

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 2007
N° _____

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Anesthésie - Réanimation

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2007

à la Faculté de Médecine Xavier BICHAT – Paris VII

Par Lionel BENHARROSH

Né le 8 novembre à Paris 14^{ème}

**TITRE : EFFETS DE LA POSITION GENU-PECTORALE SUR
L'INDEX CARDIAQUE ET LES BESOINS EN PROPOFOL DURANT LA
CHIRURGIE DU RACHIS GUIDÉE PAR INDICE BISPECTRAL**

PRESIDENT DE THESE:
Monsieur le Professeur Jean MANTZ

LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THESE:
Monsieur le Docteur Souhayl DAHMANI

Signature du
Président de thèse

Cachet de la bibliothèque
universitaire

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 2007

N° _____

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE

DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : Anesthésie - Réanimation

Présentée et soutenue publiquement le
à la Faculté de Médecine Xavier BICHAT – Paris VII

Par Lionel BENHARROSH

Né le 8 novembre à Paris 14^{ème}

**TITRE : EFFETS DE LA POSITION GENU-PECTORALE SUR
L'INDEX CARDIAQUE ET LES BESOINS EN PROPOFOL DURANT LA
CHIRURGIE DU RACHIS GUIDÉE PAR INDICE BISPECTRAL**

PRESIDENT DE THESE:
Monsieur le Professeur Jean MANTZ

LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THESE:
Monsieur le Docteur Souhayl DAHMANI

Signature du
Président de thèse

Cachet de la bibliothèque
universitaire

REMECIMENTS

A mon jury de thèse,

Au professeur Jean Mantz,

Vous me faites un très grand honneur en acceptant de présider mon jury de thèse. Je suis extrêmement sensible à votre participation à l'estimation de ce travail. Votre expérience, vos compétences ainsi que votre analyse perspicace de la littérature médicale m'ont accompagné depuis mon premier jour de stage à vos cotés. Vous me faites l'honneur de m'accueillir une nouvelle fois dans votre équipe, votre soutien et l'intérêt que vous me témoignez depuis plusieurs années sont pour moi une grande source de motivation. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Au professeur Bruno Fantin et Jean Alves,

Vous me faites un très grand honneur en acceptant de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

Au docteur Souhayl Dahmani,

Ta participation à l'élaboration de ce travail est inestimable, ta disponibilité ainsi que ton implication m'ont accompagné depuis l'idée de ce projet. Je suis heureux de pouvoir continuer à travailler à tes cotés.

A mes maîtres

Au professeur Alexandre Mignon,

Ton enseignement est un modèle d'efficacité et de patience, tu as réussi à me transmettre ton goût de l'obstétrique et du travail. Tu dois certainement être un loup-garou...

Au Docteur Jean-Pierre Bedos,

Merci de m'avoir donné l'envie de faire de la réanimation mon métier par votre approche éthique et humaine des patients et de leurs familles que vous montrez. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Au professeur Jean Chastre,

Votre savoir et votre expérience m'ont offert un précieux enseignement. Les poissons rouges ne pourront en témoigner !

Au Professeur Marc Fischler,

Merci pour votre disponibilité exemplaire. Vous m'avez montré une autre façon de pratiquer l'anesthésie, et de me cultiver. Soyez assuré de mon profond respect.

Au Docteur Jean-Louis Bourgain,

Je vous remercie grandement de m'avoir offert des bases solides en anesthésie, grâce à vous je ne serai jamais en situation difficile.

**Au Professeur Christian Richard et
Jean-Louis Teboul,**

L'enseignement que vous m'avez prodigué ainsi que la confiance dont vous m'avez témoigné m'ont honoré.

**Au Docteur Juliette Paziaud, au Docteur
Pascal Lim,**

Votre patience pour m'enseigner l'échographie cardiaque dans une humeur chaleureuse m'auront permis un enseignement de haute qualité.

**Au Docteur Isabelle Cataneo et Dominique
Tardi,**

C'est vous qui avez fait de mon choix une certitude.

A ma famille,

A mes parents,

Vous qui m'avez toujours soutenu et qui avez toujours cru en moi, ma réussite est la vôtre. Je mesure chaque jour la chance de vous avoir comme parents.

A mon frère,

Ta perspicacité n'a d'égale que ta capacité à couper les cheveux en quatre. Sache que je t'entends, et que je reste ton plus fidèle allié du samedi.

A ma sœur,

Sous ta sensibilité, réside cette force qui est source de mon admiration. Le bliss m'a fait découvrir une autre de tes facettes...

A ma grand-mère Rachel,

La fierté dans tes yeux a été ma plus grande source de motivation, le souvenir de Papi m'oblige à tenir un certain rang.

A mes grands-parents Michel et Gertrude,

Votre gentillesse et vos valeurs m'accompagnent chaque jour, vous ressembler un peu est pour moi un honneur.

A mes amis,

Au Dr N'Guyen,

Du 1 rue Charpy à la Dodo, de chez Diem à l'USIC en passant par les match avec La Loose, on peut dire qu'on en a profité.

A Eric,

Sans la colle-connection je ne sais pas bien ou on se situerait, à Vesoul peut être. Une chose est sûre, nous avons fait la fortune du Quick

A David et Julie,

Pour tous ces cafés, pour toutes ces questions en sdt, pour ces flips, pour le reblochon du matin, pour Adèle et aussi pour Laurent.

A Anatole, Sami et Vincent,

Pour tous ces stages et autres phrases mythiques, parce que les questions de fin de cours nous intéressent toujours.

A Babouche, Belan, Dave, Goret, Fyante, Michel et Mirv

Pour m'avoir donné de l'oxygène, pas toujours pur, vous êtes mes frères.

A J-D, Brice, Thomas, Caro, Audrey et Michael, Nathalie,

Je m'en souviendrai...

A Gaelle,

Parce qu'aucun mot ne sera jamais assez fort pour dire combien je t'aime...

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	11
INTRODUCTION.....	12
MATERIEL ET METHODE.....	15
1. Sélection des patients.....	15
2. Conduite de l'anesthésie.....	16
3. Recueil des données.....	17
4. Analyse statistique.....	18
RESULTATS.....	20
1. Démographie.....	20
2. Modifications hémodynamiques.....	21
3. Cibles du propofol® et profondeur d'anesthésie.....	23
DISCUSSION.....	25
1. La position genu-pectorale.....	25
2. Monitoring hémodynamique.....	29
a. Doppler trans-oesophagien et mesure du débit cardiaque.....	29
b. Variation de la pression pulsée.....	32
3. Majoration de la précharge dépendance.....	37
4. Influence de la position sur le rapport ventilation- perfusion.....	39
5. Non influence du remplissage vasculaire préopératoire.....	40
6. Principe de l'anesthésie à objectif de concentration.....	41
a. Pharmacocinétique du propofol.....	44
b. Influence du débit cardiaque sur la pharmacocinétique.....	46
c. Indice bispectral.....	50
7. Adaptation des besoins en propofol.....	52
8. Limites de l'étude.....	54
CONCLUSION.....	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	58

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : <i>Variation de l' IC et des résistances vasculaires indexées (TVRI) lors du passage en position genu-pectorale</i>	13
Figure 2 : <i>Relation linéaire de la concentration plasmatique de propofol dans l'artère fémorale en fonction de l'inverse du débit cardiaque chez des cochons</i>	14
Figure 3 : <i>Index cardiaque et position</i>	21
Figure 4 : <i>Volume d'éjection systolique (VES) et position</i>	22
Tableau 1 : <i>Paramètres hémodynamiques et ventilatoires en fonction de la position</i>	23
Tableau 2 : <i>Concentration cibles du remifentanyl et propofol, et index du Bis</i>	24
Figure 5 : <i>Position genu-pectorale</i>	26
Figure 6 : <i>Principe du calcul du volume d'éjection systolique aortique à partir de l'enveloppe Doppler et du diamètre aortique</i>	31
Figure 7 : <i>Relation de Franck-Starling©</i>	35
Figure 8 : <i>La contribution de la concentration du premier passage artérielle à la concentration artérielle totale mesurée</i>	47

INTRODUCTION

La chirurgie rachidienne ou médullaire concerne la pathologie traumatique, néoplasique, vasculaire, inflammatoire, ou dégénérative. Dans la grande majorité des cas il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle.

La position genu-pectorale est largement utilisée en chirurgie rachidienne afin de faciliter l'exposition opératoire et de diminuer le saignement (1). Elle est considérée comme pourvoyeuse d'hypotension, ce qui peut exacerber le saignement chirurgical et contribuer à une chute du débit cardiaque (2). Toyota et al (3) ont étudié la fonction cardiaque de 15 patients en position de décubitus ventral par échocardiographie Doppler trans-oesophagienne. Ils ont ainsi pu observer une diminution du volume ventriculaire gauche télédiastolique, de l'intégrale temps vitesse pulmonaire et une augmentation de la vélocité diastolique du flux veineux pulmonaire. Ils concluaient que ces modifications étaient probablement en rapport avec une diminution du retour veineux, et une diminution de la compliance du ventricule gauche en rapport avec l'augmentation des pressions intrathoraciques. De même, une étude chez les volontaires sains s'attachant à mesurer l'évolution de l'index cardiaque et des résistances vasculaires

mesurées par bio-impédance transthoracique, retrouvait une diminution de 20% de l'index cardiaque lors du passage en position genu-pectorale (fig.1) (4).

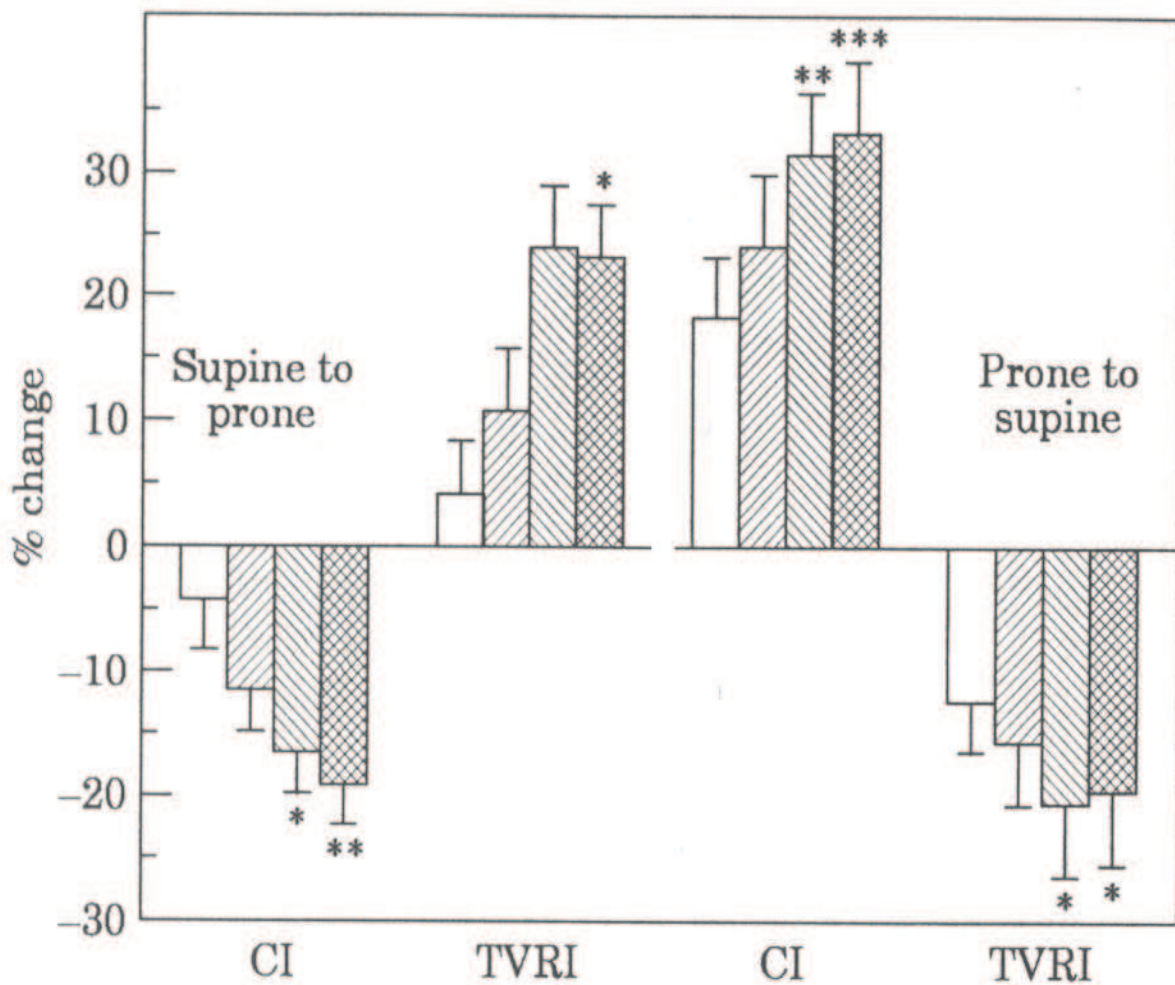


Figure 1. Variation de l'index cardiaque (CI) et des résistances vasculaires indexées (TVRI) lors du passage en position genu-pectorale Wadsworth et al. *Anaesthesia* 1996; 819: 22©(4).

Il a également été montré sur des modèles expérimentaux des modifications de la pharmacocinétique du propofol en rapport avec les modifications du débit cardiaque (5).

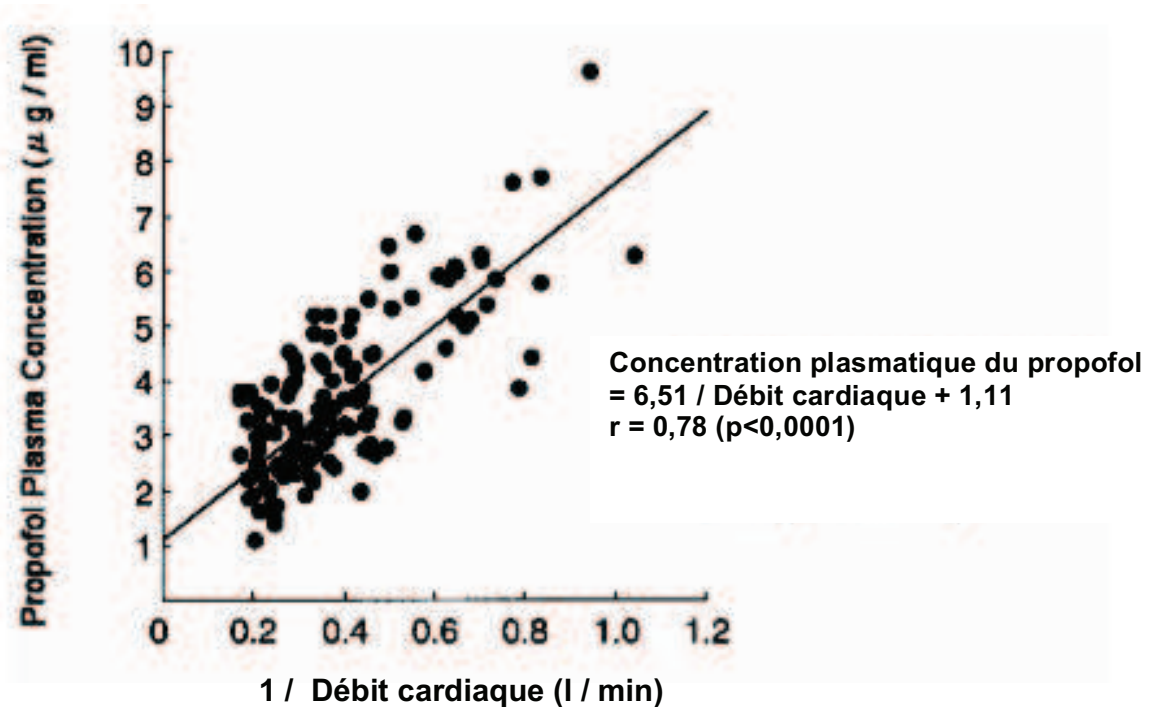


Fig. 2. Relation linéaire de la concentration plasmatique de propofol dans l'artère fémorale en fonction de l'inverse du débit cardiaque chez des cochons. Anesthesiology 2002 ;96 :1498-503(5)

L'objectif de notre étude est donc de quantifier les modifications du débit cardiaque et d'étudier les modifications des besoins en propofol, lors du passage de la position de décubitus dorsal à la position genu-pectorale pour une chirurgie du rachis.

MATERIEL ET METHODES

1. Sélection des patients

Nous avons réalisé un recueil de données prospectif en accord avec la loi 2004-806 du 9 août 2004, chez des patients ayant donné leur consentement éclairé.

Les patients considérés comme ASA 1-3, programmés pour une chirurgie rachidienne (arthrodèse dorsale ou lombaire de moins de trois étages) nécessitant la mise en position genu-pectorale étaient inclus dans cette étude observationnelle en cross-over.

Les patients présentant au moins une des pathologies suivantes n'étaient pas retenus pour l'étude :

- ✓ Insuffisance cardiaque droite ou gauche clinique, ou fraction d'éjection du ventricule gauche estimée par échocardiographie transthoracique inférieure à 40%
- ✓ Arythmie cardiaque de quelque origine que ce soit
- ✓ Hypertension artérielle chronique
- ✓ Traitement hypotenseur
- ✓ Preuve clinique ou radiologique de déficit neurologique en rapport avec la pathologie rachidienne.

2. Conduite de l'anesthésie

Les patients recevaient, avant leur entrée en salle d'opération, un remplissage par 1000mL de cristalloïdes en 30 minutes, préalablement à l'induction anesthésique.

Le monitoring mis en place comportait une surveillance continue de la fréquence cardiaque, de la saturation en oxygène, de la pression artérielle, du capnographe, ainsi que de la profondeur d'anesthésie à l'aide d'une électrode de BIS (BIS, Aspect XP®). La pression artérielle était monitorée en continu par le biais d'un capteur de pression artérielle invasive mis en place après l'induction anesthésique. De même, la surveillance hémodynamique du débit cardiaque, s'effectuant par un doppler trans-oesophagien (Haemosonic® : Arrow International Reading, PA), n'était mis en place qu'une fois le patient anesthésié.

La procédure d'induction anesthésique se déroulait chez un patient en décubitus dorsal. L'anesthésie consistait en une anesthésie intraveineuse à objectif de concentration par propofol - remifentanil utilisant la base PRIMEA® de perfusion (Base Primea Fresenius, Brezins France, modèle de PK pour propofol-remifentanil de Marsh (6) et Minto). Pour le remifentanil l'objectif de concentration plasmatique était de 0,10 µg/Kg/min pour l'intubation puis il était maintenu à la même dose durant toute l'étude. La cible plasmatique du propofol était quand à elle variable, l'objectif de concentration étant ajusté afin de maintenir

une valeur de BIS entre 40 et 50, sauf pour l'induction anesthésique où les cibles initiales de propofol se situaient à 5 mg/mL. On utilisait également une dose unique d'atracurium ($0,5\text{mg}\cdot\text{Kg}^{-1}$), comme recommandé, afin de faciliter l'intubation.

Les patients étaient ventilés mécaniquement par un mélange contenant 50% d'oxygène et 50% de protoxyde d'azote, la fréquence ventilatoire ainsi que le volume courant étaient adaptés pour obtenir une valeur de pression expirée en CO₂ (ET_{CO₂}) entre 30 et 35 mmHg.

Si la pression artérielle moyenne diminuait de plus de 30% par rapport à sa valeur pré-induction, un traitement par remplissage vasculaire, voire par bolus de phényléphrine était utilisé. De même, le taux d'hémoglobine était régulièrement contrôlé par le système Hemocue® (HemoCue AB, Ängelholm, SWEDEN), et maintenu autour de 8g/dL à l'aide de transfusion érythrocytaire.

3. Recueil des données

La période d'observation s'étendait de la fin de l'induction anesthésique jusqu'à l'incision chirurgicale. L'index cardiaque, le volume d'éjection, l'ET_{CO₂}, la pression artérielle moyenne, les valeurs de BIS et les cibles de propofol et remifentanil étaient enregistrés.

Ces mesures étaient effectuées toutes les deux minutes à cinq reprises, elles débutaient 15 minutes après l'induction

anesthésique puis recommençaient 15 minutes après le retournement (passage de la position de décubitus dorsal à la position genu-pectorale).

En l'absence de stimulation chirurgicale les cibles de propofol étaient choisies afin de maintenir un BIS entre 40 et 50. Ainsi, si le BIS était trop bas, les cibles étaient diminuées par paliers de 0,5 mg/mL toutes les deux minutes. La variation de pression pulsée n'était, en revanche, mesurée qu'une fois dans chaque position, soit 15 minutes après l'induction et 15 minutes après le retournement.

4. Analyse statistique

Les données sont exprimées en moyenne \pm dérivation standard (sd) excepté pour l'âge, le BMI, la quantité de cristalloïdes perfusés en médiane (25e, 75e percentile). De plus, la variation de pression pulsée est exprimée en pourcentage de patients ayant une variation de pression pulsée supérieure à 13%. Basée sur une étude préliminaire analysant le débit cardiaque chez les patients bénéficiant d'une chirurgie rachidienne (index cardiaque du groupe contrôle $2,17 \pm 0,5 \text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$), un risque α de première espèce à 5%, et un risque β de 90% ont été choisis. Pour montrer une différence d'index cardiaque de 25% ($0,54 \text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$), le nombre de patients nécessaires calculé était de 18.

Un test student t a été utilisé pour comparer les valeurs d'index cardiaque, de volume d'éjection, de pression artérielle moyenne, de fréquence cardiaque, d'ET_{CO2}, de BIS, les valeurs cibles de concentrations plasmatiques de propofol et de remifentanil, ainsi que les pressions de pic et de plateau dans les voies aériennes, avant et après mise en position genu-pectorale.

Un test de Fisher nous a permis de comparer le nombre de patients ayant une variation de pression pulsée supérieure à 13% avant et après la mise en position genu-pectorale. Un $p < 0,05$ était considéré comme la limite de significativité.

RESULTATS

1. Démographie

Sur une période de trois mois, du 2 mai au 31 juillet 2005, vingt patients ont été inclus (5 hommes et 15 femmes). La médiane de leur âge était de 65ans (60-68), le BMI était à 27 (24-28).

Toutes les interventions programmées étaient des ostéosynthèses lombaires de moins de 3 étages. Entre l'induction et l'incision, 250ml de cristalloïdes étaient perfusés de façon rapide (6,1 - 7,4 ml.Kg⁻¹.min⁻¹). Durant la période d'observation il n'y a pas eu de colloïdes perfusés, ni nécessité de recourir à l'utilisation de drogues vasoactives.

Le passage de la position de décubitus dorsal à la position genu-pectorale, appelé « retournement », s'effectuait dans tous les cas en moins de 3 minutes. Tous les patients ont normalisés leur BIS (entre 40 et 50) dans les cinq minutes qui suivaient le retournement sans augmentation des concentrations cibles de propofol. Toutes les données intra période (avant et après retournement) relevées avaient une distribution normale (données non présentées). De plus, il n'y avait pas de différence significative entre les données intra périodes de chaque période

(données non présentées). Les concentrations cibles de remifentanyl n'étaient pas modifiées.

2. Modifications hémodynamiques

En ce qui concerne les modifications des valeurs hémodynamiques, l'index cardiaque était significativement diminué en position genu-pectorale, 2.6 ± 0.03 à 1.7 ± 0.04 L.mn-1.m-2, $p < 0.0001$ comparé au décubitus dorsal (Fig. 5)

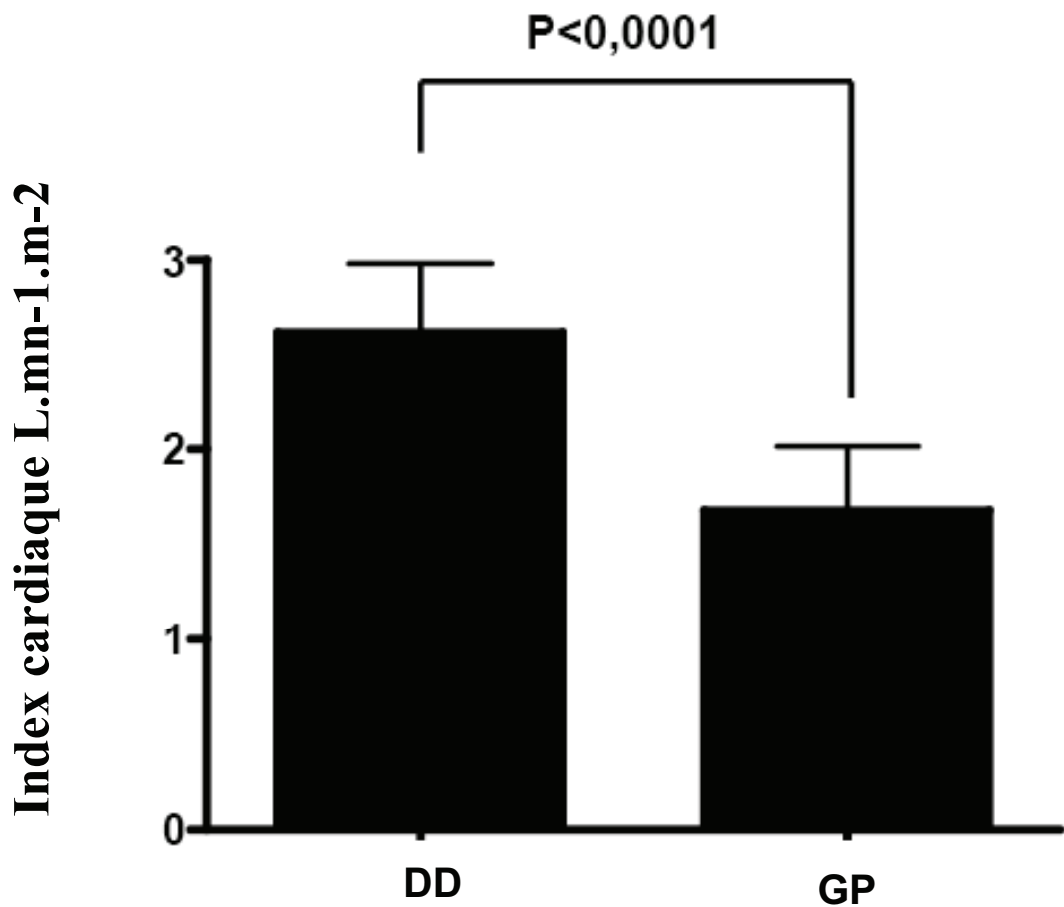


Fig 3 Les valeurs sont exprimées en moyenne avec l'écart type représenté au dessus. On observe donc une modification de plus de 10% du débit cardiaque mesurée par doppler trans oesophagien en genu-pectorale (GP), par rapport aux mesures enregistrées en décubitus dorsal (DD).

De plus, comme il n'existe pas de modifications de la fréquence cardiaque, le seul moyen de diminuer le débit cardiaque est de diminuer le volume d'éjection systolique VES (Tab 1). Ainsi il apparaît une différence de VES passant de 68 ± 1.2 à 45 ± 1 ml, $p < 0.0001$ (Fig 6).

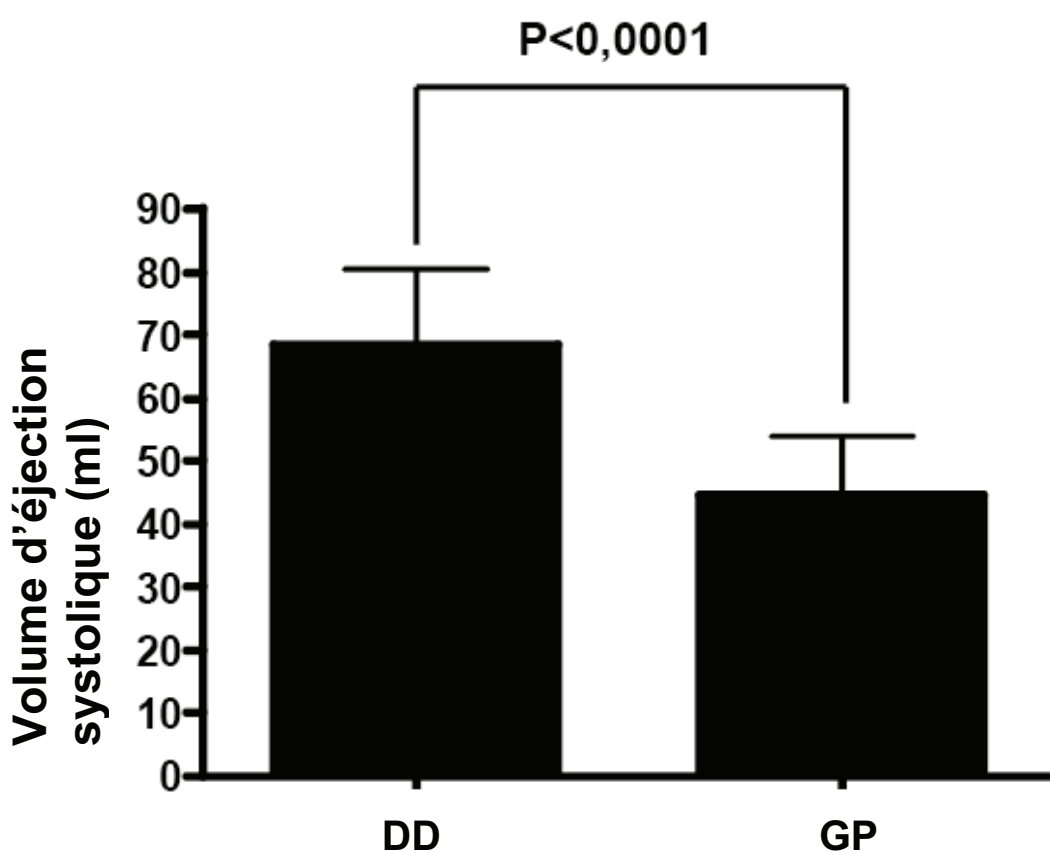


Figure 4 VES en fonction de la position

Cette modification du débit cardiaque se manifeste également au niveau de la pression artérielle moyenne, puisque celle ci baisse de façon significative passant de 83 ± 1.2 à 76 ± 1.4 mmHg $p < 0.0001$.

Toutes ces modifications du débit cardiaque surviennent dans un contexte où la fréquence cardiaque, la capnographie, ainsi que les pressions alvéolaires de plateau et de pic ne sont pas modifiées. L'une des explications des modifications du débit cardiaque vient peut être du fait que le nombre de patients avec un delta PP supérieure à 13% après retournement est passé de 0% à 90% (n=18) (Tab 1).

	DD	GP	<i>p</i>
Fréquence cardiaque (bpm)	72±1	70±0,8	NS
Delta PP > 13 % (% de patients)	0	90	<i>p</i> < 0,001
ET _{CO2} (mmHg)	32±3,4	32±3,8	NS
m _{ax} (cmH ₂ O)	17,3±2,6	17,5±2,5	NS
p _{lat} (cmH ₂ O)	14,3±2,6	14,8±2,7	NS

Tableau 1 DD = décubitus dorsal ; GP = genu-pectorale

3. Cibles de propofol et profondeur d'anesthésie

Le deuxième objectif de l'étude était de voir si il existait une modification des cibles plasmatiques de concentration du propofol puisque les cibles plasmatiques de rémifentanil n'étaient

pas modifiées. L'objectif de concentration du propofol était ajustée au BIS, pour le maintenir entre 40 – 50.

Nous avons donc pu observer une diminution des objectifs de concentration du propofol à BIS équivalent (*Tab.2*).

	DD	GP	<i>P</i>
Remifentanil Cp(ng/ml)	2,9±0,05	2,9±0,05	NS
Propofol Cp(µg/ml)	3±0,6	2±0,5	<i>P</i> <0,0001
BIS	44±0,3	43±0,2	NS

Tableau 2

DISCUSSION

Cette étude nous indique que le passage du décubitus dorsal en position genu-pectorale pour la chirurgie du rachis est associé à des modifications physiologiques telles que :

- une diminution de 35% de l'index cardiaque en rapport avec une majoration de la précharge dépendance
- une diminution plus modeste de la pression artérielle systémique
- une diminution significative des concentrations cibles nécessaires de propofol (-30%) pour maintenir une profondeur d'anesthésie.

1. La position genu-pectorale

La position genu-pectorale est la position la plus utilisée pour la chirurgie dorsolombaire. Il existe plusieurs variantes à cette position. Dans une variante dite « position ventrale assise », la table d'opération est cassée en marche d'escalier au niveau de l'abdomen. Les bras du patients sont alors placés en abduction et rotation externe, et reposent sur des appuis bras, rendant la

position la plus physiologique possible. Un appui fessier permet d'améliorer la stabilité du patient. Cette dernière est souvent préférée au décubitus ventral, qui est également une des positions possibles. Les impératifs de la posture sont de diminuer la pression veineuse de l'espace épidual et d'ouvrir les espaces interlamaires.

La position genu-pectorale permet de libérer entièrement l'abdomen grâce à des appuis au niveau du thorax et des membres inférieurs (*fig 5*).

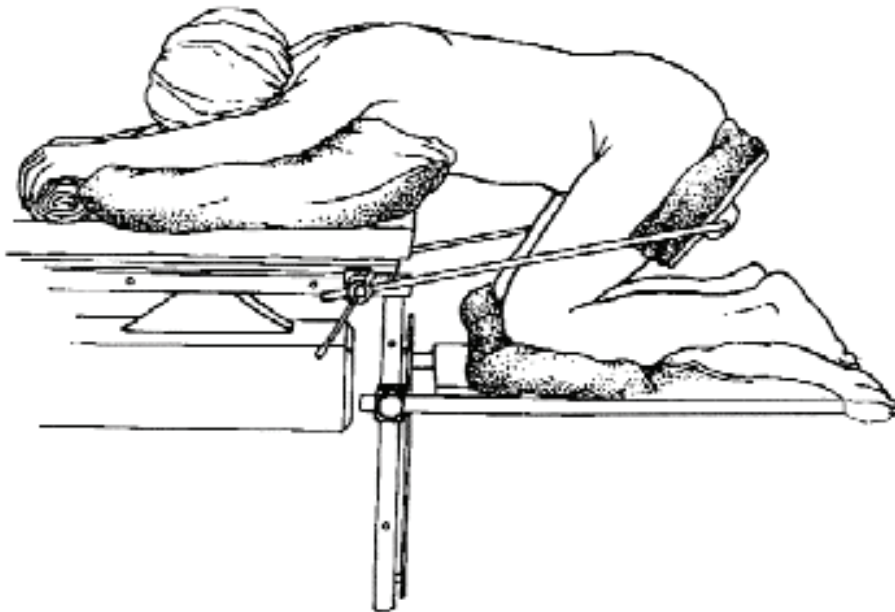


Figure 5©. Position genu-pectorale dite en marche d'escalier

C'est dans cette position que l'abdomen est le plus libre. La compression de la veine cave inférieure est donc moins importante en position genu-pectorale qu'en décubitus ventral comme en témoignent les valeurs des pressions mesurées dans la veine cave

inférieure, comprises entre 6 et 12 cmH₂O en décubitus ventral et 0 et 2 cmH₂O en position genu-pectorale (7) . Cet avantage a été documenté dans une étude portant sur 436 patients. Les patients opérés du rachis en décubitus ventral avaient des pertes sanguines plus importantes (376 mL versus 150 mL) et des durées d'intervention plus longues (74 versus 52 min) que ceux en position genu-pectorale (8). Une étude de 2000 (2) retrouvait une diminution du saignement per opératoire, en rapport avec une baisse de la pression intra abdominale.

La position genu-pectorale peut conduire à des complications qui lui sont propres. Les compressions vasculo-nerveuses sont les complications les plus fréquentes. Le risque le plus élevé se situe au niveau des vaisseaux fémoraux et impose de vérifier systématiquement la présence des pouls pédieux.

Il existe également un risque de lésion nerveuse au niveau du plexus brachial par hyper abduction du bras associée à une rotation de la tête du côté opposé. Les zones de compression nerveuse potentielles des nerfs radial, cubital et sciatique poplité externe doivent être protégées. Le risque de lésions oculaires est classique.

La complication la plus grave est la cécité par ischémie rétinienne due à la compression oculaire favorisée par une baisse de la pression artérielle (9). Plus fréquentes sont les lésions cornéennes liées à une fermeture oculaire incomplète. Des

rhabdomyolyses posturales ont été décrites après position genu-pectorale prolongée . La durée d'intervention est un élément déterminant de leur survenue.

La chirurgie rachidienne est une chirurgie à risque hémorragique d'autant plus important qu'il s'agit d'une chirurgie carcinologique, et que le nombre d'étages vertébraux concernés est important. Ainsi pour une simple hernie discale, intervention habituellement peu hémorragique, on relève un saignement de 150 à 450mL, mais 8 % des patients nécessitent la perfusion de macromolécules pour des pertes sanguines supérieures à 500 mL. Ce risque hémorragique est plus élevé dans les réinterventions (10).

La complication que nous avons mise en évidence est la diminution du débit cardiaque, conséquence probable d'une baisse du retour veineux en rapport avec une séquestration sanguine dans le réservoir veineux des membres inférieurs, du fait de la position genu-pectorale. Ce facteur, associé au saignement chirurgical, pourrait être à l'origine d'une hypo perfusion systémique dépassant le seuil de tolérance tissulaire.

Ainsi dans une chirurgie au potentiel hémorragique reconnu, il apparaît important de dépister un autre facteur contribuant à la diminution du débit cardiaque. Il s'agit donc d'un effet indésirable important de la position genu-pectorale.

2. Monitoring hémodynamique

a. Doppler trans-oesophagien et mesure du débit cardiaque

Longtemps considéré comme le “gold standard” du monitoring du débit cardiaque, le cathéter artériel pulmonaire voit actuellement ses indications réduites, du fait des possibles effets délétères associés à son utilisation (11). Les considérations éthiques de notre étude observationnelle ne nous permettaient pas d'utiliser un tel monitoring. De plus, parmi les alternatives au monitoring hémodynamique invasif, les techniques ultrasonores sont parmi les plus intéressantes.

Le doppler œsophagien est une technique simple, et la plupart des utilisateurs admettent qu'il est assez aisé de placer la sonde correctement et d'obtenir des résultats reproductibles (12, 13). Les auteurs qui ont étudié la courbe d'apprentissage de cette technique ont noté qu'un plateau était atteint après avoir posé une dizaine de sondes (14, 15). La variabilité interobservateur est inférieure à 10 % et la variabilité intraobservateur n'est que de 8 %, alors que l'on a plutôt 12 % avec la thermodilution (13, 16-18). Pour toutes ces raisons, nous avons utilisé le doppler oesophagien comme technique de monitoring du débit cardiaque.

Le calcul du débit cardiaque par Doppler oesophagien est basé sur les mêmes principes que ceux de la mesure classique

par échographie et Doppler transthoracique (19). La mesure instantanée de la vitesse du flux aortique (aorte thoracique descendante) par effet Doppler permet de calculer la distance parcourue par la colonne de sang durant chaque systole, obtenue par l'intégrale temps vitesse (ITV).

La surface de section de l'aorte thoracique descendante calculée à partir de la mesure du diamètre par écho temps-mouvement (Hemosonic®, Arrow). Le volume de sang déplacé à chaque systole dans l'aorte descendante est obtenu par le produit de la surface de section aortique et de la distance parcourue par la colonne de sang. Ce volume doit ensuite être multiplié par un facteur de correction pour obtenir le volume d'éjection systolique global en admettant que 70 % du débit cardiaque passent par l'aorte thoracique descendante, les autres 30 % étant destinés aux troncs supra-aortiques et aux artères coronaires.

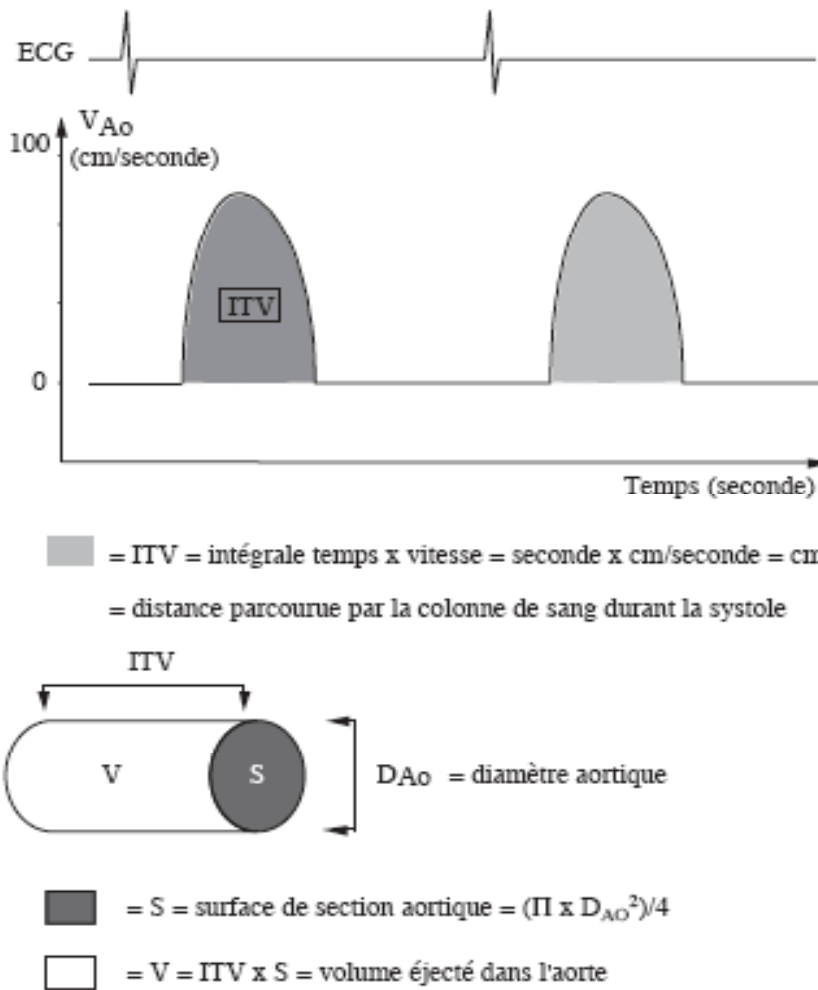


Fig 6 . Principe du calcul du volume d'éjection systolique aortique à partir de l'enveloppe Doppler et du diamètre aortique. VAo = vitesse du sang dans l'aorte ; Dao = diamètre du sang dans l'aorte ; ITV = intégrale temps vitesse = surface sous la courbe en fonction du temps des vitesses maximales instantanées dans l'aorte.

Volume éjection systolique(cm³) = ITV(cm) x Surface aortique(cm²)

Enfin, en multipliant le volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque, on obtient le débit cardiaque par minute.

Le Doppler oesophagien est donc un outil de monitoring du débit cardiaque battement par battement, simple d'emploi et non

invasif, voilà pourquoi c'est celui que nous avons choisi pour notre étude.

La précision de la mesure du débit cardiaque obtenue par Doppler oesophagien n'est ni meilleure ni pire que celle des techniques classiques (thermodilution, calorimétrie indirecte, échographie-Doppler transthoracique) (17), c'est-à-dire assez médiocre. De plus les valeurs absolues de débit ne sont souvent que des approximations. Par contre, les variations de débit mesurées par Doppler oesophagien sont aussi fiables que celles mesurées par la thermodilution. Ceci confirme que l'on peut utiliser le Doppler oesophagien pour suivre l'évolution du débit cardiaque.

b. Variation de la pression pulsée

La principale hypothèse expliquant une diminution du débit cardiaque est une modification de la précharge. Même si cette diminution de la précharge est probablement plus relative qu'absolue, nous avons utilisé un moyen simple et efficace d'évaluer la précharge dépendance au bloc opératoire : la variation respiratoire de la pression pulsée.

La ventilation mécanique en pression positive induit des variations cycliques des conditions de précharge et de postcharge ventriculaires (*fig 7*) (20). L'insufflation mécanique est responsable d'une diminution de la précharge et d'une augmentation de la postcharge ventriculaire droite (VD). La

réduction de précharge VD est secondaire aux effets de l'élévation de la pression intrathoracique sur le retour veineux systémique (21). L'augmentation de postcharge VD est secondaire à l'augmentation de la pression transpulmonaire. Ces deux mécanismes (réduction de précharge et élévation de postcharge) entraînent une réduction plus ou moins marquée du volume d'éjection VD qui est donc minimal en fin d'insufflation. Cette réduction inspiratoire du volume d'éjection VD entraîne une diminution de la précharge ventriculaire gauche (VG) après un délai de 2 à 3 battements cardiaques en raison du temps de transit sanguin pulmonaire prolongé (22). La diminution de précharge VG peut elle-même conduire à une réduction plus ou moins marquée du volume d'éjection systolique VG. Puisque le volume d'éjection VD est minimal en fin d'inspiration, le volume d'éjection VG sera minimal 2 à 3 battements cardiaques plus tard, c'est-à-dire au cours de la phase expiratoire en ventilation mécanique conventionnelle (23).

Deux autres phénomènes plus accessoires peuvent survenir :

- augmentation modérée de la précharge VG par un effet de chasse mécanique du sang contenu dans les capillaires pulmonaires vers l'oreillette gauche (24)
- l'augmentation inspiratoire de la pression intrathoracique facilite l'éjection VG (équivalent d'une réduction de postcharge VG) (25).

En théorie, ces deux mécanismes peuvent entraîner une élévation du volume d'éjection VG au cours de l'insufflation. Des données expérimentales suggèrent que l'augmentation du volume d'éjection VG au cours de l'insufflation est extrêmement modeste, même en cas de dysfonction VG et d'hypervolémie (26-28).

Au total, la ventilation mécanique induit des variations du volume d'éjection VG (maximal à l'insufflation et minimal au cours de l'expiration) qui sont principalement secondaires à la diminution expiratoire de la précharge VG, elle-même secondaire à la réduction inspiratoire du remplissage et de l'éjection VD.

La relation physiologique entre précharge et volume d'éjection ventriculaire n'est pas linéaire mais curvilinéaire (*fig. 7*). Dans les études expérimentales, la précharge est la longueur de la fibre myocardique avant sa contraction. Le volume télédiastolique est un déterminant majeur du volume d'éjection systolique ventriculaire et donc du débit cardiaque ; en pratique clinique, la dimension du ventricule en télédiastole est ainsi un bon indice de précharge.

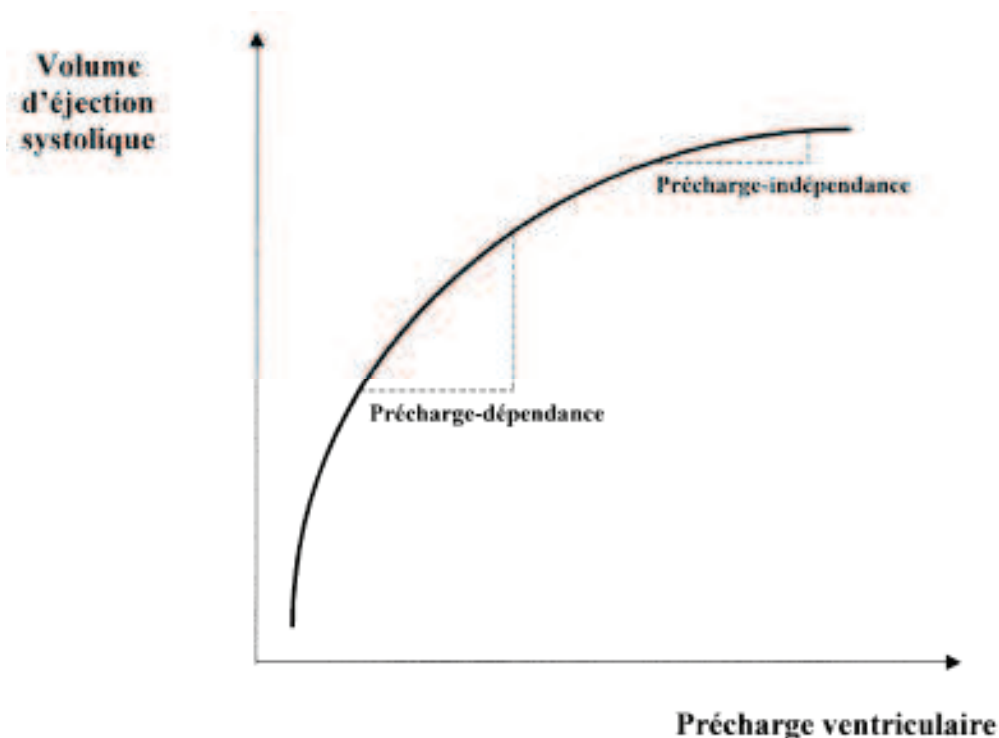


Figure 7. Relation de Franck-Starling©

Aussi, une modification de précharge n'induit une modification significative de volume d'éjection que si le ventricule considéré travaille sur la portion ascendante de cette relation (ventricule précharge-dépendant) (fig. 7). À l'inverse, si le ventricule travaille sur la portion plate de la relation (précharge-indépendance ventriculaire) (fig. 7), le volume d'éjection ne se modifiera pas de manière significative en réponse à une variation de précharge. En conséquence, chez un patient placé sous ventilation mécanique, la réduction inspiratoire de la précharge VD entraînera une réduction importante du volume d'éjection VD si le ventricule droit est précharge-dépendant. Dans cette situation (précharge-dépendance VD), la réduction expiratoire de la

précharge VG secondaire à la réduction inspiratoire de l'éjection VD entraînera une réduction importante du volume d'éjection VG si le ventricule gauche est précharge dépendant.

En conséquence :

- une variabilité respiratoire importante du volume d'éjection VG traduit une précharge-dépendance biventriculaire
- l'absence de variabilité respiratoire du volume d'éjection VG traduit une précharge-indépendance VD et/ou VG.

La variabilité de la pression pulsée est un reflet plus fidèle de la variabilité du volume d'éjection VG que la variabilité de la pression artérielle systolique. Ainsi Michard et al ont proposé d'évaluer la précharge dépendance cardiaque des patients ventilés en évaluant la variabilité respiratoire de la PP (deltaPP). Ils ont calculé le deltaPP comme étant égal à la différence entre la PP maximale (PPmax) et minimale (PPmin) au cours d'un cycle respiratoire, divisée par la moyenne des deux valeurs, et exprimée sous forme de pourcentage (29, 30) (*fig. 7*) :

$$\text{DeltaPP (\%)} = (\text{PPmax} - \text{PPmin}) / [(\text{PPmax} + \text{PPmin}) / 2] \times 100.$$

Chez les patients en insuffisance circulatoire aiguë (30), le deltaPP est un excellent indice prédictif de réponse hémodynamique à l'expansion volémique. Une valeur seuil de 13 % permet de différencier les répondeurs (définis par une

augmentation de l'index cardiaque ≥ 15 %) des non-répondeurs avec une sensibilité et une spécificité de 94 et 96 %.

Ce qui est désormais démontré, c'est que le deltaPP est surtout un indice prédictif de réponse au remplissage, et non pas un indicateur de la volémie. Il existe tout de même plusieurs limites à cet indice

La variabilité respiratoire de la pression artérielle est dépendante des paramètres respiratoires, en particulier du volume courant. En élevant la pression intrathoracique moyenne, l'augmentation du volume courant réduit le gradient de pression de retour veineux et donc la précharge VD. Ainsi, un ventricule droit précharge-indépendant peut-il devenir précharge-dépendant et par conséquent, un patient non-répondeur peut-il devenir répondeur après augmentation du volume courant. C'est pourquoi nous avons également mesuré les pressions intrathoraciques, afin de s'assurer que lors de la mise en genu-pectorale il n'existait pas d'augmentation pouvant faussement augmenter le deltaPP.

3. Majoration de la précharge dépendance

Le doppler transoesophagien a été utilisé pour monitorer l'index cardiaque. Il existe jusqu'à 10% d'imprécision de mesure du débit cardiaque par le Doppler trans-oesophagien par rapport à la méthode de Fick appliquée au dioxyde de carbone (17). Ainsi avec 35% de diminution du débit cardiaque, l'on s'extrait de cette

zone d'imprécision où les différences de mesures sont inhérentes à la technique utilisée. Pour plus de constance dans la qualité de la mesure du débit cardiaque, lors du changement de position (31, 32), une attention particulière était portée au maintien de la sonde doppler lors du retournement. De plus la position de la sonde était ajustée afin d'obtenir le pic de vitesse maximale et le calcul du diamètre de l'aorte descendante le plus vrai possible, par l'échographe de la sonde Hemosonic®. La visualisation de l'aorte par le biais du capteur échographique permettait de minimiser les variations de débit dues à la position de la sonde dans l'œsophage.

Il est intéressant de constater que la diminution de débit cardiaque est uniquement liée à la réduction du volume d'éjection, alors que la fréquence cardiaque reste inchangée. La fréquence cardiaque a une faible valeur prédictive pour détecter les modifications hémodynamiques durant l'anesthésie. Dans la situation présente, il s'agit probablement de l'effet inhibiteur du propofol sur le baroréflexe conduisant à une absence de modification de la fréquence cardiaque et à une baisse modérée de la pression de la pression artérielle (33, 34).

Lors de l'anesthésie générale, la baisse de l'index cardiaque est souvent due à une baisse de retour veineux par séquestration sanguine dans le réseau veineux des membres inférieures. La position genu-pectorale favorise cette séquestration sanguine, par la loi de la gravité et par la

compression des axes vasculaires au niveau fémoral. Nous avons démontré chez nos patients qu'une baisse du débit cardiaque est en rapport avec une précharge dépendance, puisqu'il existe une augmentation importante du nombre de patients avec des signes de précharge dépendance. Le marqueur de précharge dépendance que nous avons utilisé était la variation de pression pulsée (DeltaPP). Une proportion notable de patient avec un DeltaPP supérieure à 13% est trouvée, après avoir été placé en position genu-pectorale (table 2). Le DeltaPP est un marqueur fiable de précharge dépendance (35). De plus, l'absence d'augmentation des pressions de plateau et de pic dans les voies aériennes entre les différentes positions laisse supposer que ce mécanisme ne joue pas un rôle prépondérant dans la réduction du retour veineux.

4. Influence de la position sur le rapport ventilation-perfusion

Il est intéressant de noter qu'il y a pas de modification remarquable de l'ETCO₂ lors du changement de position. Cette absence de modification du taux d'ETCO₂ est possiblement due aux effets opposés de l'amélioration des échanges gazeux (36) et de la baisse du débit cardiaque (37, 38).

Il a ainsi été démontré que le décubitus ventral permet une meilleure répartition de la perfusion pulmonaire, et donc de diminuer les iniquités de ventilation perfusion apparaissant après

l'induction de l'anesthésie (39), par la constitution d'atélectasies des zones postérieures et inférieures(36). L'une des conséquences est que le gradient entre PaCO₂ et ETCO₂ s'en trouve réduit, ce qui contribue à augmenter l'ETCO₂ alors que la PaCO₂ reste constante. La combinaison de ces deux situations dans notre étude contribue au fait que l'on n'observe pas de modification de l'ETCO₂, malgré une baisse significative du débit cardiaque induit par la position genu-pectorale.

La diminution du gradient alvéolo-capillaire n'a pas été recherchée dans notre étude.

5. Non influence du remplissage vasculaire préopératoire

La perfusion de cristalloïdes avant l'induction n'a pas permis d'atténuer la baisse de débit cardiaque. Ueyama et al (40) ont étudié les effets de différents type de solutés sur la volémie, chez 36 parturientes avant rachianesthésie par mesure spectrophotométrique du vert d'indocyanine, et retrouvaient que seulement 28% des cristalloïdes perfusés (1500mL de Ringer Lactate®) restaient dans le secteur vasculaire contre 100% des colloïdes. Il n'est donc pas exclu qu'un remplissage vasculaire effectués par des colloïdes, ne puisse pas diminuer la baisse de débit cardiaque induit par la mise en position en genu-pectorale.

6. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

En anesthésie, l'effet pharmacologique d'un agent est fonction de la concentration de cet agent en face des récepteurs impliqués. Par ailleurs, l'effet est constant si la concentration est constante, et ce quelle que soit la durée pendant laquelle cette concentration est maintenue, à la réserve près, que les modifications éventuelles des récepteurs lors d'une administration prolongée, comme lors d'une sédation en réanimation, n'ont pas été étudiées. Ainsi, chercher à obtenir un effet revient à obtenir une concentration, et la connaissance de la zone de concentrations efficaces d'un agent chez un patient donné, comme on peut l'acquérir à l'induction de l'anesthésie, permet de conduire de façon plus précise l'ensemble de l'administration de l'agent. Voici donc, la théorie princeps qui est utilisée dans l'anesthésie à objectif de concentration (AIVOC). Dans cette optique, l'administration en débit massique n'est qu'un pis-aller.

Avec les techniques habituelles, obtenir instantanément une concentration souhaitée, donc un effet recherché est impossible du fait de la cinétique complexe, multi-compartimentale, des agents intraveineux. Par définition, les injections intraveineuses directes en bolus provoquent un pic instantané de concentration plasmatique. La concentration diminue ensuite constamment jusqu'au bolus suivant. Pour pallier l'effet oscillant, lié aux bolus

itératifs, l'entretien de l'anesthésie fait souvent appel à une perfusion continue. Malheureusement, si le débit de perfusion est constant, comme le transfert vers les compartiments périphériques diminue au cours du temps, puisqu'il dépend de la différence de concentration entre le sang et la périphérie, la concentration résultante augmente progressivement. Pour obtenir une concentration recherchée, il faut d'abord administrer un bolus calibré, puis prendre instantanément le relais par une perfusion à débit progressivement décroissant. Le seul moyen d'y parvenir, est de calculer précisément la dose pour obtenir la concentration à l'aide d'un microprocesseur. L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) représente ce mode d'administration où l'anesthésiste recherche une concentration, à charge à un programme de calcul validé de pourvoir au débit nécessaire pour l'obtenir.

À tout instant le modèle pharmacocinétique permet de prédire la concentration plasmatique d'après la dose administrée, le temps écoulé depuis le début de l'administration et les paramètres du modèle (41). De la même façon, on peut utiliser les équations « à rebours » et calculer quelle dose doit être administrée pendant un temps t pour obtenir une concentration donnée. Au fur et à mesure que les compartiments périphériques se remplissent, le gradient de concentration entre compartiment central et compartiments périphériques décroît, et la distribution diminue progressivement. La vitesse de perfusion doit donc

également diminuer pour garder la concentration plasmatique constante. Ainsi pour une cible donnée au site effet, la vitesse de perfusion s'adapte pour avoir en permanence la concentration souhaitée. De plus si cet effet est quantifié, il est possible d'adapter la cible pour obtenir un effet équivalent.

Le DiprifusorTM®, est le système mis sur le marché qui permet l'administration du propofol en mode AIVOC (42), il est réservé à l'administration du propofol chez le sujet de plus de 15 ans pour une anesthésie générale. Le modèle pharmacocinétique utilisé est celui de Marsh qui dérive du modèle de Gept pour le propofol (6). Il a été établi chez des adultes jeunes de classe ASA I ou II. La seule et unique covariable prise en compte est le poids du patient.

Même si statistiquement il existe une corrélation entre les valeurs cibles calculées et mesurées de propofol ce système d'administration présente plusieurs limites. Les études qui sont à l'origine de la mise en place définitive du propofol comporte un nombre très faible de patient. De plus elles ne prennent pas en compte les modifications de cinétiques de distribution et d'élimination du propofol lors de modification, par exemple, de débit cardiaque. Il nous semble préférable d'utiliser le système AIVOC en titration d'effet.

Nous avons choisi d'utiliser le mode AIVOC pour notre étude, afin de pouvoir à tout moment, et surtout en fonction de

l'effet recherché, tenter de prédire la concentration de propofol ou de remifentanil in vivo.

Etant donné que les concentrations ne sont pas déterminées en fonction de la capacité de métabolisation ou de redistribution nous avons émis l'hypothèse qu'une baisse du débit cardiaque peut entraîner une augmentation des concentrations. Ces augmentations de concentration sont objectivées par l'effet qu'elles produisent, à savoir un approfondissement de l'anesthésie mesuré par le biais d'une électrode de BIS .

a. Pharmacocinétique du propofol

Le propofol est un agent hypnotique intraveineux utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. Il s'agit d'un alkyphénol dans une émulsion d'huile d'eau.

Le profil pharmacocinétique du propofol se décrit selon un modèle ouvert à 3 compartiments. Après un bolus on assiste à une redistribution rapide du sang aux tissus, une clairance métabolique élevée et une élimination finale lente des tissus lipophyles mal irrigués. Le premier passage se ferait extrêmement rapidement, en 2-3 minutes, ce qui lui procure sa rapidité d'action, la deuxième phase prendrait elle de 34 à 56 minutes ce qui est une clairance métabolique également rapide, alors que la troisième phase décrit une plus grande lenteur d'élimination (184 à 480 minutes) pour une faible part du propofol restant dans les tissus les moins perfusés. Ainsi après une injection sous forme de

bolus associé à une perfusion continue, les concentrations diminuent rapidement sous le seuil nécessaire au maintien de l'anesthésie, grâce à sa phase de redistribution et à son haut niveau de métabolisme (plus de 70% de propofol éliminé durant ces deux phases) (43).

Le foie est le principal organe d'élimination du propofol, alors que le rein joue probablement un rôle moindre (44, 45). D'un autre côté, puisque la clairance corporelle totale du propofol ($30\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (46, 47) est supérieure au débit hépatique ($21\text{ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) (48), il existe de fait, une élimination d'origine extra hépatique par voie rénale, intestinale et pulmonaire pour une faible part (49, 50). Environ 60% du propofol sont excrétés sous forme de métabolites inactifs dans les urines, après glucuronidation hépatique (51). Les pathologies hépatiques et rénales modifient peu les voies d'élimination du propofol (52-54), alors que l'on observe des modifications modeste de sa cinétique dans ces pathologies, avec plutôt une tendance à l'augmentation des quantités nécessaires pour un effet similaire, surtout si le volume de distribution du propofol est modifié. De même, la diminution de la clairance du propofol due à l'âge (55, 56) peut produire des surdosages en cas de perfusion prolongée. Cela peut être expliqué par un volume de distribution central plus faible. La cinétique du propofol dépend donc de sa distribution et de son métabolisme.

b. Influence du débit cardiaque

Il a été démontré que le débit cardiaque avait une influence sur la cinétique de certains médicaments utilisés en anesthésie (57-59). Ainsi plusieurs travaux expérimentaux se sont intéressés à la cinétique du propofol en fonction du débit cardiaque.

Le corps peut être considéré comme deux systèmes montés en série, cœur droit-poumons et le reste (de l'aorte à l'oreillette droite). Ainsi il existe un premier passage obligatoire par le système cœur-poumon avant de passer par le ou les organes le métabolisant, ou d'être distribué dans le reste du corps.

Lors du premier passage par le système cœur-poumon, le propofol est mélangé au sang à un taux dépendant du débit cardiaque. Les concentrations du premier passage artérielle peuvent être déterminées par le principe de dilution, développé par les pharmacologistes pour identifier ce type de distribution médicamenteuse (Fig.4) (57, 60). Ainsi la portion recirculante est nécessairement passée par le 2^{ème} système. Plus ce deuxième passage est long (surtout dans les grands volumes de distribution), plus grande est la contribution de la concentration du premier passage à la concentration artérielle, et plus la concentration artérielle est influencée par le principe de dilution.

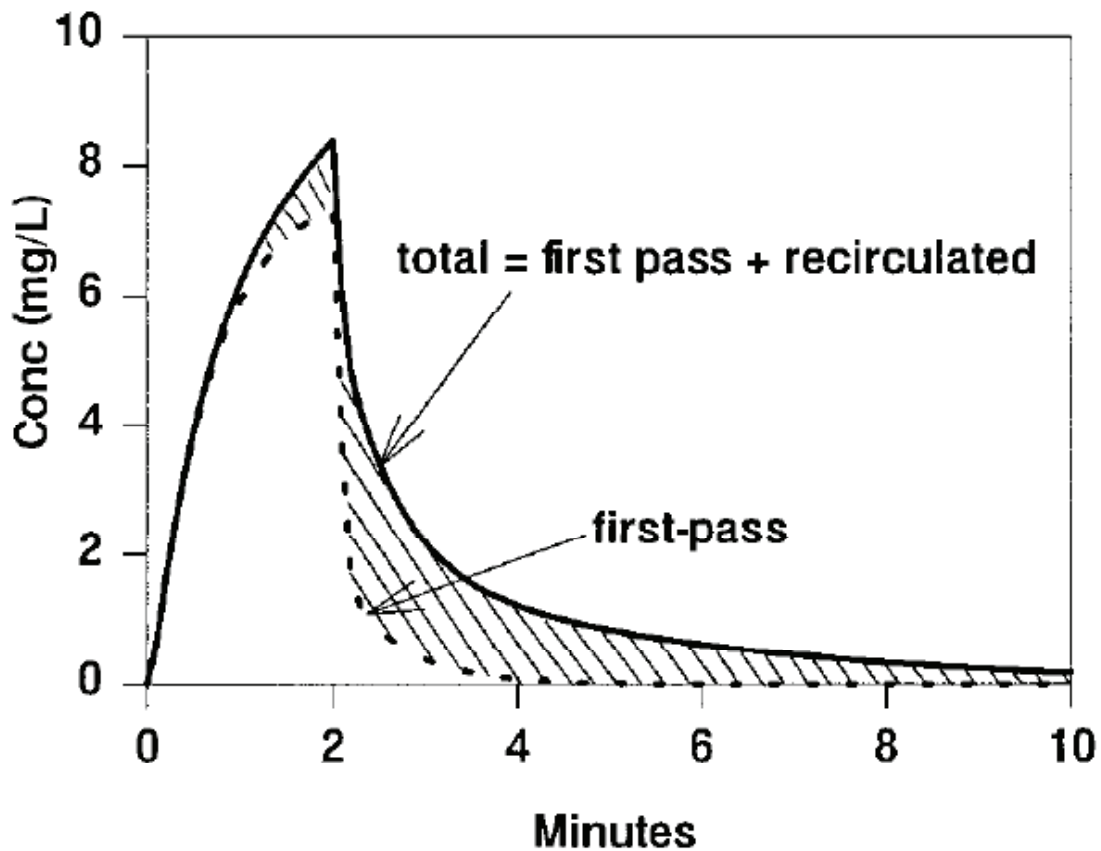


Figure 8 La contribution de la concentration du premier passage artérielle à la concentration artérielle totale mesurée© Anesth Analg 1999;89:545-52

Donc l'aire sous la courbe (AUC) du premier passage, mesurée dans l'artère pulmonaire, est dépendante de la dose et du débit cardiaque (DC) :

- (1) $AUC_{1^{er}} = Dose / DC$

Si on considère que l'aire sous la courbe de la concentration artérielle prend en compte le premier passage et la recirculation et qu'elle est dépendante de la clairance (Cl) totale alors :

- (2) $AUC_{total} = Dose / Cl$

De plus, la part recirculante de la drogue est ainsi :

- (3) $AUC_{Recirc} = AUC_{total} - AUC_{1^{er}} = Dose$
 $(1/CI - 1/DC)$

On peut alors calculer que la fraction recirculante est une portion de l' AUC_{total} :

- (4) $F_{recirc} = (DC - CI) / DC$

Donc plus la clairance est élevée par rapport au débit cardiaque, plus F_{recirc} est proche de 0, et l' AUC est alors décrite par l'équation 1 et donc inversement proportionnelle au débit cardiaque. De même que si la clairance est faible, la fraction recirculante est élevée, et l' AUC peut être décrite par l'équation 2.

Il existe plusieurs limites à cette théorie, la première étant qu'elle est surtout valable pour une injection en bolus ou une perfusion courte. La deuxième est que s'il existe un métabolisme pulmonaire, celui-ci peut modifier la concentration du premier passage artériel. A priori le métabolisme pulmonaire ne joue qu'un rôle faible dans le métabolisme du propofol (5, 61), même si cela reste controversé (49).

Un autre facteur compliquant cette relation est présent lorsque la clairance d'un organe est directement dépendante de son débit, et est une portion du débit.

- $CI = F_{CI} \times DC$

Le foie est le principal organe d'élimination du propofol. Le propofol a une clairance limitée par le flux hépatique (du à son très haut niveau d'extraction hépatique), et la physiologie fait que

le flux hépatique n'est qu'une part fixée du débit cardiaque (62, 63).

Ainsi deux mécanismes peuvent expliquer comment le débit cardiaque influence l'AUC initial du propofol : soit dans le cas d'une recirculation lente (volume de distribution élevé), les concentrations du premier passage sont déterminantes pour longtemps ; soit les clairances d'organes du propofol sont liés au débit local, lui-même dépendant du débit cardiaque.

De plus en plus de travaux retrouvent une influence du débit cardiaque sur la clairance et l'élimination du propofol. Pour la plupart, il s'agit de travaux expérimentaux sur des modèles animaux (5, 57, 64). Par exemple, une équipe japonaise (5) a étudié les concentrations de propofol mesurées en fonction du débit cardiaque. Le propofol était perfusé à la dose de 6mg.Kg.h^{-1} , les dosages quantitatifs effectués régulièrement, le débit cardiaque modifié artificiellement par des perfusions de dobutamine ou de propranolol. Les auteurs concluaient à une relation linéaire entre le débit cardiaque et les concentrations de propofol observées.

La concentration de propofol est dans notre cas inversement proportionnelle au débit cardiaque.

Ainsi, nous observons une différence de débit cardiaque entre le passage de la position de décubitus dorsal à la position genu-pectorale, se manifestant outre par des facteurs hémodynamiques, par une modification des besoins en propofol.

c. Monitoring de la profondeur d'anesthésie

L'évaluation clinique du niveau d'anesthésie est insuffisante, puisque un sous-dosage en agents hypnotiques se manifeste par le maintien de la conscience et par un souvenir de la période chirurgicale. Pour la composante analgésique, il se manifeste par une réaction à chaque stimulation douloureuse (mouvement, poussée hypertensive, bronchospasme, etc...). Cliniquement, le sous-dosage est de constatation rétrospective, c'est-à-dire qu'il faut d'abord appliquer la stimulation douloureuse pour pouvoir évaluer si le niveau d'anesthésie était suffisant ou non. De même qu'un surdosage en anesthésiques peut se manifester par une hypotension ou une bradycardie, il peut tout à fait passer inaperçu et ainsi entraîner des retards de réveil, des durées de séjours prolongées en salle de réveil. Parce que l'évaluation clinique du niveau d'anesthésie est manifestement insuffisante, tout anesthésiste a besoin de "mesurer" le niveau d'anesthésie par un paramètre physiologique objectif.

Ainsi le monitoring le plus répandu de mesure de la profondeur d'anesthésie est l'analyse bi-spectrale de l'Electro-Encéphalogramme (EEG), communément appelé BIS®. La place essentielle de l'EEG s'explique, d'une part, par sa facilité de recueil non invasif et, d'autre part, par le fait que les principaux agents hypnotiques entraînent des modifications caractéristiques

et dose dépendantes de ce signal. Seule l'analyse de l'EEG est considérée comme suffisamment performante pour évaluer la profondeur de l'anesthésie dans la plupart des situations cliniques (65).

Le BIS est un moniteur basé sur un algorithme de calcul conçu à partir des paramètres de l'EEG frontal (66). Cet algorithme de calcul a été validé statistiquement, par des corrélations avec des échelles cliniques de sédation et des concentrations d'agent hypnotiques intraveineux ou halogénés issues d'une base de données incluant actuellement environ 10000 patients adultes.

Le système BIS® analyse les données EEG et calcule un chiffre compris entre 0 et 100 constituant une mesure directe du niveau de conscience du patient

- Une valeur BIS proche de 100 indique un patient totalement réveillé
- Une valeur BIS égale à zéro indique l'absence d'activité cérébrale

Sa valeur donne une estimation du niveau de sédation ou d'anesthésie et permet de guider l'administration des agents anesthésiques pour maintenir ce niveau stable et en adéquation avec l'intensité de la stimulation chirurgicale. Ainsi l'anesthésie n'est plus à objectif de concentration mais à objectif d'effets.

7. Adaptation des quantités nécessaires de propofol

Les quantités nécessaires de propofol ont été réellement réduites lors du passage de la position de décubitus ventral à la position genu-pectorale. Notons que dans la présente étude, les objectifs de concentration du propofol étaient ajustés aux valeurs du BIS alors que les cibles de remifentanil étaient maintenues constantes lors du retournement.

L'utilisation d'agents anesthésiques d'action rapide et à cinétique d'élimination courte, comme le propofol ou le remifentanil, permet de rapidement réduire les concentrations en cas d'hypotension par excès d'agents anesthésiques en abaissant les cibles de concentrations. De plus, l'utilisation de propofol a été recommandée durant la surveillance électrophysiologique de la chirurgie rachidienne en influençant peu la propagation des potentiels évoqués en comparaison aux agents anesthésiques volatils (67). Basés sur des modèles animaux de cochons puis décrits en clinique chez l'homme, il a été démontré que la pharmacocinétique du propofol était largement influencée par les variations de débit cardiaque (5, 68). De ce fait, une diminution du débit cardiaque lors du changement de position peut induire une augmentation imprévisible des concentrations de propofol.

Même s'il n'était pas nécessaire d'augmenter les cibles de concentration du propofol après le passage en position genu-pectorale, l'hypothèse d'une réduction de la clairance du propofol

est la principale raison pour l'utilisation d'une anesthésie à objectif d'effet. Etant donné que le modèle de Marsh ne prend pas en compte les modifications de clairance intra-individuelle (6) une anesthésie à objectif d'effet nous semble plus adaptée. En effet, la diminution des concentrations cibles de propofol observées peut refléter une diminution de la clairance par baisse du débit sanguin hépatique. Ceci nécessite une baisse de la vitesse de perfusion de propofol afin de maintenir une concentration constante.

Cependant cela ne peut être vérifié dans notre étude puisque nous n'avons pas effectué de mesures itératives des concentrations plasmatiques de propofol. Aussi on ne peut exclure que les résultats auraient été différents si nous avions utilisé d'autres agents anesthésiques tels que des agents volatils. Nous sommes désormais confrontés à deux questions soulevées par notre étude :

- Le modèle de Marsh est-il faux ?
- Existe-t-il une corrélation entre concentration et effet ?

8. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, on ne peut être sûr, en dépit d'une grande attention portée, et malgré le capteur échographique du dispositif Haemosonic®, que les mesures de l'index cardiaque et du volume d'éjection soient parfaitement comparables dans les deux positions.

De plus, le doppler oesophagien mesurant le débit cardiaque, est une approximation qui tient compte du fait que 70% du débit cardiaque passe par l'aorte descendante. Hors, si la répartition du débit cardiaque entre aorte thoracique descendante et troncs supra-aortiques est modifiée par la position, alors le débit aortique mesuré devient relativement faux. Cependant, à notre connaissance il n'existe pas d'étude ayant apprécié une variation de répartition dans cette situation particulière, bien qu'il ne soit pas définitivement possible d'exclure une telle modification de répartition du débit sanguin aortique. Une étude ancienne (69) n'avait pas retrouvé chez 15 patients de différence de débit sanguin cérébral entre le décubitus dorsal et la position genu-pectorale. Ainsi, même si le débit sanguin cérébral est préservé, on ne peut éliminer une modification de répartition du flux aortique. De plus, dans une étude expérimentale, Dumans-Nizard et al (70) ont évalué la robustesse de l'approximation de la proportion du débit cardiaque dans l'aorte thoracique

descendante, utilisée dans la mesure du débit cardiaque par doppler oesophagien, chez 30 moutons en choc hémorragique. Ils n'ont pas pu mettre en évidence de modification de redistribution du flux aortique. Cette observation confirme le postulat que la répartition du flux aortique, qui est utilisé par le doppler oesophagien pour le calcul du volume d'éjection systémique depuis le flux aortique descendante, est constante.

Deuxièmement, nous avons moyenné les données des périodes allant de la quinzième à la vingt-troisième minute, après l'induction anesthésique et après le positionnement en genu-pectoral pour réaliser notre analyse statistique, plutôt que les données individuelles de chaque période. Nous avons étudié ces deux périodes afin de minimiser les périodes connues de variabilités de plusieurs facteurs étudiés tels que les paramètres hémodynamiques ou le BIS. En outre, aucune différence significative n'est montrée, pour les données intra périodes, nous avons choisi d'utiliser les moyennes des valeurs de la 15^{ème} à la 23^{ème} minute de chaque période dans le but de pouvoir généraliser nos résultats à la population générale.

Troisièmement, nous n'avons pas réalisé de mesures post-opératoires. Pour cette raison, il nous paraît indispensable d'être prudent quant à l'extrapolation de nos résultats à toutes les situations opératoires pouvant induire une hypovolémie. Enfin, malgré le faible nombre de patient inclus dans notre étude, la puissance était satisfaisante, puisque la taille de l'échantillon

était suffisante pour détecter une différence de 25% de l'index cardiaque.

CONCLUSION

En conclusion, nous avons pour la première fois mesuré l'importance des modifications hémodynamiques lors du passage de la position de décubitus dorsal à la position genu-pectorale pour la chirurgie rachidienne. Ce changement de position étant indispensable dans cette chirurgie, il nous paraît important d'en mesurer les effets, tant d'un point de vue hémodynamique qu'anesthésique.

Nous avons également pu observer, que lors de la diminution du débit cardiaque il existe une diminution des quantités nécessaires d'anesthésiques pour maintenir un niveau équivalent d'anesthésie.

Il s'agit là d'une nouvelle approche de l'anesthésie. Nous n'utilisons plus l'anesthésie à objectif de concentration comme un but mais comme un moyen. Ainsi nous optons désormais pour une anesthésie à objectif d'effet. Nos résultats suggèrent qu'un monitoring de l'index cardiaque par un doppler oesophagien, et de la profondeur d'anesthésie grâce au BIS, peuvent être utiles durant la chirurgie rachidienne en position genu-pectorale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Errico TJ, Gatchel RJ, Schofferman J, et al. A fair and balanced view of spine fusion surgery. *Spine J* 2004;4(5 Suppl):S129-38.
2. Park CK. The effect of patient positioning on intraabdominal pressure and blood loss in spinal surgery. *Anesth Analg* 2000;91(3):552-7.
3. Toyota S, Amaki Y. Hemodynamic evaluation of the prone position by transesophageal echocardiography. *J Clin Anesth* 1998;10(1):32-5.
4. Wadsworth R, Anderton JM, Vohra A. The effect of four different surgical prone positions on cardiovascular parameters in healthy volunteers. *Anaesthesia* 1996;51(9):819-22.
5. Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S. Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology* 2002;96(6):1498-503.
6. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 1991;67(1):41-8.
7. Cook A TS, Nidzgorski F, Clarke HA. Sitting prone position for the posterior surgical approach to the spine and posterior fossa. *Neurosurgery* 1992;10:232-5.
8. Bostman O, Hyrkas J, Hirvensalo E, Kallio E. Blood loss, operating time, and positioning of the patient in lumbar disc surgery. *Spine* 1990;15(5):360-3.
9. Practice advisory for perioperative visual loss associated with spine surgery: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blindness. *Anesthesiology* 2006;104(6):1319-28.
10. N B. Anesthésie pour hernie discale. 1996.
11. Cholley BP. Benefits, risks and alternatives of pulmonary artery catheterization. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998;11(6):645-50.
12. Gan TJ, Arrowsmith JE. The oesophageal Doppler monitor. *Bmj* 1997;315(7113):893-4.
13. Singer M, Clarke J, Bennett ED. Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler. *Crit Care Med* 1989;17(5):447-52.
14. Freund PR. Transesophageal Doppler scanning versus thermodilution during general anesthesia. An initial comparison of cardiac output techniques. *Am J Surg* 1987;153(5):490-4.
15. Lefrant JY, Bruelle P, Aya AG, et al. Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998;24(4):347-52.
16. Mark JB, Steinbrook RA, Gugino LD, et al. Continuous noninvasive monitoring of cardiac output with esophageal Doppler ultrasound during cardiac surgery. *Anesth Analg* 1986;65(10):1013-20.
17. Valtier B, Cholley BP, Belot JP, de la Coussaye JE, Mateo J, Payen DM. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):77-83.
18. Lavandier B, Cathignol D, Muchada R, Xuan BB, Motin J. Noninvasive aortic blood flow measurement using an intraesophageal probe. *Ultrasound Med Biol* 1985;11(3):451-60.
19. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 1983;67(3):593-602.

20. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000;4(5):282-9.
21. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology* 1966;27(5):584-90.
22. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Hemodynamic effects of positive-pressure inflation. *J Appl Physiol* 1980;49(1):124-31.
23. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 1983;68(2):266-74.
24. Brower R, Wise RA, Hassapoyannes C, Bromberger-Barnea B, Permutt S. Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 1985;58(3):954-63.
25. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Mechanism of reduced LV afterload by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 1988;65(3):1244-50.
26. Pizov R, Cohen M, Weiss Y, Segal E, Cotev S, Perel A. Positive end-expiratory pressure-induced hemodynamic changes are reflected in the arterial pressure waveform. *Crit Care Med* 1996;24(8):1381-7.
27. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. *Anesth Analg* 1989;68(2):150-6.
28. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med* 1989;15(6):368-71.
29. Michard F, Chemla D, Richard C, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):935-9.
30. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):134-8.
31. Cholley BP, Singer M. Esophageal Doppler: noninvasive cardiac output monitor. *Echocardiography* 2003;20(8):763-9.
32. Laupland KB, Bands CJ. Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review. *Can J Anaesth* 2002;49(4):393-401.
33. Cullen PM, Turtle M, Prys-Roberts C, Way WL, Dye J. Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987;66(11):1115-20.
34. Samain E, Marty J, Gauzit R, et al. Effects of propofol on baroreflex control of heart rate and on plasma noradrenaline levels. *Eur J Anaesthesiol* 1989;6(5):321-6.
35. Monnet X, Teboul JL. Invasive measures of left ventricular preload. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(3):235-40.
36. Mure M, Lindahl SG. Prone position improves gas exchange--but how? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(2):150-9.
37. Magi E, Multari G, Recine C, Barberio O, Becattini G, Tellini A. [Difference between arterial and end-tidal carbon dioxide tension during surgery of lumbar herniated disk in general anesthesia]. *Minerva Anesthesiol* 1994;60(7-8):381-6.
38. Wahba RW, Tessler MJ, Kardash KJ. Carbon dioxide tensions during anesthesia in the prone position. *Anesth Analg* 1998;86(3):668-9.
39. Joyce CJ, Williams AB. Kinetics of absorption atelectasis during anesthesia: a mathematical model. *J Appl Physiol* 1999;86(4):1116-25.
40. Ueyama H, He YL, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999;91(6):1571-6.

41. Jacobs JR. Infusion rate control algorithms for pharmacokinetic model-driven drug infusion devices. *Int Anesthesiol Clin* 1995;33(3):65-82.
42. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 1998;53 Suppl 1:13-21.
43. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(5):308-26.
44. de Gasperi A, Mazza E, Noe L, et al. Pharmacokinetic profile of the induction dose of propofol in chronic renal failure patients undergoing renal transplantation. *Minerva Anesthesiol* 1996;62(1-2):25-31.
45. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, Yamamoto K, Horiuchi R. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. *Anesthesiology* 2005;102(2):327-30.
46. Knibbe CA, Zuideveld KP, DeJongh J, Kuks PF, Aarts LP, Danhof M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: a comparison between propofol 6% and propofol 1%. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(6):670-84.
47. Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000;92(3):727-38.
48. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res* 1993;10(7):1093-5.
49. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000;93(4):992-7.
50. Raoof AA, Augustijns PF, Verbeeck RK. In vivo assessment of intestinal, hepatic, and pulmonary first pass metabolism of propofol in the rat. *Pharm Res* 1996;13(6):891-5.
51. Gilissen RA, Barnaby RJ, Kajbaf M. Identification of UDP-glucuronosyltransferases involved in the human hepatic metabolism of GV150526, a novel glycine antagonist. *Drug Metabol Drug Interact* 2000;16(3):173-89.
52. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmots JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;65(2):177-83.
53. Servin FS, Bougeois B, Gomeni R, Mentre F, Farinotti R, Desmots JM. Pharmacokinetics of propofol administered by target-controlled infusion to alcoholic patients. *Anesthesiology* 2003;99(3):576-85.
54. Goyal P, Puri GD, Pandey CK, Srivastva S. Evaluation of induction doses of propofol: comparison between endstage renal disease and normal renal function patients. *Anaesth Intensive Care* 2002;30(5):584-7.
55. Morikawa N, Oishi K, Takeyama M, Noguchi T. Pharmacokinetics of propofol in elderly coronary artery bypass graft patients under total intravenous anesthesia. *Biol Pharm Bull* 2002;25(6):813-5.
56. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90(6):1502-16.
57. Avram MJ, Krejcie TC, Niemann CU, et al. The effect of halothane on the recirculatory pharmacokinetics of physiologic markers. *Anesthesiology* 1997;87(6):1381-93.
58. Henthorn TK, Krejcie TC, Avram MJ. The relationship between alfentanil distribution kinetics and cardiac output. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(2):190-6.
59. Weiss M, Hubner GH, Hubner IG, Teichmann W. Effects of cardiac output on disposition kinetics of sorbitol: recirculatory modelling. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(4):261-8.
60. Lassen NA PW. Tracer kinetic methods in medical physiology. 1979.
61. He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 2000;93(4):986-91.

62. Altmayer P, Grundmann U, Ziehmer M, Larsen R, Buch HP. Cardiac output and liver blood flow in humans: effect of the volatile anesthetic halothane. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1991;13(10):709-14.
63. Saivin S, Pavy-Le Traon A, Cornac A, Guell A, Houin G. Impact of a four-day head-down tilt (-6 degrees) on lidocaine pharmacokinetics used as probe to evaluate hepatic blood flow. *J Clin Pharmacol* 1995;35(7):697-704.
64. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg* 1999;89(3):545-52.
65. Drummond JC. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* 2000;93(3):876-82.
66. Billard V, Constant I. [Automatic analysis of electroencephalogram: what is its value in the year 2000 for monitoring anesthesia depth?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20(9):763-85.
67. Pechstein U, Nadstawek J, Zentner J, Schramm J. Isoflurane plus nitrous oxide versus propofol for recording of motor evoked potentials after high frequency repetitive electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(2):175-81.
68. Takizawa D, Hiraoka H, Nakamura K, Yamamoto K, Horiuchi R. Influence of the prone position on propofol pharmacokinetics. *Anaesthesia* 2004;59(12):1250-1.
69. Pittet JF, Ramadan A, Morel DR, Forster A. Effect of the knee-chest position on cerebral blood flow in patients undergoing lumbar spinal surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(11):1277-80.
70. Dumans-Nizard V, Nizard J, Payen D, Cholley BP. Redistribution of cardiac output during hemorrhagic shock in sheep. *Crit Care Med* 2006;34(4):1147-51.

ANNEE : 2007

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : BENHARROSH Lionel

PRESIDENT DE THESE : Pr MANTZ Jean

DIRECTEUR DE THESE : Dr DAHMANI Souhayl

TITRE DE LA THESE : Effets de la position genu-pectorale sur l'index cardiaque et les besoins en propofol durant la chirurgie du rachis guidée par indice bispectral

Introduction : La position genu-pectorale (GP) est utilisée en chirurgie rachidienne. Elle peut engendrer une chute du débit cardiaque. De plus la pharmacocinétique du propofol est proportionnelle au DC. Notre objectif est de quantifier les modifications du DC et les modifications des besoins en propofol, lors du changement de position. **Méthode:** Vingt patients, ASA I-III avec un monitoring du débit cardiaque par doppler oesophagien et de la profondeur d'anesthésie par index bispectral, pendant une anesthésie à objectif de concentration par propofol-remifentanyl ont été inclus de façon prospective. Nous avons recueillies en décubitus dorsal (DD) puis en GP: index cardiaque (IC), volume d'éjection systolique (VES), pression artérielle moyenne (PAM), fréquence cardiaque (FC), deltaPP, concentrations plasmatiques cibles (CPC) de propofol. Seule les CPC du propofol étaient modifiée pour maintenir un BIS entre 40 et 50. Les données sont exprimées en moyenne \pm écart type, sauf pour le deltaPP exprimé en pourcentages de patients avec un deltaPP > 13. **Résultats:** L'IC, le VES, la PAM et la CPC de propofol ont diminués en position GP : $2,6 \pm 0,03$ à $1,7 \pm 0,04$ L.mn⁻¹.m⁻², $p < 0,0001$; $68 \pm 1,2$ à 45 ± 1 ml, $p < 0,0001$; $83 \pm 1,2$ à $76 \pm 1,4$ mmHg $p < 0,0001$ et $3 \pm 0,06$ à $2 \pm 0,05$ $\mu\text{g.ml}^{-1}$ $p < 0,0001$ respectivement. Le nombre de patients avec un deltaPP > 13 % passait 0 à 18 (90 %) en GP ($p < 0,0001$). **Discussion:** Nous avons objectivé la baisse de consommation du propofol parallèlement à la chute du débit cardiaque lors du passage en position GP pendant une anesthésie générale standardisée par monitoring BIS. Cela souligne l'intérêt du monitoring du débit cardiaque et de la profondeur d'anesthésie lors de la chirurgie rachidienne en position GP.

MOTS-CLES :

- Débit cardiaque
- Genu-pectorale
- Chirurgie du rachis
- Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration
- Index bispectral

ADRESSE DE L'U.F.R.: 8, Rue du Général SARRAIL
94010 CRETEIL

