

#### **a) Midazolam**

Le midazolam a été synthétisé pour la première fois par Fryer et Walser en 1976 [20]. La structure chimique particulière du midazolam lui confère trois grandes propriétés qui le différencient des autres benzodiazépines classiques : sa basicité, sa stabilité en milieu aqueux et sa biotransformation rapide associée à une courte durée d'action.

Son mécanisme d'action est comparable à celui des autres molécules de sa classe. Il agit en potentialisant les effets de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) dans les canaux chlore des récepteurs GABA, créant ainsi une hyperpolarisation de la cellule et inhibant la transmission de l'influx nerveux.

#### **i. Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du midazolam répond à un modèle bi-compartimental [21]. Après administration IV, sa distribution plasmatique comporte deux phases distinctes : la phase initiale rapide correspond surtout à la distribution du médicament, alors que la deuxième phase, plus lente, dépend principalement de sa biotransformation [22].

Le midazolam est donc lié de façon très importante aux protéines plasmatiques et son volume de distribution estimé sur la base de la dose totale dans le plasma (lié et libre) ce qui sous-estime la distribution réelle de la forme non liée qui est pharmacologiquement active.

La demi-vie de distribution varie de 4 à 18 minutes [23], son délai d'action varie de 1 à 2 minutes.

Il a un métabolisme hépatique et une élimination rénale.

## **ii. Pharmacodynamie**

Le midazolam (0,15 mg/kg en IV sur 15 s) a produit une diminution significative de la pression systolique (5 %) et diastolique (10 %), et une augmentation de la fréquence cardiaque (18 %)[24]

Au niveau respiratoire le risque de dépression respiratoire est réel en déprimant directement les centres respiratoires [25]. Il réduit considérablement la sensibilité des réflexes de protection des voies respiratoires (toux, expiration forcée) [26] et la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub>. Ces effets sont transitoires mais ils peuvent être potentialisés par l'administration concomitante d'analgésiques opioïdes [27].

Il procure un effet anxiolytique, hypnotique et une amnésie antérograde.

Le midazolam doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé, insuffisant hépatique et rénales.

Il peut être utilisé seul pour les sédations en endoscopies digestives ou en associassent avec un opioïdes.

Les doses utilisées varient de 0.03mg/kg à 0.09mg/kg.

## **b) Ketamine**

La kétamine est un anesthésique général dont les effets psychodysléptiques ont limité les indications à certaines situations cliniques où il reste le produit de référence (tamponnade, asthme aigue grave, choc). Mais, ses effets inhibiteurs sur le récepteur NMDA à faible posologie lui donnent des propriétés analgésiques responsables d'un renouveau de son intérêt clinique [28].

Liposoluble et faiblement liée aux protéines plasmatiques (13 % à 35 %) [29], la kétamine a un délai d'action rapide (< 1 minute) et un grand volume de distribution. Son action hypnotique dure 10-15 minutes après un bolus IV ; ceci s'explique par une redistribution vers les tissus moins vascularisés. Elle peut être utilisée par voie intramusculaire avec une concentration plasmatique maximale obtenue 15 min après l'injection. La voie rectale et nasale sont réservés à la population pédiatrique.

Son métabolisme est hépatique avec des dérivés pharmacologiquement actifs mais 4 à 10 fois moins puissants à ceux de la kétamine [30].

La kétamine déprime l'activité électrophysiologique et fonctionnelle de différentes régions du néocortex et de structures sous corticales (thalamus), mais active celle du système limbique (anesthésie « dissociative »). Elle produit un état cataleptique associant un sommeil superficiel avec les yeux souvent ouverts, des pupilles dilatées et un réflexe cornéen conservé. Cet état s'accompagne d'une analgésie (dû à une action antagoniste sur les récepteurs NMDA), d'une amnésie et de phénomènes psychodysléptiques au réveil.

Les effets cardiovasculaires de la kétamine sont dus essentiellement à une augmentation des catécholamines circulante. La résultante est une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque [31]. L'administration d'un agent anesthésique déprimant l'activité sympathique centrale limite ces effets [32].

La kétamine diminue la réponse ventilatoire à différents stimuli (hypercapnie, hypoxie) mais n'altère pas la ventilation minute voire l'augmente à la différence des autres anesthésiques IV [33]. Une apnée est cependant possible lors d'une injection rapide ou en association avec un morphinique. L'hypersécrétion des glandes salivaires et bronchiques justifie l'administration d'atropine notamment chez l'enfant.

Les manifestations psychodysléptiques (hallucinations, délire...) sont fréquentes au réveil. L'administration conjointe d'une benzodiazépine ou de propofol prévient ces phénomènes.

La ketamine est contre-indiqué chez le patient psychiatrique, coronarien instable, insuffisant cardiaque et en cas hypertension intracrânienne.

La ketamine est utilisé pour la sédation procédurale et plus particulièrement chez l'enfant. Son administration peut se faire en intraveineuse à des doses de 1 to 2 mg/kg ou en intramusculaire (3 to 5 mg/kg) [34]. Elle peut être utilisée en associassent avec le propofol, le midazolam ou un opioïde.

### **c) Le sévoflurane**

Est un agent anesthésique volatil de la famille des éthers halogénés utilisé pour l'induction et l'entretien des anesthésies générales. Il présente une bonne tolérance clinique et sa pharmacologie qui permet un réveil rapide ont fait de lui un agent de choix, avec le desflurane, par rapport aux molécules plus anciennes (halothane, enflurane et isoflurane) dans les pays occidentaux.

Le sévoflurane est administré avec un évaporateur spécifiquement calibré pour lui, il permet un contrôle précis de la concentration délivrée. La concentration alvéolaire minimale (CAM) du sévoflurane diminue pour les patients âgés et lors de l'administration conjointe de protoxyde d'azote. La concentration doit être adaptée à chaque individu et ajustée pour obtenir l'effet voulu en fonction de l'âge du patient et de l'état clinique du patient. [35]

L'induction par le sévoflurane seul est obtenue par inhalation de 0,5 à 1,0% de sévoflurane dans l'oxygène avec ou sans protoxyde d'azote, par paliers de 0,5 à 1,0 % de sévoflurane, pour atteindre un maximum de 8 % chez l'adulte et chez l'enfant, jusqu'à l'obtention de la profondeur d'anesthésie souhaitée. Chez l'adulte, l'inhalation de concentration de sévoflurane allant jusqu'à 5 % produit généralement une anesthésie chirurgicale en moins de deux minutes.

Chez l'enfant, l'inhalation de concentration de sévoflurane allant jusqu'à 7% produit généralement une anesthésie chirurgicale en moins de deux minutes. [36]

Le sévoflurane produit une perte de conscience, une abolition réversible de la douleur et de l'activité motrice, une diminution des réflexes autonomes, une dépression respiratoire et cardiovasculaire. Ces effets sont dépendants de la concentration donnée.

Le sevoflurane a un faible coefficient de partage sang/gaz (0,65) donnant une récupération rapide en post-anesthésie.

Le sevoflurane est lui aussi utilisé pour la sédation procédurale incluant les coloscopies. Cette utilisation est beaucoup plus répandue chez les enfants (moins onéreux, améliore la productivité endoscopique et facilite l'abord veineux).

## **d) Le Propofol**

Le propofol ( Diprivan®) est le dernier agent hypnotique intraveineux mis sur le marché. C'est l'agent de choix dans presque la totalité des actes d'anesthésie. En effet, c'est un hypnotique non émétisant qui donne d'excellentes conditions d'accès aux voies aériennes, une stabilité hémodynamique et un réveil rapide, tant chez l'adulte que chez l'enfant. C'est le premier agent intraveineux à bénéficier d'un nouveau mode d'administration : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.

### **i. Les propriétés physico-chimiques**

À température ambiante, le propofol se présente comme une huile légèrement jaunâtre. Son pH est neutre 7,4 et son pKa est de 11,0, ce qui fait qu'au pH physiologique il est non ionisé à 99,7 % et extrêmement liposoluble.

La forme actuelle possède une concentration de 1 % (10 mg/ml) mais une concentration de 2 % est en cours de développement. Le propofol doit être stocké entre 2°C et 25 °C.

La perfusion de propofol peut être à l'origine d'une coloration verdâtre des urines [37]. Ce phénomène est dû à son métabolisme qui donne un dérivé phénolique vert conjugué dans le foie et excrété par le rein [38].

### **ii. Les propriétés pharmacocinétiques**

Le propofol est fortement lié aux protéines (97-98 %). 50% est lié aux hématies, dont 40 % aux membranes cellulaires, et 48 % est lié aux protéines plasmatiques, presque exclusivement l'albumine [39].

Après un bolus de propofol, les concentrations sanguines diminuent rapidement du fait d'une distribution à la fois vers le compartiment périphérique superficiel et le compartiment périphérique profond, avec un grand volume de distribution à l'équilibre. Cette distribution, qui décroît rapidement les concentrations en dessous de la zone d'efficacité clinique, explique la rapidité du réveil, même après une perfusion continue de propofol. De ce fait, la pharmacocinétique du propofol obéit à un modèle tricompartmental [40].

Il franchit la barrière placentaire [41].

Moins de 1 % du propofol administré est excrété inchangé. Le propofol est métabolisé rapidement, principalement dans le foie en glucuro- et sulfoconjugués, composés inactifs éliminés par le rein. Il subit également une hydroxylation en 4 par le cytochrome P450 2B6, aboutissant à la formation d'un 2,6-diisopropyl-1-4-quinol, qui peut également être conjugué. L'existence d'un métabolisme extra-hépatique du propofol a été démontrée par l'apparition de métabolites pendant la phase ante-hépatique de la transplantation hépatique [42]. Ce métabolisme extra hépatique prend place essentiellement dans les reins [43] et dans l'intestin grêle [44]. Les poumons ne contribuent pas de façon significative à la clairance du propofol.

La variation de la pharmacocinétique du propofol, obéit à plusieurs facteurs notamment: l'âge, le sexe, le poids, [45] ainsi que l'insuffisance hépatique et rénale et les interactions pharmacocinétiques avec d'autres agents de l'anesthésie.

### **iii. Les propriétés pharmacodynamiques**

#### **✓ Effets sur le système nerveux central**

Le propofol est un agent hypnotique. Il agit au niveau du site GABA, à un niveau distinct de celui des benzodiazépines.

Il a effet biphasique sur l'EEG et une action anticonvulsivante [46], il réduit le débit sanguin cérébral parallèle à la réduction de la consommation cérébrale d'oxygène [47]. Le propofol conserve l'autorégulation du débit sanguin cérébral [48] et n'altère pas les réponses vasomotrices cérébrales aux variations de PaCO<sub>2</sub>.

Une diminution de la PIC est consécutive à l'effet sur le DSC. La pression de perfusion cérébrale est maintenue tant que la pression artérielle moyenne reste à un niveau suffisant [49].

Il n'a pas d'action antalgique.

Lors de l'induction par le propofol, des mouvements anormaux de libération sous-corticale sont parfois constatés. Ils ne doivent pas être confondus avec des crises convulsives.

#### ✓ Effets hémodynamiques

L'induction de l'anesthésie par le propofol entraîne une diminution de la tension qui peut atteindre 40 %, par vasodilatation artérielle et surtout veineuse. Par rapport au thiopental, la chute tensionnelle est aggravée par l'absence de tachycardie réactionnelle. En effet, le propofol provoque un réétalonnage (*resetting*) du baroréflexe au profit de la composante parasympathique. Son action sur la contractilité cardiaque reste un sujet de controverse sans conséquence clinique documentée aux concentrations usuelles [50]. Les effets hémodynamiques du propofol sont plus marqués chez le sujet âgé, les patients hypovolémiques, lors de l'administration conjointe de morphiniques (surtout s'il n'existe pas de stimulation adrénergique), ou encore chez les sujets tarés [51].

### ✓ Effets respiratoires

Les effets ventilatoires de l'induction par le propofol sont dose dépendants et non spécifiques : diminution de la fréquence respiratoire et du volume courant pouvant aller jusqu'à une apnée dont la fréquence et la durée dépendent aussi de la vitesse d'injection [52]. La réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> et à l'hypoxie normocapnique est altérée [53]. La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est peu modifiée sous propofol. L'importance clinique de cette propriété reste cependant à préciser.

La dépression de la réactivité des muscles de la sphère pharyngolaryngée est plus marquée sous propofol, ce qui explique son utilisation préférentielle lors des intubations sans curare [54].

Le propofol réduit modérément le tonus bronchomoteur basal mais diminue la bronchoconstriction induite par de multiples agents pharmacologiques in vivo chez l'animal. Même si ces effets sont obtenus à des concentrations élevées, une fréquence moins importante de bronchospasmes et de sibilants au décours d'une intubation trachéale a été mesurée chez des asthmatiques lorsque l'induction était réalisée par du propofol en comparaison avec des barbituriques [55].

### ✓ Autres effets

Le propofol possède un effet antiémétique et anti-nauséux à des concentrations infra-hypnotiques [56]. Le site de cette action reste à préciser. Le propofol peut également prévenir les nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies.

Le propofol a des activités anti-oxydantes liées à sa proximité chimique de la vitamine E. Leur intérêt en pratique reste l'objet d'investigations, par exemple comme protecteur dans les syndromes d'ischémie-reperfusion [57].

Il ne ralentit pas le transit digestif [58] et n'altère pas la fonction hépatique. Il ne modifie pas la fonction rénale ni corticosurrénalienne.

Il diminue la pression intraoculaire et ne provoque pas d'histaminolibération notable.

Le propofol est utilisable chez les sujets sensibles à l'hyperthermie maligne [59], chez les porteurs d'une myopathie ou d'une porphyrie hépatique asymptomatique [60].

#### ✓ **Effets indésirables**

-Douleur à l'injection: L'injection de propofol peut être douloureuse (35 à 70 % des cas), surtout s'il est administré dans une veine de petit calibre. De nombreuses techniques ont été proposées pour tenter de réduire la fréquence de cet effet indésirable. La plus efficace est l'administration de xylocaïne 20 à 40 mg juste avant le propofol.

-Syndrome de perfusion de propofol: il survient lors d'une sédation prolongée au propofol. Initialement décrit chez des enfants recevant de fortes doses, ce syndrome associe une défaillance cardiaque, une acidose métabolique sévère, une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. Il est mortel dans 84 % des cas.

-MANIFESTATIONS ALLERGIQUES : Le propofol n'est pas histaminolibérateur, mais de rares cas de manifestations anaphylactiques vraies ont été rapportés à la molécule même de propofol (0,4 % de l'ensemble des réactions peranesthésiques décrites) [61].

#### **iv. Indications**

Le propofol peut être utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale à tous les âges de la vie à partir d'un mois. Il est également utilisé pour la sédation en anesthésie et en réanimation.

##### **✓ Agent d'induction et d'entretien de l'anesthésie générale**

La dose d'induction recommandée est de 1,5 à 2,5 mg/kg chez l'adulte jeune. Elle doit être diminuée et adaptée aux effets cliniques (titration) chez les sujets âgés [62].

Avec un morphinique, le propofol peut être utilisé pour la mise en place d'un masque laryngé ou l'intubation sans curare qui nécessitent une anesthésie profonde avec une dépression des réflexes pharyngolaryngés [63, 64].

L'entretien de l'anesthésie est obtenu par une perfusion continue de 4 à 10 mg/kg/h (pour les enfants de plus de 3 ans, des vitesses de 9 à 15 mg/kg/h peuvent être nécessaires).

##### **✓ Utilisation du propofol en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (aivoc)**

Les concentrations efficaces de propofol dans nombre de situations cliniques sont maintenant bien connues. La perte de connaissance survient pour des concentrations de 4 à 6  $\mu$ g/ml selon que le patient est prémédiqué ou non [65]. Pour l'entretien de l'anesthésie, les concentrations requises dépendent de l'intensité de la stimulation douloureuse et des agents associés (morphiniques surtout). Elles sont le plus souvent entre 2 et 8  $\mu$ g/ml. En général, à l'arrêt d'une perfusion de propofol, les patients ouvrent les yeux pour une concentration entre 0,8 et 1,5  $\mu$ g/ml, selon les concentrations résiduelles des agents co-administrés

et l'état physiologique du patient. C'est pour cela que, en l'absence de monitoring de la profondeur du sommeil, il n'est pas recommandé de cibler moins de 2 µg/ml de propofol, au risque d'augmenter le risque de mémorisation peropératoire. Dans le cadre de la sédation consciente, que l'AIVOC soit manipulée par l'anesthésiste ou le patient (sédation autocontrôlée) dans le cadre d'études cliniques, la concentration habituellement associée à une anxiolyse efficace sans perte de connaissance est entre 1 et 1,5 µg/ml. Ceci correspond à une vitesse de perfusion de 1 à 3 mg/kg/h.

L'utilisation du propofol en AIVOC n'est aujourd'hui autorisée en pratique clinique de routine que chez l'adulte.

#### ✓ **Agent de sédation interventionnelle**

Utilisé sous forme de bolus itératifs (0,5 mg/kg) ou administré en perfusion continue à une posologie de 1 à 4 mg/kg/h, en AIVOC (1 à 4 µg/ml), voire en sédation contrôlée par le patient, la maniabilité du propofol (délai et durée d'action brefs) en fait un agent de choix lors des sédations en ventilation spontanée. Il est utilisé dans le cadre des endoscopies digestives [66], de la radiologie [67] et de la cardiologie interventionnelles [68], de même qu'en sédation de complément des anesthésies locales ou locorégionales [69].

#### ✓ **Agent de sédation en réanimation**

Le propofol est de plus en plus utilisé pour la sédation en réanimation, où il permet le plus souvent un temps de sevrage rapide et une extubation plus précoce que le midazolam, surtout lorsqu'il est associé à du rémifentanyl [70].

## **v. Contre-indications**

### **✓ Absolues**

- Absence de matériel de réanimation
- Nouveau-né de moins de 1 mois
- Hypersensibilité à l'un des composants
- Allaitement
- Sédation de l'enfant

### **✓ Relatives**

- Grossesse.
- Hypovolémie, état de choc.
- Coronarien et insuffisant cardiaque.

### **e) Les Morphiniques**

Les opioïdes sont des analgésiques puissants, utilisés en anesthésie (générale et locorégionale), dans la phase postopératoire, pour le traitement des douleurs aiguës ou chroniques modérées à sévères (score de douleur égal ou supérieur à 4/10).

Ce sont des bases faibles qui se lient à des récepteurs. Ils sont classés en :

- agonistes purs : l'activité intrinsèque est de 1 ; par exemple fentanyl, péthidine, morphine, hydromorphone, codéine, méthadone, oxycodone ;
- agonistes-antagonistes : action agoniste sur les récepteurs kappa avec activité intrinsèque  $< 1$  et action antagoniste sur les récepteurs mu (non utilisé en anesthésie).

Ils agissent sur 4 types de récepteurs :

Commun =  $\mu$  : qui procure une analgésie mais qui est indissociable d'une détresse respiratoire

Autres : kappa (Analgésie, Sédation, Myosis) – Delta (Analgésie) – Sigma (Dysphorie).

Dans ce chapitre on abordera brièvement les principaux morphiniques (fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil) utilisés en anesthésie dans notre contexte et principalement pour les sédations.

### **i. Propriétés pharmacocinétiques des opioïdes.**

**Tableau IV: Propriétés pharmacocinétiques des opioïdes.**

Produit	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	pKa	Degré d'ionisation (%)	1/2 vie d'élimination	Volume de distribution (l)	Métabolisme
Morphine	30	7,9	70	2-4 h	23	Glucuroconjugaison
Péthidine	40	8,5	90	2-4 h	88	CYP2D6
Fentanyl (Sintényl®)	80-90	8,5	90	2-6 h	60	CYP3A4
Sufentanil (Sufenta®)	80-90	8,0	90	1 h	50	CYP3A4
Alfentanil (Rapifen®)	80-90	6,5	10	100 min	11	CYP3A4
Rémifentanil (Ultiva®)	70	7,1	Non précisé	10 min	8	Estérases tissulaires

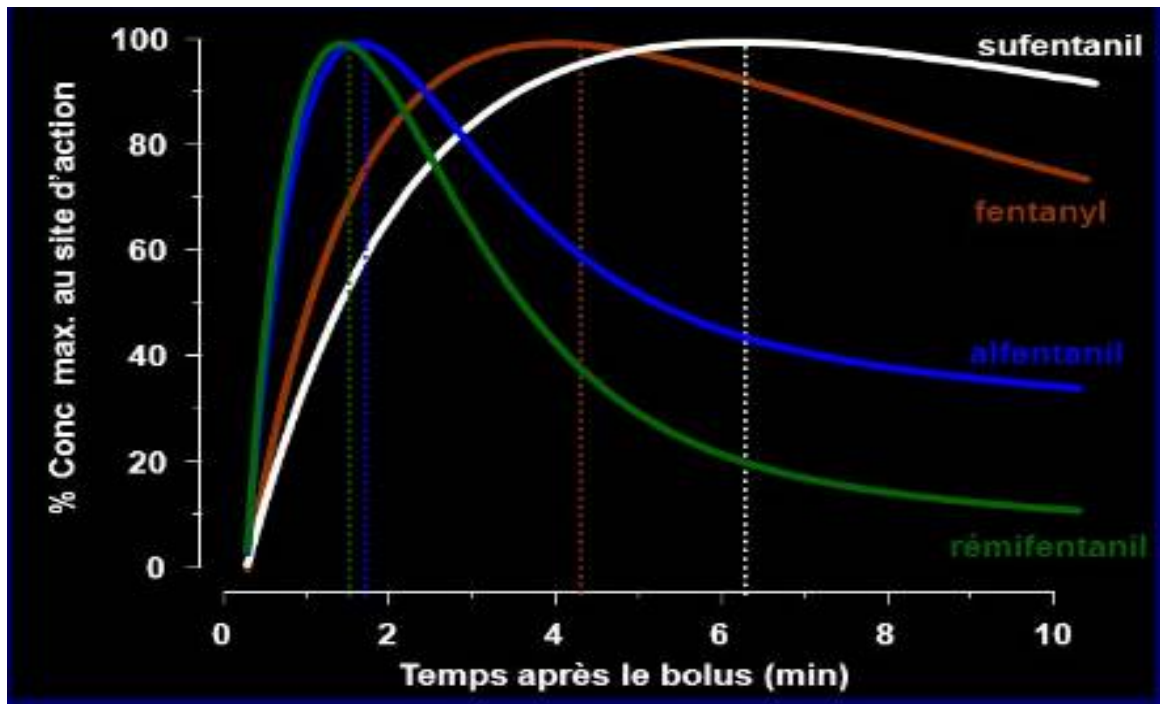


Figure 1: Delai d'action des morphiniques après bolus.

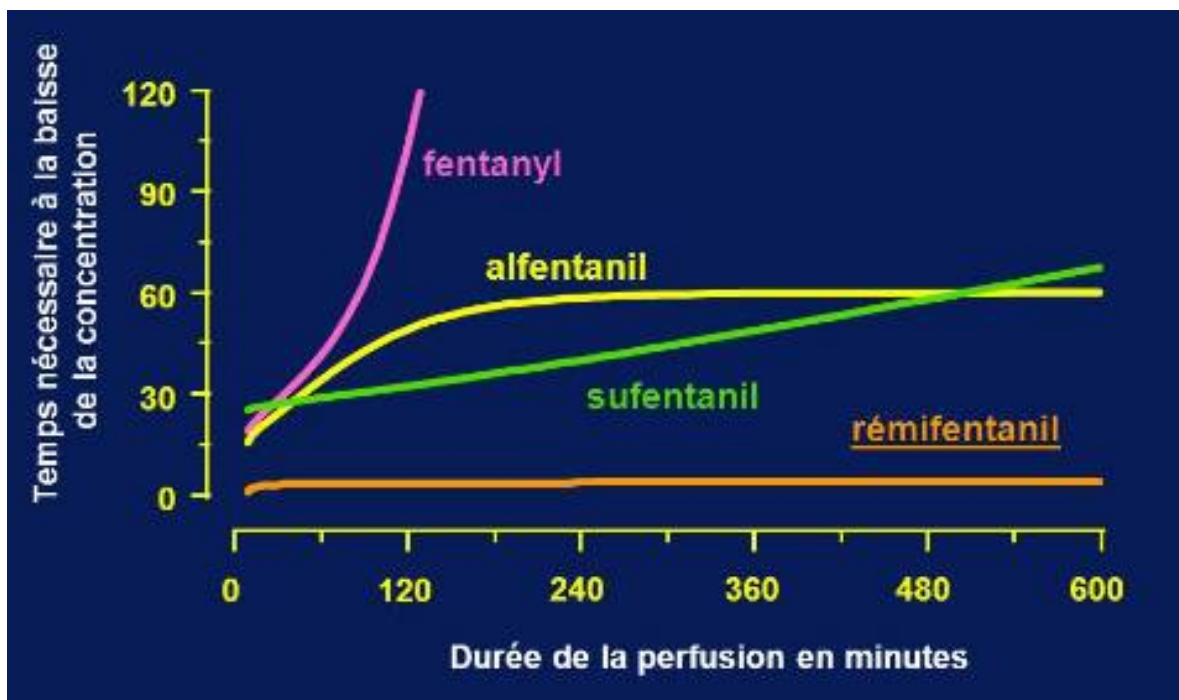


Figure 2: demie vie contextuelle des morphiniques.

### ✓ **Fentanyl et sulfentanil**

Ils sont tous les deux très liposolubles avec un délai d'action de 5 minutes après injection.

Lors d'une injection par bolus leurs durée d'action est de 30minutes environ ce qui est dû à un volume de distribution élevé, mais procure une analgésie prolongé.

En perfusion continue la demi-vie contextuelle du fentanyl est largement supérieure à celle du sulfentanil à cause de son élimination plasmatique plus rapide.

Ces caractéristiques ne sont pas idéales pour une utilisation pour des gestes courts comme les sédations.

### ✓ **Alfentanil**

L'alfentanil est peu liposoluble avec un volume de distribution faible donc une faible accumulation dans le compartiment musculaire et absence de recirculation.

Il a un pic d'action après 1 minute d'un bolus et une durée d'action de 10 à 20 min selon la dose.

Son métabolisme hépatique lui confère une variabilité interindividuelle et risque d'augmentation de la durée d'action en cas d'insuffisance hépatique.

### ✓ **Remifentanil**

Sa pharmacocinétique est proche à celle de l'alfentanil (peu liposoluble et un volume de distribution faible).

Métabolisé par des estérases plasmatiques et sans risques d'accumulation il est particulièrement adapté à une utilisation par perfusion continue (AIVOC).

Alfentanil et le remifentanil sont les plus adaptés pour une anesthésie de courte durée.

**Tableau V: Dosages et durées d'action des opioïdes utilisés en anesthésie.**

Produit	Dose d'induction (µg/kg)	Dose d'entretien	Bolus (µg/kg)	Pic d'action	Durée d'action (min)
Fentanyl (Sintényl®)	2-5	0,5-5 µg/kg/h	0,5-1,5	3-5 min	30-60
Sufentanil (Sufenta®)	0,2-0,6	0,5-1,5 µg/kg/h	0,1-0,25	2-6 min	40-60
Alfentanil (Rapifen®)	10-40	0,5-2 µg/kg/min	5-10	90 s	5-10
Rémifentanil (Ultiva®)	0,2-1	0,1-0,5 µg/kg/min	-	60 s	5-10

## ii. Propriétés pharmacodynamique

### ✓ Effets respiratoire

- Diminution de la fréquence respiratoire par action sur les centres respiratoires du tronc cérébral ; les opioïdes entraînent l'« oubli de respirer ».
- Diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (élévation du seuil d'apnée) et à l'hypoxie.
- Rigidité thoracique, dose-dépendante, par stimulation des récepteurs  $\mu$  du système nerveux central.

### ✓ Effets cardiovasculaire

- Diminution de la PAM par diminution du tonus des centres vasomoteurs.
- Effet chronotrope négatif par stimulation des récepteurs  $\mu$  du noyau du nerf vague.
- Maintien ou discrète diminution de l'inotropisme.

### ✓ Effets sur le système nerveux central

- Diminution modeste du DSC, de la PIC et de la consommation d'O<sub>2</sub>.
- Myosis par stimulation du noyau parasympathique d'Edinger-Westphal.
- Nausées et vomissements par probable stimulation de la *trigger zone* de l'area postrema située dans le plancher du 4<sup>e</sup> ventricule.

### ✓ Autres effets

- Réduction du péristaltisme et de la vidange gastrique, ce qui contribue à augmenter le risque de nausées.
- Spasme du sphincter d'Oddi.
- Réduction de la sécrétion des hormones de stress (cortisol, catécholamines) par action centrale.
- Stimulation de la libération d'hormone antidiurétique (ADH).

### iii. Effets secondaires

- Le prurit survient avec les opioïdes administrés par toutes les voies, mais son incidence est plus élevée en cas d'administration spinale. Le mécanisme paraît être médié par les neurones spinaux et il est réversible par la naloxone.

- Nausées et vomissements.

-Constipation.

-Rétention urinaire, surtout lors de l'utilisation de la voie périmédullaire.

-Sédation, somnolence, dépression respiratoire.

-Hallucinations, délire.

- Hyperalgésie (réponse exagérée à un stimulus douloureux) et allodynie (sensation douloureuse lors d'un stimulus non douloureux). Ces phénomènes, qui peuvent déjà apparaître en phase postopératoire immédiate, ont été reconnus récemment, depuis l'utilisation fréquente du rémifentanil. Ainsi, une quantité excessive de rémifentanil utilisée en peropératoire induirait des douleurs plus importantes

#### **4. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration(AIVOC)**

L'AIVOC (en anglais, TCI pour *target controlled infusion*) est un mode d'administration d'un agent intraveineux qui permet de déterminer une concentration cible (plasmatique ou au site d'action) pour un effet pharmacodynamique voulu. Le dispositif comporte un logiciel incluant un modèle pharmacocinétique qui calcule les doses nécessaires pour le bolus et la vitesse de perfusion pour atteindre et maintenir la concentration cible.

L'adaptation des doses et des débits de perfusion se fait grâce à un dispositif de perfusion formé de trois éléments :

- un pousse-seringue ;
- un ordinateur intégrant des modèles pharmacocinétiques ;
- un écran permettant une visualisation du système

L'intérêt principal de l'AIVOC est de garder des concentrations adaptées à l'intensité des stimuli et à l'état du patient, quelle que soit la durée de la procédure. La titration en fonction des besoins de chaque patient permet d'assurer une stabilité hémodynamique et de diminuer les doses pour obtenir un réveil plus rapide.

L'AIVOC se base sur des modèles pharmacocinétiques multicompartimentaux qui permet de prédire l'évolution des concentrations des agents anesthésiques.

Différents algorithmes de prévision pharmacocinétique ont été développés en fonction des drogues et des populations testées. Ces algorithmes ne tiennent pas tous compte des mêmes paramètres (âge, sexe, taille, poids, fonction rénale), ce qui fait que chaque modèle pharmacocinétique est spécifique : modèles de Marsh et de Schnider pour le propofol, modèle de Gepts pour le sufentanil, et modèle de Minto pour le rémifentanil.

#### **a) Bases pharmacocinétique et pharmacodynamique**

La pharmacocinétique correspond à la description de l'influence de l'organisme sur le devenir des médicaments.

Le médicament administré par voie intraveineuse se dilue d'abord dans le sang, puis se distribue dans les tissus. Il peut être fixé ou métabolisé au niveau des poumons, du foie ou des reins. Après sa redistribution dans tous les tissus de l'organisme, il est éliminé par dégradation enzymatique et excrété sous forme métabolisée ou inchangée.

L'évolution se fait par une élévation rapide de la concentration sanguine suivie d'une diminution initialement rapide puis plus lente de cette concentration [71 ,72].

La phase de diminution rapide correspond à la distribution du médicament vers certains tissus et la phase de diminution lente à son élimination de l'organisme.

Les drogues utilisés en anesthésie-réanimation et en particulier ceux utilisés en AIVOC ont des modèles pharmacocinétique avec deux ou trois compartiment.

Un modèle pharmacocinétique permet de prédire l'évolution des concentrations d'un médicament dans l'organisme après son administration et inversement permet de calculer la dose (en bolus ou en perfusion) à administrer pour atteindre et maintenir une concentration cible donnée [73].

#### **i. Modeles tricompartimentale, distributoin, clairance et demi-vie.**

La cinétique de la plupart des agents anesthésiques se fait selon des modèles a trois compartiments : un compartiment central (volume sanguin et tissus très richement vascularises) dans lequel le médicament est administré et a partir duquel il va être éliminer et deux compartiments périphériques ou l'agent se redistribue plus ou moins rapidement [73, 74]

Le modèle peut être décrit : soit par la somme de trois exponentielles correspondant à une distribution rapide ( $\alpha$ ), a une distribution plus lente ( $\beta$ ) vers des tissus moins vascularises, et à l'élimination ( $\gamma$ ) de l'agent (figure 6) ;soit par les volumes des compartiments ( $V_1, V_2, V_3$ ) et la différente micro constantes de transfert ( $k_{xy}$ ) entre les différents compartiments (figure 7).

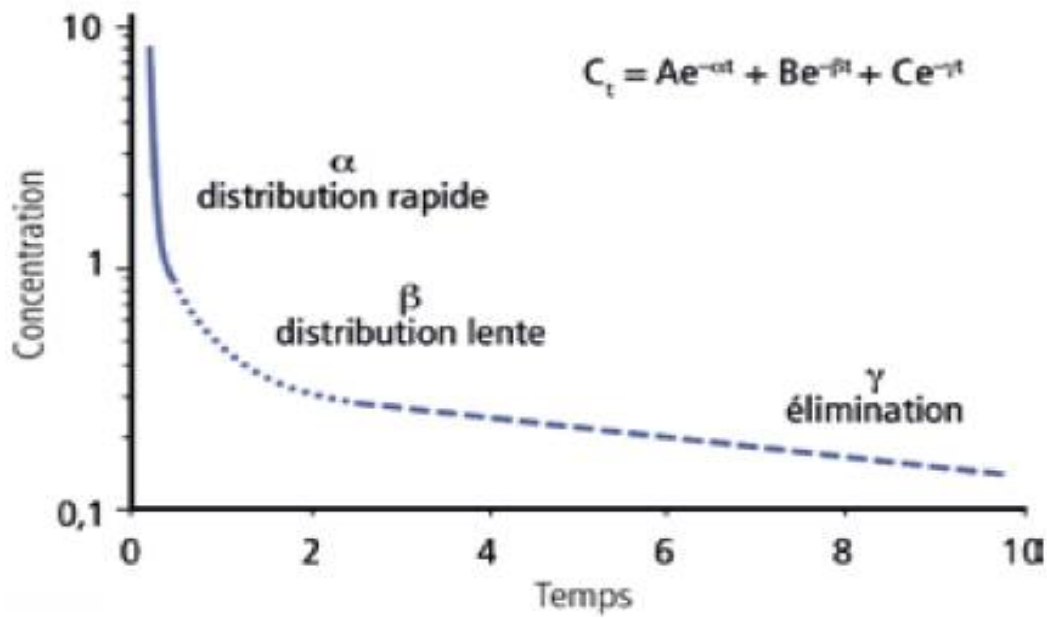


Figure 3: Décroissance de la concentration dans un modèle à trois compartiments.

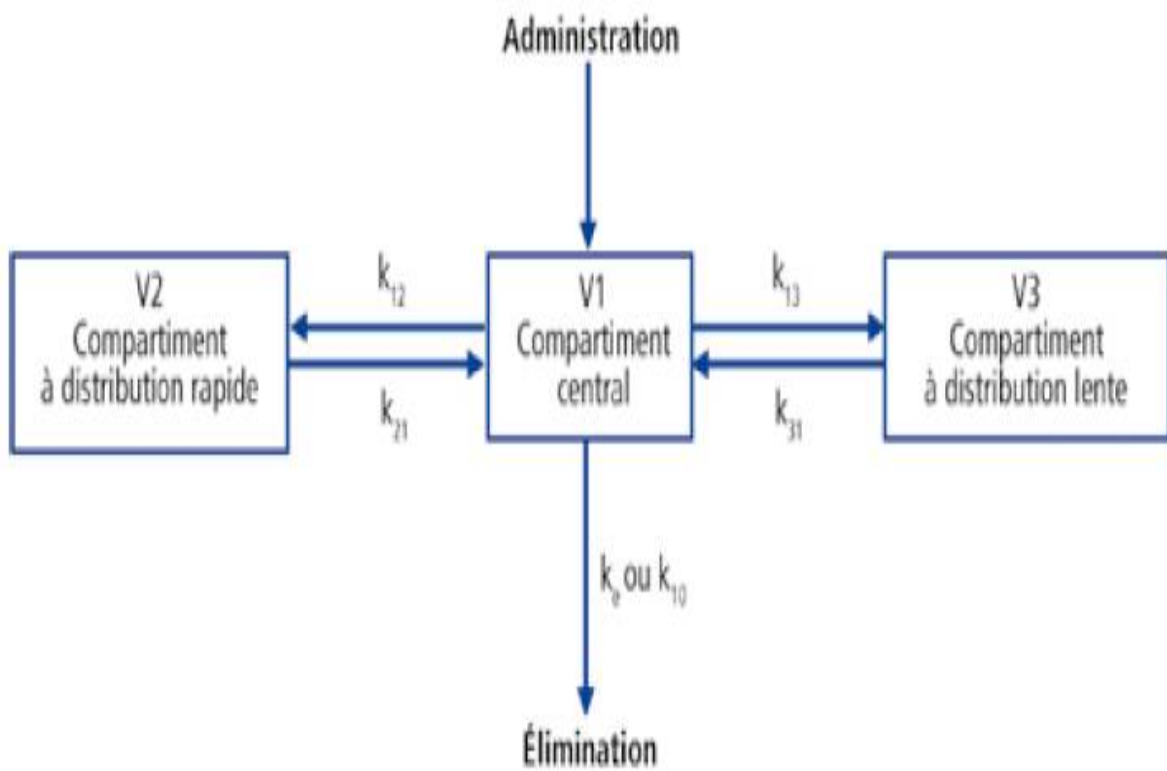


Figure 4: Modèle pharmacocinétique à trois compartiments.

Chaque compartiment est considéré comme un volume où la distribution du médicament serait homogène [75]:

Le compartiment central est le compartiment, où le médicament se distribue après une injection intraveineuse.

Le ou les compartiments périphériques sont celui ou ceux dans lesquels le médicament se distribue à partir du compartiment central.

Les vitesses de distribution et d'élimination d'un médicament changent en fonction des compartiments, du type de médicament et bien sûr du patient.

On définit donc, pour chaque médicament et pour chaque patient, les constantes suivantes:

- $K_1$ ,  $K_2$ , ou  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$  et  $K_{31}$ : les coefficients de transferts du compartiment central vers le ou les compartiments périphériques et du ou des compartiments périphériques vers le compartiment central. Elles correspondent aux clairances de distribution.
- $K_e$ : le coefficient d'élimination du produit à partir du compartiment central. Il correspond aux clairances d'élimination, essentiellement hépatiques et rénales.

En pratique, un modèle pharmacocinétique est établie à partir de l'évolution, en fonction du temps, des concentrations du médicament mesurées dans le plasma (partie intégrante du compartiment central) après administration de l'agent chez des volontaires sains ou des patients [74]. Selon la complexité du modèle (pharmacocinétique de population), les valeurs des différents paramètres ( $V$  et  $k$ ) peuvent être fixes ou dépendantes d'un certain nombre de  $C_0$  variables (poids, âge, masse maigre...). Le Tableau 7-I regroupe les principaux modèles pharmacocinétiques utilisés pour l'administration à objectif de concentration des agents anesthésiques.

**Tableau VI: Principaux modèles pharmacocinétiques utilisés pour l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.**

	<i>Propofol</i> Modèle de Marsh [17]	<i>Propofol</i> Modèle de Schnider [18,19]	<i>Sufentanil</i> Modèle de Gepts [20]	<i>Rémifentanil</i> Modèle de Minto [21,22]
V1 (litres)	0,228 · poids	4,27	14,3	5,1-0,0201 · (âge-40) + 0,072 · (LBM-55)
k <sub>10</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,119	0,0443 + 0,0107 · (poids-77) – 0,0159 · (LBM-59) + 0,0062 · (taille-177)	0,0645	[2,6-0,0162 · (âge-40) + 0,0191 · (LBM-55)] / V1
k <sub>12</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,112	0,302-0,0056 · (âge-53)	0,1086	[2,05-0,0301 · (âge-40)] / V1
k <sub>13</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0419	0,196	0,0229	[0,076-0,00113 · (âge-40)] / V1
k <sub>21</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,055	[1,29-0,024 · (âge-53)] / [18,9-0,391 · (âge-53)]	0,0245	[2,05-0,0301 · (âge-40)] / [9,82-0,0811 · (âge- 40) · 0,108 · (LBM-55)]
k <sub>31</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0033	0,0035	0,0013	[0,076-0,00113 · (âge-40)] / 5,42
k <sub>00</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,26	0,456	0,112	0,595-0,007 · (âge-40)

Poids et masse maigre (LBM) en kg ; âge en années ; taille en cm.

Cette modélisation a abouti aux notions mathématiques de volume de distribution, de clairance et de demi-vie, caractéristiques du médicament et de l'individu concernés.

Le volume de distribution correspond au volume théorique dans lequel le médicament devrait être réparti pour être à la même concentration que dans le plasma.

A l'équilibre, on suppose que l'agent administré est dilué uniformément dans le volume sanguin (modèle monocompartimentale). Ainsi, connaissant la dose de produit administrée (D) et sa concentration plasmatique (C), on peut en déduire le volume sanguin (V) par l'équation suivante :  $V = D / C$ .

En réalité, une fois le compartiment sanguin atteint, la concentration de l'agent va diminuer en fonction de l'importance de la distribution et le volume calculé ( $Vd = D / C$ ) correspond à un volume apparent qui permet de rendre compte de l'ampleur de la distribution du médicament dans l'organisme [74].

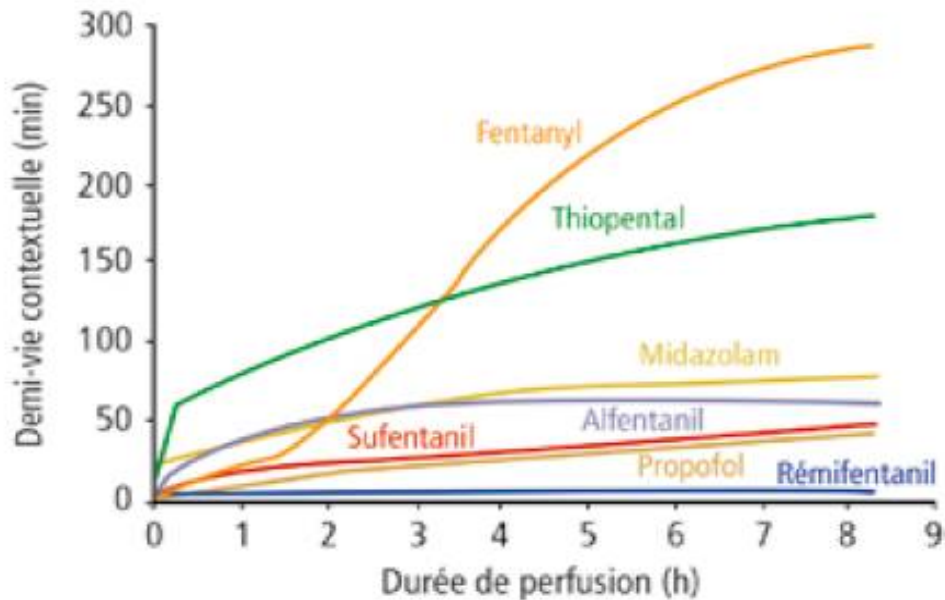
La détermination de ce volume permet en théorie de calculer la dose de charge nécessaire pour atteindre une concentration sanguine cible.

Après une dose de charge, si nous voulons ajuster la posologie d'un médicament administré de manière continue, on utilisera plutôt les valeurs à l'état stable ( $Vd_{ss}$ ). Ce dernier correspond au volume obtenu lorsque la concentration est constante. On considère classiquement que cette concentration à l'état stable ( $C_{ss}$ ) est atteinte lorsque le médicament a été perfusé pendant un temps correspondant à 5 fois sa demi-vie.

Les clairances sont des unités de débit; elles correspondent à un volume (de sang, de plasma, ou autre) totalement épuré de la substance concernée par unité de temps. La clairance d'élimination peut souvent être assimilée à la somme des clairances hépatiques et rénales, qui dépendent elles-mêmes des capacités enzymatiques de ces organes mais aussi du débit cardiaque.

La demi-vie d'élimination ( $T_{1/2}$ ) : temps nécessaire pour que la concentration sanguine diminue de moitié. La demi-vie d'un médicament est proportionnelle au volume de distribution et inversement proportionnelle à la clairance.

Demi-vie contextuelle a été ainsi définie comme le temps nécessaire pour que la concentration dans le compartiment central d'un médicament administré en perfusion continue diminue de moitié à l'arrêt de la perfusion [76].



**Figure 5: Demi-vie contextuelle des principaux agents d'anesthésie [41,46].**

Cette demi-vie contextuelle influence considérablement le choix de tel ou tel anesthésique intraveineux à administrer en perfusion continue: on préférera les produits dont la demi-vie contextuelle ne varie pas ou peu en fonction du temps (Propofol ou Etomidate pour les hypnotiques, Sufentanil, Alfentanil ou Remifentanil pour les morphiniques).

En clinique, la demi-vie contextuelle n'est pas très utile et on lui préfère le temps de décroissance à l'arrêt de la perfusion : temps mis à l'arrêt de la perfusion pour atteindre une concentration choisie, par exemple celle pour laquelle le réveil est attendu [77].

Ce paramètre peut être calculé par les dispositifs d'AIVOC.

## ii. Modélisation pharmacocinétique du propofol.

La modélisation pharmacocinétique du propofol a un intérêt tout particulier dans la mesure où elle sert de base à l'administration à objectif de concentration (AIVOC) de ce produit. La pharmacocinétique du propofol peut être décrite par un modèle tricompartimental dont les caractéristiques principales sont une clairance d'élimination élevée et une distribution rapide et importante à la fois vers le compartiment périphérique superficiel et le compartiment périphérique profond, avec un grand volume de distribution à l'équilibre.

Plusieurs modèles pharmacocinétiques du propofol ont été publiés. Les plus importants sont résumés dans le Tableau 9. On les appelle en général du nom du premier auteur de la publication initiale.

**Tableau VII: Les principaux modèles pharmacocinétiques du propofol.**

	<i>Gepts, 1987 [207]</i> n = 18	<i>Marsh, 1991 [70]</i> n = ?	<i>Schneider, 1998 [67]</i> n = 24	<i>Schuttler, 2000 [71]</i> n = 270
V1 (L)	16,9	0,228 × poids [16,0]	4,27	9,3 * (poids / 70) <sup>0,71</sup> *(age / 30) <sup>-0,39</sup> *(1 + bol * 1,61) [8,31]
V2 (L)	35	0,472 × poids [33]	18,9 – 0,391 × (âge-53) [24]	44,2*(poids / 70) <sup>0,61</sup> *(1 + bol * 0,73) [44,2]
V3 (L)	215	2,91 × poids [204]	238	266
CL1 (L/min)	2,011	0,027 × poids [1,899]	1,89 + 0,0456 × (poids -77) -0,0681 × (MM-59) + 0,0264 × (HT-177) [1,69]	Si âge ≤ 60 : 1,44 * (poids / 70) <sup>0,75</sup> Si âge > 60 : 1,44 * (poids / 70) <sup>0,75</sup> -(âge-60) * 0,045 [1,44]
CL2 (L/min)	1,927	0,026 × poids [1,788]	1,29 – 0,024 × (âge-53) [1,60]	2,25 * (poids / 70) <sup>0,62</sup> * (1-ven * 0,40) * (1 + bol * 2,02) [2,25]
CL3 (L/min)	0,708	0,0096 × poids [0,669]	0,84	0,92 * (poids / 70) <sup>0,55</sup> * (1-bol * 0,48) [0,92]

Les valeurs entre crochets représentent les paramètres calculés pour un homme de 40 ans, pesant 70 kg et mesurant 1,75 m, auquel on administre une perfusion de propofol et dont les échantillons sanguins sont artériels.

Ces quatre modèles diffèrent principalement par la taille du compartiment central et par la complexité (nombre de covariables significatives). Pour un adulte de poids et d'âge moyen, tous ces modèles donnent des valeurs similaires de clairance et de volumes de distribution périphériques.

Le modèle de Marsh a été conçu spécifiquement pour être intégré dans le premier dispositif d'AIVOC, Diprifusor[78]. Bien qu'il n'ait pas été établi chez des patients identifiés, il a été validé de façon prospective dans des situations variées [79-80] où il a montré sa capacité à décrire efficacement la cinétique du propofol chez l'adulte jeune. La principale critique que l'on peut faire à ce modèle est de n'intégrer que le poids total comme covariable. Il n'est, par conséquent, pas adapté pour décrire la cinétique du propofol chez le sujet âgé. D'ailleurs, son usage n'est pas recommandé au-delà de 55 ans.

Le modèle de Schnider est un modèle de population établi chez des volontaires de poids normal âgés de 26 à 81 ans [81]. Des prélèvements sanguins nombreux et précoces ont permis une estimation fine du volume du compartiment central, qui est le plus petit de tous les modèles présentés. L'âge et la masse maigre sont des variables significatives de ce modèle qui est donc recommandé pour prédire les concentrations chez le sujet âgé. Malheureusement, la formule utilisée pour calculer la masse maigre dans ce modèle [82] donne des résultats faux voire absurdes chez l'obèse morbide (aboutissant à une baisse de la valeur, voire à des valeurs négatives chez les patients à IMC (index de masse corporelle) très élevé). Par conséquent, ce modèle dans sa forme actuelle n'est pas recommandé chez l'obèse morbide.

Le modèle de Shnider a été intégré dans les dispositifs d'AIVOC actuellement distribués. Un certain nombre de modèles pédiatriques ont été publiés [83-84].

### **iii. Cible plasmatique et cible de la biophase.**

Le compartiment-effet, également appelé biophase, peut être défini de façon virtuelle comme un nouveau compartiment de l'organisme, qui correspondrait au site d'action du médicament administré. En fait, le site d'action d'un anesthésique n'est pas toujours parfaitement connu ou localisé.

L'AIVOC avec une cible plasmatique a représenté une amélioration très significative de l'administration du propofol [85].

Cependant, le sang n'est qu'un mode de transport de cette molécule, et il est rapidement paru intéressant de décrire puis de cibler une concentration au « site d'action » ou « site effet » plutôt qu'une concentration plasmatique lors d'une administration en AIVOC. Dans ce but, un soin tout particulier a été pris pour caractériser le temps de transfert du propofol vers ses récepteurs et la cinétique d'action de ce produit. Partant des travaux fondateurs de Fuseau et Sheiner [86], un compartiment « effet » de volume virtuel, caractérisé principalement par la vitesse à laquelle le propofol en sort ( $k_{e0}$ ) a été conçu.

On définit la concentration dans le compartiment effet (cette concentration n'est pas mesurable) à partir de l'effet observé. Elle est alors égale à la concentration plasmatique qui à l'équilibre produit le même effet. La concentration effet suit la concentration plasmatique avec un retard (hystérésis d'effet) décrit par la constante de transfert sang/site d'action.

Ce laps de temps est mesurable: il s'agit du décalage entre le moment où la concentration plasmatique est maximale et le moment où l'effet clinique obtenu est également maximal.

Schnider a été le premier à publier un modèle complet cinétique et dynamique du propofol [87]. Il a décrit un paramètre physiologique de transfert indépendant de toute modélisation, le délai d'action maximale (*time du peak effect*,  $T_{peak}$ ) est estimé pour le propofol à 1,6 minute [88].

L'existence de ce paramètre permet de valider les valeurs proposées de la constante de transfert  $ke_0$  en les confrontant à l'action clinique. Elle a également permis le calcul du  $ke_0$  qu'il faut lier aux paramètres cinétiques du modèle de Marsh pour obtenir le  $T_{peak}$  décrit par Schnider [89].

Les difficultés observées dans la modélisation de la phase initiale à la fois sur le plan cinétique et dynamique amène à des incertitudes dans la description de la phase d'induction de l'anesthésie [90, 91].

La variabilité initiale reste cependant moindre avec les dispositifs d'AIVOC qu'avec l'administration traditionnelle d'un bolus d'induction [92].

### **b) Utilisation des bases pharmacologiques en AIVOC**

Dès qu'un modèle pharmacocinétique reliant la dose à la concentration a été validée et publié, tout agent anesthésique peut théoriquement être administré en AIVOC en inversant les équations. Au lieu de fixer la dose et de calculer la concentration qui va en résulter, l'AIVOC consiste à choisir la concentration à atteindre et à maintenir dans le sang ou au site d'action appelée concentration "cible", et à faire calculer les doses correspondantes par un logiciel, intégré ou séparé, qui commande l'administration par le pousse-seringue [93].

Le logiciel agit de la façon suivante [94]:

- Il calcule une dose initiale destinée à remplir le compartiment central (assimilé au volume sanguin) pour atteindre la concentration désirée sans la dépasser.

- Il y ajoute une perfusion continue à vitesse constante destinée à compenser l'élimination qui commence dès que le médicament est présent dans l'organisme
- Il y ajoute également une perfusion continue à débit décroissant afin de compenser la distribution aux compartiments non actifs de l'organisme, distribution qui va ralentir progressivement quand ces compartiments vont progressivement se saturer.

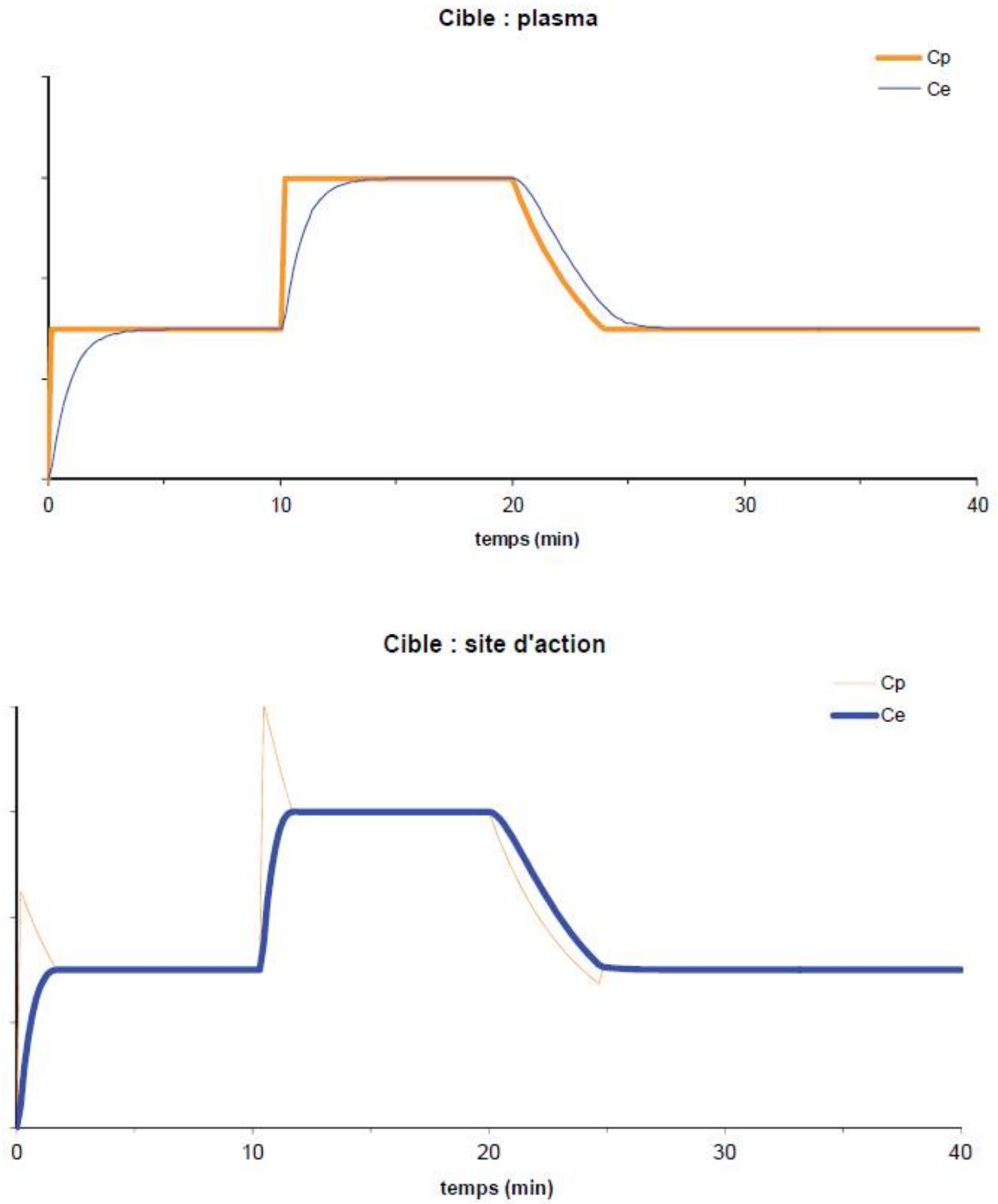
C'est le schéma "Bolus - Elimination - Transfert".

-Si, dans un second temps, l'utilisateur souhaite augmenter la concentration cible, le logiciel calcule le bolus additionnel nécessaire pour atteindre la nouvelle cible, et réajuste la perfusion continue en tenant compte de l'historique de la perfusion et des quantités stockées (figure 10).

-Si l'utilisateur décide de diminuer la concentration cible, le logiciel stoppe la perfusion, calcule de façon itérative la concentration dans chaque compartiment en fonction des quantités stockées et redémarre la perfusion lorsqu'on s'approche de la nouvelle cible afin de s'y maintenir.

L'AIVOC permet donc une titration par paliers qui permet de raisonner directement sur la concentration et sur les effets qu'elle engendre (surdosage ou sous dosage) en s'affranchissant du temps : si une concentration donnée permet de placer un patient à une profondeur d'anesthésie optimale au début de sa chirurgie, la même concentration appliquée au même patient avec la même stimulation chirurgicale sera toujours optimale plusieurs heures plus tard.

Le délai pour atteindre la cible au site d'action est nettement réduit en ciblant le site d'action (ce), mais au prix d'un surdosage de la concentration plasmatique (cp)



**Figure 6: Comparaison entre cible au site d'action (en bas) et cible plasmatique (en haut).**

### **c) Agents anesthésiques en AIVOC**

En théorie, tous les agents anesthésiques, pour lesquels au moins un modèle pharmacocinétique a été publiée, pourraient être administrés en AIVOC. Mais la pratique de l'AIVOC en routine est plus restreinte pour 2 raisons.

La première est liée à la pharmacocinétique des agents : Lorsqu'un agent s'accumule beaucoup et s'élimine lentement comme le fentanyl ou le thiopental, le fait de vouloir maintenir un plateau de concentration s'accompagne inévitablement d'un allongement exponentiel des délais de réveil, incompatible avec les pratiques de l'anesthésie.

En d'autres termes, ces agents, qui ne sont pas recommandés en perfusion continue en anesthésie, ne le sont pas non plus en AIVOC.

La deuxième condition est réglementaire et exige que les concentrations cibles recommandées figurent dans la notice d'AMM de l'agent anesthésique.

A ce jour, ces 2 conditions sont remplies pour le propofol, le sufentanil, le rémifentanil et l'alfentanil.

Pour les morphiniques, un seul modèle par morphinique est proposé dans les appareils d'AIVOC (figure11).

Les modèles retenus pour le sufentanil et l'alfentanil n'ont aucune covariable [95,96]. La pertinence de ce choix a été vérifiée a posteriori dans d'autres publications [97,98].

**Tableau VIII: Modèles pharmacocinétiques des morphiniques**

	Modèles			Rémifentanil : valeurs pour (poids (IMC))		
	Sufentanil [4]	Alfentanil [5]	Rémifentanil [39]	70 kg, (55 kg/m <sup>2</sup> )	125 kg, (68 kg/m <sup>2</sup> )	200 kg, (43 kg/m <sup>2</sup> )
V1 (L)	14.31	2.19	5.1 - 0.0201*(age - 40) + 0.072*(LBM - 55)	5.12	6.06	4.22
V2	63.1	6.71	9.82 - 0.0811*(Age - 40) + 0.108*(LBM - 55)	9.85	11.26	8.51
V3	261.6	14.56	5.42	5.42	5.42	5.42
CL1 (L/min)	0.92	0.199	2.6 - 0.0162*(Age - 40) + 0.0191*(LBM - 55)	2.61	2.85	2.37
CL2	1.55	1.437	2.05 - 0.0301*(Age - 40)	2.05	2.05	2.05
CL3	0.33	0.247	0.0706 - 0.0113*(Age - 40)	0.07	0.07	0.07

Le modèle du rémifentanil est adapté à l'âge : pour la même concentration cible, la dose délivrée en AIVOC sera donc diminuée. Mais il faut se rappeler que le patient âgé est aussi plus sensible au rémifentanil que le patient jeune. Il faudra donc aussi diminuer la concentration cible dans cette population, même si le modèle pharmacocinétique est ajustée à l'âge.

Le modèle du rémifentanil est également adapté à la masse maigre. Malheureusement, lors de la mise sur le marché des dispositifs médicaux d'AIVOC, tous les industriels ont utilisé une formule d'estimation de la masse maigre établie par James il y a 40 ans sur des patients de moins de 130 kg. Cette formule non linéaire renvoie des valeurs de masse maigre qui augmentent comme attendu dans cette gamme de valeurs. Mais, si on l'extrapole au-delà d'un

IMC de 42 kg/m<sup>2</sup> chez l'homme ou 35 kg/m<sup>2</sup> chez la femme, la masse maigre diminue, puis devient négative ! Cela induit une sous-estimation du volume de distribution et de la Clairance et une réduction inappropriée des doses délivrées en AIVOC avec un risque de sous-dosage. Pour limiter ce risque, les industriels ont bloqué l'utilisation du rémifentanyl au-delà de 42 kg/m<sup>2</sup> (chez l'homme) ou 35 kg/m<sup>2</sup> (chez la femme) d'IMC, considérant qu'il vaut mieux perfuser le patient comme s'il était un peu moins obèse qu'il ne l'est, plutôt qu'en prenant en compte une masse maigre négative.

Pour le propofol le modèle "historique" de Marsh dont la seule Co variable est le poids [99] et le modèle plus récent, en analyse de population, de Schnider, qui ajuste le modèle selon le poids, la masse maigre et l'âge [100] sont les plus utilisés. Ils sont discutés dans le chapitre modélisation pharmacocinétique du propofol.

#### **d) Matériel pour AIVOC**

En Europe Comme tout dispositif médical (DM) participant aux soins, les pousse-seringues et logiciels d'AIVOC doivent être homologués pour l'AIVOC, c'est-à-dire avoir fait une démarche d'analyse de risque et d'autodéclaration conclue (en Europe) par le marquage CE.

Depuis plus de 30 ans, plusieurs logiciels prototypes dont certains très performants et robustes, ont été distribués dans le monde entier (CACII, Stanpump, PAMO, Toolbox, Rugloop, Tivatrainner ...). Mais aucun n'est marqué CE, et ces logiciels ne sont donc pas légalement autorisés à piloter l'administration des agents anesthésiques en dehors de protocoles de recherche.

Le premier DM d'AIVOC commercialisé a été le Diprifusor en 1996, qui permettait une AIVOC à cible plasmatique de propofol avec le modèle de Marsh. Il ne fonctionnait qu'avec des seringues préremplies munies d'une pastille magnétique qui permettait une reconnaissance automatique de l'agent et de la dilution (propofol, 1 ou 2%). Malheureusement, cette reconnaissance n'a pas été reconduite sur les appareils plus récents en raison du coût des seringues et le risque d'erreur de seringue ou de dilution est redevenu possible avec les appareils modernes dits "open TCI".



**Figure 7: Seringue auto pousseuse (diprifusor)**

Plusieurs sociétés proposent aujourd'hui des pousse-seringues d'AIVOC séparés ou intégrés dans une base de perfusion (\*) :

- Fresenius Kabi : Base Priméa\* (sortie en 2003), Injectomat (2008)

- Carefusion : PK II (2003)
- B-Braun : Perfusor Space\* (2009)
- Terumo, Arcomed, Ork ...

Tous permettent de faire de l'AIVOC à cible plasmatique ou au site d'action avec au minimum le propofol, le rémifentanyl et le sufentanyl et utilisent a priori les mêmes algorithmes.

Ils peuvent différer par leur ergonomie et leur comportement en cas de dysfonction logicielle ou matérielle.

### **e) Bonnes pratiques d'utilisation**

Ces règles de bonnes pratiques peuvent se résumer en 1 pensée : pour que les concentrations prédites par l'AIVOC ne soient ni dangereuses ni absurdes, il faut que le pousse-seringue délivre au patient ce que son logiciel croit qu'il délivre et rien d'autre.

- Comme toute perfusion continue, l'AIVOC doit obéir à des règles rigoureuses de standardisation des dilutions et d'étiquetage. Le choix d'une seule dilution pour chaque agent au sein d'une équipe est recommandé. Avec une base de perfusion, il est possible de positionner la seringue de morphinique en haut et celle de propofol en bas et d'indiquer au logiciel le contraire ce qui est évité par une grande vigilance au moment des réglages.

- Il faut éviter tout bolus manuel fait en dehors du pousse-seringue d'AIVOC et qui ne sera donc pas pris en compte dans la prédiction des concentrations

- Inversement, un raccord de perfusion débranché, une voie veineuse changée pendant la perfusion occasionnent une fuite d'agent anesthésique que le logiciel croit avoir été perfusé au patient et induit un sous dosage. Si ces circonstances se présentent, il est facile de mettre d'abord la cible à 0 avant de commencer les manipulations.

- De même, une colonne d'agent anesthésique qui remonte dans la tubulure de perfusion puis est administré brutalement à la faveur d'une purge rend caduque la prédiction des concentrations et peut de plus être extrêmement délétère. L'AIVOC exige donc un espace mort réduit et une valve anti-retour en amont.

- L'AIVOC perfuse selon le modèle pharmacocinétique de chaque agent. Si d'autres médicaments sont mélangés dans la même seringue, ils seront administrés selon un modèle qui ne leur correspond pas ce qui peut être imprécis, voire dangereux.

#### **f) Perspectives de développement**

Née pour le propofol à l'entretien de l'anesthésie, l'AIVOC s'est élargie dès la disponibilité des pompes et de cibles recommandées aux morphiniques d'anesthésie et en particulier au rémifentanil que son profil ON / OFF oblige à administrer en continu.

L'AIVOC de propofol ou de morphinique a ensuite été proposée pour la sédation en ventilation spontanée, où la précision de la titration est apparue particulièrement utile entre apnée et réveil [101]. Elle pourrait s'appliquer à la sédation en réanimation même si cette utilisation est aujourd'hui peu répandue.

Quelques expériences de PCA (patient controlled analgesia) [102] ou de PCS (patient controlled sedation) [103,104] en AIVOC ont été décrites, mais on est encore loin du marquage CE.

D'autres médicaments pourraient être administrés en AIVOC comme le midazolam en réanimation [105,106] ou les curares. Des modèles complets pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques étant disponibles.

Enfin, l'AIVOC peut faire l'objet d'une boucle fermée asservi à un paramètre quantitatif comme le BIS et plusieurs équipes en Europe en ont déjà démontré la faisabilité [107-108]. L'utilisation de cet asservissement automatique améliore la durée passée dans la fourchette de BIS recommandée (40-60). Elle améliore potentiellement aussi la stabilité hémodynamique [109].

On peut espérer que le développement de ces boucles apportera une amélioration supplémentaire à la stabilité et/ou à la maniabilité d'anesthésie tout en minimisant le nombre d'interventions humaines. Le développement, l'analyse de risque et le marquage CE restent à faire.



---

***Comparaison entre l'utilisation  
du propofol en bolus et en AIVOC  
pour la sédation en coloscopie***

---



## **V. Comparaison entre l'utilisation du propofol en bolus et en AIVOC pour la sédation en coloscopie**

Plusieurs études ont comparées l'utilisation du propofol en AIVOC ou en bolus en se basant sur plusieurs paramètres : dont le délai de réveil, le retentissement hémodynamique et respiratoire, la satisfaction du patient et de l'opérateur et la dose totale de propofol utilisée.

### **1. Délai de réveil**

L'utilisation de l'AIVOC permet d'obtenir des délais de réveil plus court que lors de l'utilisation manuel.

L'étude de Min-Hsien Chiang et al [110] ayant inclus 220 patients avec des scores ASA entre 1 et 2 a montré un délai de réveil plus rapide dans le groupe utilisant l'AIVOC ( $14.58 \pm 8.55$  minutes) par rapport au groupe ayant utilisé la propofol en bolus ( $17.91 \pm 7.72$  minutes).

Chan WH et al[111] sur une étude ayant porté sur 120 participants(concernant les coloscopies) a aussi montré un délai de réveil plus court pour le groupe bénéficiant de l'AIVOC, cependant aucune différence significative ( $P = 0.476$ ) n'a été noté 5,10 et 30minutes après le réveil en salle de surveillance post interventionnelle(sspi). Tous les patients ont quitté la sspi avant 30minutes sauf 2 d'entre eux qui faisait partie du groupe ayant bénéficié d'une sédation par bolus. Cette étude a aussi inclut 100 patients bénéficiant d'une fibroscopie œsogastroduodéal, le délai de réveil dans les 2 groupes étaient similaires, cependant la durée du geste était plus courte.

Jia-feng Wang et al [114] ont réalisés une étude menée par les résidents en anesthésie qui étaient séparés en 2 groupes, un groupe réalisant les sédations pour coloscopies par AIVOC et l'autre utilisant la sédation manuel. Cette étude a montré un délai de réveil plus court chez le groupe AIVOC ( $9.1 \pm 2.4$  versus  $11.3 \pm 2.6$ ) ( $P < 0.001$ ).

Yi-Ting Chang et al [112] ont réalisé une étude similaire sur 100 patients bénéficiant d'une coloscopie plus fibroscopies. L'anesthésie a été réalisé chez les 2 groupes par alfentnil associé à du midazolam puis l'administration du propofol soit par bolus ou par AIVOC. Dans cette étude le délai de réveil était plus court chez le groupe sedaté par bolus, mais dans ce groupe 5 patients se sont réveillés au milieu du geste endoscopique ce qui prouve que la sédation était insuffisante et qui explique le réveil plus court. Néanmoins aucune différence n'a été noté concernant le réveil entre les 2 groupes 20 minutes après la fin du geste.

L'étude de Riphous A et al [113] incluant 100 patients a montré un reveil plus rapide dans le groupe anesthésié par bolus ( $19 \pm 5$  versus  $23 \pm 6$  min,  $p < 0.001$ ). Mais comme signalé par l'auteur lui-même cette différence peut s'expliquer par le fait que l'arrêt de la perfusion dans le groupe bénéficiant de l'AIVOC se fait à la fin de l'endoscopie alors que le dernier bolus délivré se faisait plusieurs minutes avant la fin du geste. Aucune différence n'a été notée à 30 minutes.

Notre étude a montré un délai de réveil plus court dans le groupe SIVOC par rapport au groupe M avec un délai de  $19,4 \pm 4,1$  minutes dans le groupe M versus  $13,2 \pm 4,8$  minutes pour le groupe AIVOC avec donc une différence significative ( $p=0,007$ ).

## 2. Retentissement hémodynamique

Min-Hsien Chiang et al [110], a montré dans cette étude que le groupe bolus présentait plus hypotension que le groupe AIVOC. La diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) a été calculée en pourcentage par rapport à la PAM initial. Les épisodes d'hypotension de plus que 20% ont été plus courts dans le groupe sédaté par AIVOC . Les doses totales d'éphédrine étaient plus élevées dans le groupe bolus mais les résultats n'étaient pas significatifs ( $5.96 \pm 10.42$ mg vs.  $4.55 \pm 8.27$  mg;  $P = 0.244$ ).

Ces résultats sont confirmés par l'étude de Chan WH et al [111] qui a objectivé une hypotension plus importante chez les patients bénéficiant du propofol par bolus. La pression artérielle systolique et diastolique ont été significativement plus basse dans le groupe bolus :  $96 \pm 12$  mmHg vs  $107 \pm 16$  mmHg ( $P < 0.001$ ) pour la pression systolique et  $61 \pm 14$  mmHg vs  $70 \pm 13$  mmHg ( $P < 0.001$ ) pour la diastolique.

Les mêmes résultats ont été retrouvés chez Jia-feng Wang et al [114] où ils ont notés plus d'hypotension dans le groupe des réalisant des sédations manuellement par rapport à l'AIVOC.

L'étude de Riphaut A et al [113] n'a pas trouvé de différence significative entre les deux groupes concernant le retentissement hémodynamique.

Yi-Ting Chang et al [112] ont trouvé que le groupe pour lequel l'AIVOC a été utilisé présentait plus d'hypotension (variation de la PAM par rapport à l'état de base). Cependant cette étude présente un biais de dose comme nous l'avons signalé précédemment ; le nombre de réveil au cours du geste était élevé dans le groupe anesthésié par bolus avec des doses de propofol inférieure à celle du groupe utilisant l'AIVOC. Par conséquent les épisodes d'hypotension étaient plus courts pour le groupe bolus au prix d'une qualité d'anesthésie significativement inférieure à celle du groupe AIVOC.

Dans notre étude, les patients du groupe M présentaient beaucoup plus de tachycardie et d'épisodes d'hypotension par rapport à ceux du groupe SIVOC avec une différence significative respectivement ( $P=0,031$ ,  $P=0,0045$ ).

### **3. Retentissement respiratoire**

Concernant le retentissement respiratoire, Min-Hsien Chiang et al [110] ont montré que les durées de bradypnée (définie par une fréquence respiratoire inférieure à 8 cycles par minutes) étaient plus courtes dans le groupe AIVOC ( $9.18\pm 12.00\%$  vs.  $13.81\pm 15.92\%$ ;  $P=0.013$ ). L'incidence des désaturations était plus élevée dans le groupe utilisant les bolus.

Ce même constat a aussi été retrouvé dans l'étude de Chan WH et al [111] où 6 patients anesthésiés par bolus ont présenté une hypoxie alors qu'aucun patient du groupe AIVOC n'a présenté de désaturation.

De la même manière, Jia-feng Wang et al [114] a démontré que le groupe AIVOC a présenté moins de désaturation que le groupe bolus.

Par contre, l'étude de Riphaut A et al [113] n'a pas trouvé de différence significative concernant les épisodes d'hypoxie lors de la réalisation d'une sédation modérée.

De même pour Yi-Ting Chang et al [112] où aucun patient des deux groupes n'a présenté d'apnée, mais l'augmentation de la capnie était supérieure pour le groupe utilisant l'AIVOC.

Concernant notre étude, l'incidence des désaturations était plus élevée dans le groupe M avec 19 cas versus 4 cas dans le groupe SIVOC.

L'AIVOC permet une administration continue du propofol est donc évite les pics plasmatiques responsables des effets cardiovasculaires et respiratoires.

Il est à noter que les effets de l'AIVOC par rapport à l'anesthésie par bolus sont plus marqués pour les sédations profondes par rapport à une sédation modéré ou légère. Ce qui peut expliquer que dans certaines études on ne retrouve pas de supériorité entre les deux modes d'administration.

#### **4. Satisfaction des patients**

Min-Hsien Chiang et al [110], Chan WH et al [111], de Riphaus A et al [113] et Yi-Ting Chang et al [112] n'ont pas trouvé de différence significative concernant la satisfaction des patients entre les deux groupes. Ces études ont utilisés comme critères de qualité : les nausées, vomissement, vertiges et l'amnésie.

#### **5. Satisfaction des endoscopistes**

L'étude de Yi-Ting Chang et al [112] et Jia-feng Wang et al [114] ont montré une supériorité de l'AIVOC concernant la satisfaction de l'endoscopiste vu que les patients bénéficiant de bolus présentait plus de mouvement et de réveil au cours du geste.

Min-Hsien Chiang et al [110], Chan WH et al [111], de Riphaus A et al [113] n'ont pas trouvé de différence significative concernant la satisfaction des endoscopistes mais aussi celle des infirmiers anesthésistes.

Dans notre étude les équipes des endoscopies au nombre de deux étaient plus satisfaites avec le mode SIVOC par rapport au mode M, avec moins de réclamations d'augmentation des doses aux anesthésistes ou de plainte de mouvements du malade. La différence était significative ( $P= 0,039$ ).

## **6. Doses total du propofol**

Deux études se sont penchées sur les doses de propofol, celle de Min-Hsien Chiang et al [110] n'a pas permis de montrer une différence significative entre les deux groupes concernant les doses totales de propofol.

Yi-Ting Chang et al [112] ont utilisés plus de propofol dans le groupe AIVOC mais comme dit précédemment la sédation dans le groupe bolus était insuffisant avec de nombreux réveils au cours du geste.



---

## *Conclusion*

---



## **VI. Conclusion**

Différents protocoles anesthésiques sont utilisés pour la sédation en colonoscopie. Le propofol reste l'agent de choix par ses propriétés pharmacocinétique ; rapidité d'action et d'élimination.

L'AIVOC a constitué une avancée importante dans ce domaine, et son utilisation en anesthésie et de plus en plus répandue.

L'utilisation du propofol en AIVOC paraît une technique anesthésique optimale pour la réalisation des coloscopies.

Elle permet un réveil plus rapide, une meilleure stabilité hémodynamique et respiratoire avec une meilleure satisfaction des patients et des équipes d'endoscopie par rapport à la technique manuelle par bolus.



---

## *Résumés*

---



## Résumé

**Titre:** Anesthésie pour coloscopie comparaison entre mode manuel et mode AIVOC.

**Auteur:** Badr Ettouhami

**Rapporteur:** Professeur Mustapha BENSGHIR

**Mots clés:** Coloscopie; Sédation; Propofol; Bolus manuel; AIVOC.

**Objectif:** Comparer, lors des coloscopies, l'administration du propofol en mode AIVOC par rapport au bolus, en termes du délai du réveil, du retentissement et de la qualité de l'anesthésie.

**Matériels et méthodes:** Il s'agit d'une étude prospective observationnelle réalisée au bloc opératoire de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat. Etaient inclus tous les patients ASA I et II programmés pour coloscopie sous sédation.

Les patients étaient répartis en 2 groupes : un groupe bolus manuel et un groupe AIVOC. Le monitoring, le remplissage vasculaire et l'objectif de la sédation étaient comparables entre les deux groupes. Pour chaque patient, étaient relevés les données démographiques, la quantité de propofol consommée, le délai du réveil, le retentissement respiratoire et hémodynamique ainsi que la satisfaction du patient et de l'opérateur. Le critère de jugement principal était le délai du réveil.

**Résultats et discussion :** 100 patients étaient inclus avec 50 dans chaque groupe. Le délai du réveil était plus court dans le groupe SIVOC par rapport au groupe bolus manuel (19,4±4,1 min versus 13,2±4,8 min). La dose totale de propofol consommée était plus élevée dans le groupe bolus par rapport au groupe SIVOC avec 549,2±59,6 mg et 414,4±55,9 mg respectivement. Les patients du groupe SIVOC ont présenté moins de tachycardie et d'hypotension que ceux du groupe bolus manuel. Dans le groupe bolus manuel, l'incidence de désaturation était plus élevée (19) par rapport au groupe SIVOC (4). La satisfaction des patients et des praticiens était meilleure dans le groupe SIVOC par rapport au groupe bolus manuel.

**Conclusion:** La technique de sédation par AIVOC(SIVOC) permet un réveil rapide avec une meilleure stabilité hémodynamique et respiratoire et une meilleure satisfaction.

## Abstract

**Title:** Anesthesia for colonoscopy comparison between manual mode and TCI.

**Author:** Badr Ettouhami

**Protractor:** Professor Mustapha BENSGHIR

**Key words:** Colonoscopy; Sedation; Propofol; Manual bolus; TCI.

**Objective:** To compare, during colonoscopies, administration of propofol in TCI mode compared to the bolus, in terms of waking time, impact and quality of anesthesia.

**Materials and methods:** This is a prospective observational study carried out in the operating room of the Mohamed V Military Hospital in Rabat. Included all ASA I and II patients scheduled for sedation colonoscopy.

The patients included were divided into 2 groups: a manual bolus group and a SIVOC group: in which the sedation was carried out by sedation with a concentration objective (SIVOC). Monitoring, vascular filling and the objective of sedation were comparable between the two groups. For each patient included, the demographic data, the amount of propofol consumed and the time to wake up, the respiratory and hemodynamic repercussions as well as the patient and operator satisfaction. The primary endpoint was the time to wake up.

**Results and discussion:** During the study, 100 patients were included with 50 in each group. The time to wake up was shorter in the SIVOC group compared to the manual bolus group ( $19.4 \pm 4.1$  min versus  $13.2 \pm 4.8$  min). The total dose of propofol consumed was higher in the bolus group compared to the SIVOC group with  $549.2 \pm 59.6$  mg and  $414.4 \pm 55.9$  mg respectively. Patients in the SIVOC group had less tachycardia and hypotension than those in the manual bolus group. In the manual bolus group, the incidence of desaturation was higher (19) compared to the SIVOC group (4). Patient and practitioner satisfaction was better in the SIVOC group compared to the manual bolus group.

**Conclusion:** The TCI sedation technique (SIVOC) allows rapid awakening with better hemodynamic and respiratory stability and better satisfaction.

## ملخص

**العنوان:** التخدير لتنظير القولون مقارنة بين تخدير يدوي و التخدير مع هدف التركيز (TCI)

**المؤلف:** بدر التهامي

**المؤطر:** الاستاذ مصطفى بنصغير

**الكلمات الأساسية:** تنظير القولون. التخدير. البروبوفول. التخدير مع هدف التركيز. البلعة اليدوية

**الهدف:** مقارنة ، خلال تنظير القولون ، إعطاء البروبوفول في بتخدير يدوي أو بتخدير مع هدف التركيز ، من حيث وقت الصحوه ، وتداعيات وجودة التخدير.

**المواد و الأساليب:** انها دراسة استطلاعية – ملاحظة و مقارنة , أجريت في غرفة العمليات في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط. شملت جميع المرضى ASA I و II المقررون لتنظير القولون.

تم تقسيم المرضى المشمولين إلى مجموعتين: مجموعة البلعة اليدوية: التي تدار فيها التخدير بواسطة البلعات ومجموعة التخدير مع هدف التركيز: حيث تم تنفيذ التخدير عن طريق التخدير مع هدف التركيز. وكانت المراقبة ، وملء الأوعية الدموية وهدف التخدير قابلة للمقارنة بين المجموعتين. لكل مريض مشمول ، تم تسجيل البيانات الديموغرافية ، وكمية البروبوفول المستهلكة ، ووقت الاستيقاظ ، وتداعيات الجهاز التنفسي واستقرار الدورة الدموية وكذلك رضا المريض والعامل. المعيار الاساسي هو وقت الاستيقاظ.

**النتائج والمناقشة:** خلال الدراسة التي ضمت 100 مريض، 50 في كل مجموعة. كان وقت الاستيقاظ أقصر في مجموعة SIVOC مقارنة بمجموعة البلعات اليدوية ( $4.1 \pm 19.4$  دقيقة مقابل  $4.8 \pm 13.2$  دقيقة). كانت الجرعة الإجمالية من البروبوفول المستهلك أعلى في مجموعة البلعة مقارنة مع مجموعة التخدير مع هدف التركيز مع  $59.6 \pm 549.2$  ملغ و  $55.9 \pm 414.4$  ملغ على التوالي. المرضى في المجموعة التخدير مع هدف التركيز كان لديهم أقل تسارع في دقات القلب وانخفاض ضغط الدم من المرضى الموجودون في المجموعة البلعة اليدوية. في مجموعة البلعة اليدوية ، كانت نسبة نقص نسبة الاكسجين في الدم أعلى (19) مقارنةً بمجموعة التخدير مع هدف التركيز (4). كان رضا المرضى والممارسين أفضل في مجموعة التخدير مع هدف التركيز مقارنة بمجموعة البلعة اليدوية.

**الخلاصة:** تسمح تقنية التخدير مع هدف التركيز بالاستيقاظ السريع مع استقرار الدورة الدموية و الجهاز التنفسي أفضل ورضا أفضل.



---

## *Références*

---



- [1] Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest endosc* 2003; 58: 76-79
- [2] Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ ET ALL. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest endosc* 2005; 61: 378-384
- [3] Lambert R et al. Coloscopie: mieux détecter et mieux caractériser. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2009,33 :737-746.
- [4] Huppertz-Hauss G et al. Polyethylene Glycol versus Sodium Phosphate in bowel cleansing for colonoscopy. *Endoscopy* 2005,37 : 537-46.
- [5] Sa Rego mm, Watcha MF, White PF. The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 1020-36.
- [6] ASA task force. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002 ; 96 : 1004-17.
- [7] Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, Caplan RA, Lee LA, Domino KB. Injury and liability associated with monitored anesthesia care : a closed claims analysis. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 228-34.
- [8] Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, DiNardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation : a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006 ; 117 : e1170-8.

- [9] Yarchi D, Cohen A, Umansky T, Sukhotnik I, Shaoul R. Assessment of end-tidal carbon dioxide during pediatric and adult sedation for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 877-82.
- [10] Miner JR, Heegaard W, Plummer D. End-tidal carbon dioxide monitoring during procedural sedation. *Acad Emerg Med* 2002 ; 9 : 275-80.
- [11] Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale : study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990 ; 10 : 244-51.
- [12] Rai K, Hegde AM, Goel K. Sedation in uncooperative children undergoing dental procedures : a comparative evaluation of midazolam, propofol and ketamine. *J Clin Pediatr Dent* 2007 ; 32 : 1-4.
- [13] Rai K, Hegde AM, Goel K. Sedation in uncooperative children undergoing dental procedures : a comparative evaluation of midazolam, propofol and ketamine. *J Clin Pediatr Dent* 2007 ; 32 : 1-4.
- [14] Bozdogan N, Sener M, Caliskan E, Kocum A, Aribogan A. A combination of ketamine and dexmedetomidine sedation with caudal anesthesia during incarcerated inguinal hernia repair in three high-risk infants. *Pædiatr Anaesth* 2008 ; 18 : 1009-11.
- [15] Hohener D, Blumenthal S, Borgeat A. Sedation and regional anaesthesia in the adult patient. *Br J Anaesth* 2008 ; 100 : 8-16.

- [16] Servin FS, Raeder JC, Merle JC, Wattwil M, Hanson AL, Lauwers MH, et al. Remifentanyl sedation compared with propofol during regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 309-15.
- [17] Ibrahim AE, Ghoneim mm, Kharasch ED, Epstein RH, Groudine SB, Ebert TJ, et al. Speed of recovery and side-effect profile of sevoflurane sedation compared with midazolam. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 87-94.
- [18] Welchman S, Cochrane S, Minto G, Lewis S. Systematic review: the use of nitrous oxide gas for lower gastrointestinal endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:324-33.
- [19] Maslekar S, Balaji P, Gardiner A, Culbert B, Monson JR, Duthie GS. Randomized controlled trial of patient-controlled sedation for colonoscopy: Entonox vs modified patient-maintained target-controlled propofol. *Colorectal Dis.* 2011;13:48-57.
- [20] 1. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(Suppl 1):11S–16S
- [21] Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(Suppl 1):43S–49S.
- [22] Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-24.
- [23] . Malamed SF. Sedation: a guide to patient management. 5th revised ed. Mosby, St Louis, 2009.

- [24] Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980;52:907-11.
- [25] Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53:494-7
- [26] Murphy PJ, Erskine R, Langton JA. The effect of intravenously administered diazepam, midazolam and flumazenil on the sensitivity of upper airway reflexes. *Anaesthesia* 1994;49:105- 10.
- [27] Alexander CM, Gross JB. Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg* 1988;67:377-82.
- [28] Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD004603.
- [29] Dayton PG, Stiller RL, Cook DR, Perel JM. The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24:825-31.
- [30] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine - its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56:119-36.
- [31] Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1989;36:186-97.

- [32] Furuya A, Matsukawa T, Ozaki M, Nishiyama T, Kume M, Kumazawa T. Intravenous ketamine attenuates arterial pressure changes during the induction of anaesthesia with propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:88-92.
- [33] Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, Clergue F, Viars P. Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1986;65:492-9.
- [34] Eskander AE, Baroudy NR, Refay AS. Ketamine Sedation in Gastrointestinal Endoscopy in Children. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016 Sep 15;4(3):392-396.
- [35] Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1987;66:301-3.
- [36] Lerman J, Sikish N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994;80:814-24.
- [37] Bodenham A, Culank LS, Park GR. Propofol infusion and green urine. *Lancet.* 1987;2:740.
- [38] Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3639-49.
- [39] Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:35-42.

- [40] 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 .
- [41] Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquinet P, Jorrot JC, Devery J, et al. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology.* 1989;71:827-34.
- [42] Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1992;68:183-6.
- [43] Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:176-82.
- [44] Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth.* 2005;95:643-7.
- [45] Kirkpatrick T, Cockshott ID; Douglas EJ; Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth.* 1988;60:146-50.
- [46] Borgeat A, Wilder-Smith OH, Jallon P, Suter PM. Propofol in the management of refractory status epilepticus: a case report. *Intensive Care Med.* 1994;20:148-9.

- [47] Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, Galetti A. Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1991;66:490-5.
- [48] Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;83:66-76.
- [49] Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology.* 1990;73:404-9.
- [50] Riou B. Effets cardiovasculaires du Diprivan. *Ann Fr Anesth Réanim.* 1994;13:556-9.
- [51] Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg.* 1993;77(Suppl4):S21-9.
- [52] Peacock J, Spiers S, Mc Laughlan G, Edmondson W, Berthoud M, Reilly C. Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of Anaesthesia in young and elderly patients. *Br J Anaesth.* 1992;69:363-7.
- [53] Blouin RT, Seifert HA, Babenco HD, Conard PF, Gross JB. Propofol depresses the hypoxic ventilatory response during conscious sedation and isohypercapnia. *Anesthesiology.* 1993;79:1177-82.

- [54] Birkholz T, Irouschek A, Saalfrank-Schardt C, Klein P, Schmidt J. Laryngeal morbidity after intubation with or without neuromuscular block in thyroid surgery using recurrent laryngeal nerve monitoring. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Aug 20.
- [55] Eames WO, Rooke GA, Wu RS, Bishop MJ. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*. 1996;84:1307-11.
- [56] Borgeat A. Antiemetic effect of propofol. *Anaesthesia*. 1996;51:1073-4.
- [57] Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y, et al. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121:57-69.
- [58] Hammas B, Hvarfner A, Thorn SE, Wattwil M. Propofol sedation and gastric emptying in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:102-5.
- [59] Adnet P. Utilisation du Diprivan dans les myopathies et l'hyperthermie maligne. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1994;13:490-3.
- [60] Blanloeil Y. Porphyrines hépatiques aiguës et Diprivan. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1994;13:485-9.

- [61] Mertes PM, Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (janvier 2001-décembre 2002). *Ann Fr Anesth Réanim.* 2004;23:1133-43.
- [62] Peacock JE, Spiers SP, McLauchlan GA, Edmondson WC, Berthoud M, Reilly CS. Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. *Br J Anaesth.* 1992;69:363-7.
- [63] Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, et al. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology.* 2009;111:63-71.
- [64] Ithnin F, Lim Y, Shah M, Shen L, Sia AT. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanyl target-controlled infusion: a comparison of remifentanyl EC50 for Glidescope and Macintosh. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:223-8.
- [65] Arndt GA, Reiss WG, Bathke KA, Springman SR, Kenny GN. Computer assisted continuous infusion for the delivery of target controlled infusions of propofol during outpatient surgery. *Pharmacotherapy.* 1995;15:512-6.
- [66] Stonell CA, Leslie K, Absalom AR. Effect-site targeted patientcontrolled sedation with propofol: comparison with anaesthetist administration for colonoscopy. *Anaesthesia.* 2006;61:240-7.

- [67] Hassan NE, Betz BW, Cole MR, Wincek J, Reischman D, Sanfilippo DJ, et al. Randomized controlled trial for intermittent versus continuous propofol sedation for pediatric brain and spine magnetic resonance imaging studies. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:e262-5.
- [68] Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Muller K, Siedziako A, Koch J, et al. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:1339-43.
- [69] Wahlen BM, Kilian M, Schuster F, Muellenbach R, Roewer N, Kranke P. Patient-controlled versus continuous anesthesiologist-controlled sedation using propofol during regional anesthesia in orthopedic procedures--a pilot study. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:2733-9.
- [70] Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten AR, Foudraine NA, et al. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med*. 2009;35:291-8.
- [71] Chauvin M. Principes de pharmacocinétique appliqués à l'anesthésie intraveineuse. In: Conférences d'Actualisation, 30ème congrès de la SFAR. Paris: Masson; 1987; p3-15.
- [72] Fiset P. Notions de pharmacocinétique. In: SAMU 1993.
- [73] Glass PSA, Shafer SL, Reves JG. Intravenous drug delivery system. In: Ronald D. Miller's Anesthesia. Miller, Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. p. 825-58.

- [74] Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviand X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16:250-73.
- [75] Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004;23:986-97.
- [76] Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992;76:334-41.
- [77] Coetzee JF. Principles of intravenous drug infusion. *Anaesth Intensive Care Med.* 2012;13:243-6.
- [78] Glen JB. The development of « Diprifusor »: a TCI system for propofol. *Anaesthesia.* 1998;53(Suppl1):13-21.
- [79] 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.
- [80] Albertin A, Poli D, La Colla L, Gonfalini M, Turi S, Pasculli N, et al. Predictive performance of « Servin's formula » during BIS-guided propofol-remifentanyl target-controlled infusion in morbidly obese patients. *Br J Anaesth.* 2007;98:66-75.
- [81] 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.

- [82] James WPT. Research on obesity. London, Her Majesty's Stationary Office. 1976.
- [83] Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*. 1994;80:104-22.
- [84] Absalom A, Kenny G. « Paedfusor » pharmacokinetic data set. *Br J Anaesth*. 2005;95:110.
- [85] Leslie K, Clavisi O, Hargrove J. Target-controlled infusion versus manually-controlled infusion of propofol for general anaesthesia or sedation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006059.
- [86] Fuseau E, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamics model. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35:733-41.
- [87] 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.
- [88] Minto CF, Schnider TW, Gregg KM, Henthorn TK, Shafer SL. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2003;99:324-33.
- [89] Struys MM, De Smet T, Depoorter B, Versichelen LF, Mortier EP, Dumortier FJ, et al. Comparison of plasma compartment versus two methods for effect compartment-controlled target-controlled infusion for propofol. *Anesthesiology*. 2000;92:399-406.

- [90] Doufas AG, Bakhshandeh M, Bjorksten AR, Shafer SL, Sessler DI. Induction speed is not a determinant of propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2004;101:1112-21.
- [91] Struys MM, Coppens MJ, De Neve N, Mortier EP, Doufas AG, Van Bocxlaer JF, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology*. 2007;107:386-96.
- [92] Hu C, Horstman DJ, Shafer SL. Variability of target-controlled infusion is less than the variability after bolus injection. *Anesthesiology*. 2005;102:639-45.
- [93] Billard V, Cazalaa JB, Servin F, Viviani X. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration [Target-controlled intravenous anesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997 ; 16 : 250-73
- [94] Egan TD. Target-controlled drug delivery: progress toward an intravenous "vaporizer" and automated anesthetic administration. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 1214-9
- [95] 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
- [96] Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age: A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987 ; 240 : 159-66

- [97] Sigmond N, Baechtold M, Schumacher PM, Hartwich V, Schnider TW, Luginbuhl M. Pharmacokinetic parameter sets of alfentanil revisited: optimal parameters for use in target controlled infusion and anaesthesia display systems. *Br J Anaesth* 2013 ; 111 :197-208
- [98] Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le Moing JP, Raucoules-Aime M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 65-73
- [99] Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol. *Anesthesiology* 1995 ; 82 : 1328-45
- [100] Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale D, 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
- [101] Lallo A, Billard V, Bourgain JL. A comparison of propofol and remifentanil targetcontrolled infusions to facilitate fiberoptic nasotracheal intubation. *Anesth Analg* 2009 ; 108 : 852-7
- [102] Schraag S, Kenny GN, Mohl U, Georgieff M. Patient-maintained remifentanil targetcontrolled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 365-8
- [103] Maurice-Szamburski A, Loundou A, Auquier P, Girard N, Bruder N. Effect of patientcontrolled sedation with propofol on patient satisfaction: a randomized study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013 ; 32 : e171-e175

- [104] Stonell CA, Leslie K, Absalom AR. Effect-site targeted patient-controlled sedation with propofol: comparison with anaesthetist administration for colonoscopy. *Anaesth.* 2006 ; 61 : 240-7
- [105] Somma J, Donner A, Zomorodi K, Sladen R, Ramsay J, Geller E et al . Population pharmacodynamics of midazolam administered by target controlled infusion in SICU patients after CABG surgery. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1430-43
- [106] Zomorodi K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R, Ramsay J et al . Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion for sedation following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1418-29
- [107] Kenny GN, Mantzaridis H. Closed-loop control of propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 223-8
- [108] Liu N, Chazot T, Genty A, Landais A, Restoux A, McGee K et al . Titration of Propofol for Anesthetic Induction and Maintenance Guided by the Bispectral Index: Closed-loop versus Manual Control: A Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 686-95
- [109] Struys MM, De Smet T, Versichelen LF, Van d, V, Van den BR, Mortier EP. Comparison of closed-loop controlled administration of propofol using Bispectral Index as the controlled variable versus "standard practice" controlled administration. *Anesthesiology* 2001 ; 95 : 6-17

- [110] Chiang MH<sup>1</sup>, Wu SC, You CH, Wu KL, Chiu YC, Ma CW, Kao CW, Lin KC, Chen KH, Wang PC, Chou AK. Target-controlled infusion vs. manually controlled infusion of propofol with alfentanil for bidirectional endoscopy: a randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2013 Nov;45(11):907-14
- [111] Chan WH<sup>1</sup>, Chang SL, Lin CS, Chen MJ, Fan SZ. Target-controlled infusion of propofol versus intermittent bolus of a sedative cocktail regimen in deep sedation for gastrointestinal endoscopy: comparison of cardiovascular and respiratory parameters. *J Dig Dis*. 2014 Jan;15(1):18-26
- [112] Chang YT<sup>1</sup>, Tsai TC, Hsu H, Chen YM, Chi KP, Peng SY. Sedation for gastrointestinal endoscopy with the application of target-controlled infusion. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Sep;26(5):417-22.
- [113] Riphaut A<sup>1</sup>, Geist C, Schrader K, Martchenko K, Wehrmann T. Intermittent manually controlled versus continuous infusion of propofol for deep sedation during interventional endoscopy: a prospective randomized trial. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Sep;47(8-9):1078-85.
- [114] Jia-feng Wang , Bo Li, Yu-guang Yang, Xiao-hua Fan, Jin-bao Li, Xiao-ming Deng. Target-Controlled Infusion of Propofol in Training Anesthesiology Residents in Colonoscopy Sedation: A Prospective Randomized Crossover Trial.

## Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 131

سنة : 2020

# التخدير لتنير القولون مقارنة بين تخدير يدوي والتخدير مع هدف التركيز (TCI)

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد بدر التهامي

المزاد في 27 أكتوبر 1993 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تنظير القولون؛ التخدير؛ البروبوفول؛ التخدير مع هدف التركيز؛  
البلعة اليدوية

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الواحد بايت

مشرف

أستاذ في الإنعاش والتخدير

عضو

السيد مصطفى بنصغير

عضو

أستاذ في الإنعاش والتخدير

عضو

السيدة أحلام مصديق

أستاذة في الإنعاش والتخدير

السيد محمد مزيان

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد حسن الصديق

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي