



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Etude comparative d'une substance hypnotique et de son  
générique : Diprivan® versus propofol Lipuro® en Anesthésie  
Intraveineuse à Objectif de Concentration**

**Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2012**

**Par Thomas GRYSO**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Monsieur le Professeur Eric WIEL**

**Monsieur le Docteur Jihad MALLAT**

**Monsieur le Docteur Jean-François WADOUX**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-François WADOUX**

**Etude comparative d'une substance hypnotique et de son  
générique : Diprivan® versus propofol Lipuro® en Anesthésie  
Intraveineuse à Objectif de Concentration**

## TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	3
II. MATERIEL ET METHODE.....	5
a. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	5
b. Randomisation.....	5
c. Protocole.....	6
d. Critères d'évaluation.....	8
e. Evénements indésirables.....	8
f. Sortie d'étude.....	9
g. Analyse statistique.....	9
III. Résultats.....	10
a. Population de l'étude.....	10
b. Bolus de Sufentanil .....	12
c. Critère d'évaluation principal : le BIS.....	14
d. Critères d'évaluation secondaires : la fréquence cardiaque et la pression artérielle non invasive.....	15
1. La fréquence cardiaque.....	15
2. La pression artérielle non invasive.....	17
e. Critère d'évaluation secondaire : le mouvement à la mobilisation.....	20

f. L'accès aux voies aériennes supérieures.....	20
IV. Discussion.....	23
a. Les médicaments génériques.....	23
b. Le propofol.....	25
c. AIVOC.....	28
d. Les ponctions d'ovocytes.....	30
e. Evaluation de la profondeur d'anesthésie.....	30
1. La clinique.....	31
2. La surveillance pharmacologique.....	33
3. La surveillance neurophysiologique.....	34
f. Intérêts médico économiques.....	37
V. Conclusion.....	38
VI. Annexes.....	40
VII. Bibliographie.....	42
VIII. Résumé en Anglais.....	44

## I. Introduction

L'anesthésie générale a connu une modification de ses pratiques en 1986 avec l'apparition du propofol, molécule hypnotique et agent d'induction de référence actuellement, initialement commercialisée par Astra-Zeneca sous le nom bien connu de Diprivan® (AMM 555-583-7).

Deux génériques sont apparus sur le marché Français en 2002 : le propofol des laboratoires Baxter (qui n'est plus commercialisé) et le propofol Lipuro® des laboratoires B Braun. Deux autres génériques sont apparus depuis : le propofol du laboratoire Frésenius et le propofol du laboratoire Mylan.

La législation en France stipule qu'un médicament générique est un médicament ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif (princeps), la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées (extrait de l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique française).

Trois types génériques sont à différencier [1] :

- La copie conforme
- Le médicament similaire : même forme galénique, même dosage, même principe actif, seuls les excipients peuvent changer
- Le médicament assimilable : la galénique change et la forme chimique du principe actif change

La plupart des praticiens ont débuté leur pratique avec le Diprivan® et devant l'évolution du marché, eu égard aux enjeux économiques, travaillent actuellement

avec les génériques. Chaque anesthésiste, selon son lieu de travail utilise telle ou telle marque de médicament. L'efficacité des différents génériques est elle la même ?

Plusieurs études ont comparé différents génériques au princeps, aucune n'établit de différences tant au niveau clinique que pharmacocinétique ou pharmacodynamique [2-6].

L'objectif principal de cette étude était de comparer le princeps (Diprivan ®) à l'un des génériques le propofol Lipuro ® (bBraun), en terme d'effets hypnotiques, (la profondeur d'anesthésie étant évaluée par l'indice bispectral) lors de l'induction sur une population de femmes jeunes dans le cadre des ponctions d'ovocytes.

Les variations hémodynamiques et la réactivité de la patiente au changement de position étaient évalués comme critères secondaires.

## II. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective comparative en simple aveugle observationnelle effectuée pendant 6 mois au CH Lens de Janvier à Juin 2012.

### *a. Critères d'inclusion et d'exclusion*

Ont été incluses toutes les patientes ASA1 bénéficiant d'une anesthésie générale programmée dans le cadre d'une ponction d'ovocytes.

Ont été exclues de l'étude :

- Toutes patientes non ASA 1
- Toute autre intervention que les ponctions d'ovocytes
- Toute autre prémédication que l'hydroxyzine, ou surajoutée tel que les bêtabloquants
- Tout antécédent d'accident anesthésique
- Les patientes ayant un indice de masse corporel supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>
- Les patientes ayant une albuminémie inférieure à 30 g/L

### *b. Randomisation*

Afin d'avoir deux groupes similaires en terme d'effectif, la randomisation a été effectuée au rythme d'une patiente incluse dans le groupe propofol Lipuro® (LIP), la suivante incluse dans le groupe Diprivan® (DIP)

### *c. Protocole*

Lors de la consultation pré anesthésique, chaque patiente éligible était incluse dans l'étude après information et consentement oral.

La prémédication était standardisée :

- Hydroxyzine 50 mg si poids inférieur à 75 kg
- Hydroxyzine 100 mg si poids supérieur à 75 kg

Un dosage préalable d'albumine était demandé lors du bilan pré opératoire. En cas d'oubli, le prélèvement était fait lors de la pose de la voie veineuse périphérique au bloc opératoire.

La patiente en salle d'intervention était monitorisée de manière standard, selon les recommandations usuelles :

- Electrocardiogramme, fréquence cardiaque (FC)
- Pression artérielle non invasive (PNI)
- Saturation (SpO<sub>2</sub>)
- EtCO<sub>2</sub>

Monitoring auquel s'ajoutait pour les besoins de l'étude l'indice Bispectral (BIS).

La PNI, la FC et le BIS ainsi que le poids de la patiente étaient consignés sur la feuille de recueil de données avant toute injection (M0).

La voie veineuse périphérique nécessaire pour l'induction était obligatoirement un cathlon 20 gauges.



L'induction débutait par un bolus de Sufentanil de 0.3 µg/kg en intra veineuse. La dose exacte ainsi que l'heure d'injection étaient consignées sur la feuille de recueil. Un chronomètre était lancé à l'injection afin de respecter scrupuleusement le protocole.

A trois minutes du bolus de Sufentanil, l'injection de propofol lipuro® ou Diprivan® débutait, selon un protocole d'anesthésie intra veineuse à objectif de concentration (AIVOC), avec un objectif au site effet de 6 ng/ml pendant les deux premières minutes (M1 et M2) puis 4ng/ml les trois minutes restantes (M3 M4 et M5) selon le modèle de Schnider (base Priméa™ Fresenius-Vial). L'heure de début de perfusion était consignée sur la feuille de recueil.

La PNI, la FC et le BIS étaient relevés toutes les minutes à partir de l'injection de l'hypnotique et ceci pendant 5 minutes (temps d'observation total : 8 minutes).

Le mode ventilatoire était laissé au libre arbitre de l'anesthésiste. La technique était consignée sur la feuille de recueil ainsi que l'heure de mise en place du masque laryngé le cas échéant. L'intubation de la patiente au cours du protocole entraînait une sortie systématique de l'étude.

Aucune stimulation chirurgicale n'était autorisée pendant le recueil de données.

Après le début d'injection de l'hypnotique, une fois les cinq minutes écoulées, la patiente était installée en position gynécologique et une réaction motrice était recherchée à cette mobilisation. En cas de réaction, celle ci était consignée sur la feuille de recueil.

Aucune modification n'était autorisée pendant les 8 minutes d'observation : toute modification de doses ou le recours à d'autres agents hypnotiques en cours de protocole entraînait la sortie de l'étude.

#### *d. Critères d'évaluation*

Le critère d'évaluation principal était représenté par un indice neurophysiologique : l'indice bispectral (BIS)

Les critères d'évaluation secondaires étaient représentés par

- La réactivité motrice au positionnement 8 minutes après l'administration du bolus de Sufentanil, telle que l'ouverture des yeux ou un mouvement des membres.
- Les paramètres hémodynamiques : PNI et FC.

#### *e. Evénements indésirables*

Lors du protocole, en cas d'hypnose insuffisante (patiente toujours consciente, mouvements lors de la mise en place du masque laryngé), toute stimulation était interrompue et le recueil des paramètres était continué pendant 5 mn.

Il était toléré une hypotension jusqu'au seuil de 70mmHg de PAS, sans traitement. En deçà de cette limite, un traitement par éphédrine était instauré.

*f. Sortie d'étude*

Toute modification du protocole anesthésique, ainsi que la nécessité d'intubation entraînait systématiquement une sortie de l'étude.

*g. Analyse statistique*

Les données ont été présentées en moyenne  $\pm$  déviation standard. La normalité des variables continue a été vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Le test de Mann–Whitney a été utilisé pour la comparaison des variables continue indépendantes. Les multiples comparaisons dans le temps ont été fait en utilisant le modèle linéaire générale pour mesures répétées. La méthode de Bonferroni a été choisie pour ajuster aux comparaisons multiples. Le logiciel de statistique utilisé est le SPSS pour Windows, Chicago IL, version 19.0. Un  $p < 0,05$  est considéré comme statistiquement significatif.

### III. Résultats

#### a. *Population de l'étude*

92 patientes ont été incluses dans notre étude.

- 46 patientes ont reçu du Diprivan® (DIP)
- 46 patientes ont reçu du propofol Lipuro® (LIP)

Les deux groupes étaient identiques en terme d'effectif

La moyenne d'âge du groupe DIP était de 32.7 ans +/- 5.2 et de 32.6 ans +/- 4.9 dans le groupe LIP (ns)

Le poids moyen était de 69.2 kg +/- 11 dans le groupe DIP et de 66.3 kg +/- 14.3 dans le groupe LIP (ns)

L'albuminémie moyenne était de 38.1g/L +/- 3.7 dans le groupe DIP et de 39 g/L +/- 4 dans le groupe LIP (ns)

Le tableau I détaille la population présentée dans cette étude

<b>Variable</b>	<b>DIP</b>	<b>LIP</b>	<b>p</b>	<b>Total</b>
Effectif	46 (50%)	46 (50%)	ns	92
<b>Age (Années)</b>				
<i>Moyenne</i>	32.7	32.6	ns	32.7
<i>Médiane</i>	32	32.5	ns	32
<i>Ecart Type</i>	5.2	4.9		5.1
<i>Minimale</i>	23	23		23
<i>Maximale</i>	42	42		42
<b>Poids (kg)</b>				
<i>Moyenne</i>	69.2	66.3	ns	67.7
<i>Médiane</i>	69.5	64	ns	67.5
<i>Ecart Type</i>	11	14.3		12.8
<i>Minimale</i>	47	44		44
<i>Maximale</i>	98	114		114
<b>Albuminémie (g/L)</b>				38.5
<i>Moyenne</i>	38.1	39	Ns	38.7
<i>Médiane</i>	38	38.8	Ns	3.9
<i>Ecart Type</i>	3.7	4		
<i>Minimale</i>	30	30		
<i>Maximale</i>	48	47		

Tableau I : population de l'étude

*b. Bolus de Sufentanil*

Dans le groupe DIP, le bolus moyen de Sufentanil était de 20.8 µg +/- 3.5 (dose moyenne de 0.3 µg/kg +/- 0.02)

Dans le groupe LIP le bolus moyen de Sufentanil était de 19.4 µg +/- 3.9 (dose moyenne de 0.29 µg/kg +/- 0.02)

Le tableau II reprend les données concernant l'injection de Sufentanil lors de l'induction.

<b>Variable</b>	<b>DIP</b>	<b>LIP</b>	<b>P</b>	<b>Total</b>
<b>Bolus de Sufentanil (µg)</b>				
<i>Moyenne</i>	20.8	19.4	ns	20.1
<i>Médiane</i>	20	20	ns	20
<i>Ecart Type</i>	3.5	3.9		3.7
<i>Minimale</i>	15	12		12
<i>Maximale</i>	30	30		30
<b>Dose Kilo de Sufentanil (µg/kg)</b>				
<i>Moyenne</i>	0.3	0.29	ns	0.3
<i>Médiane</i>	0.3	0.3	ns	0.3
<i>Ecart Type</i>	0.02	0.02		0.02
<i>Minimale</i>	0.22	0.26		0.22
<i>Maximale</i>	0.34	0.35		0.35

Tableau II : Injection de sufentanil

c. Critère d'évaluation principal : le BIS

A M0 la valeur moyenne du BIS dans le groupe DIP était de 95 +/- 3.7 et dans le groupe LIP de 96.6 +/-3.8. (ns)

Lors des deux premières minutes (M1et M2), la cible de l'hypnotique était à 6 ng/ml

- A M1 le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 80.9 +/- 14.1, et dans le groupe LIP de 74.4 +/- 19.4 (ns)
- A M2 le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 57.7 +/- 15.3, et dans le groupe LIP de 55.1 +/- 16.9 (ns)

Sur les trois minutes suivantes (M3, M4 et M5), la cible de l'hypnotique était à 4 ng/ml

- A M3 le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 56.5 +/- 14.4, et dans le groupe LIP de 55.3 +/- 13.3 (ns)
- A M4 le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 56.2 +/- 14.2, et dans le groupe LIP de 54.2 +/- 15.2 (ns)
- A M5 le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 57.1 +/- 13.5, et dans le groupe LIP de 52 +/- 13.9 (ns)

La figure 1 reprend les variations du BIS au cours de l'étude



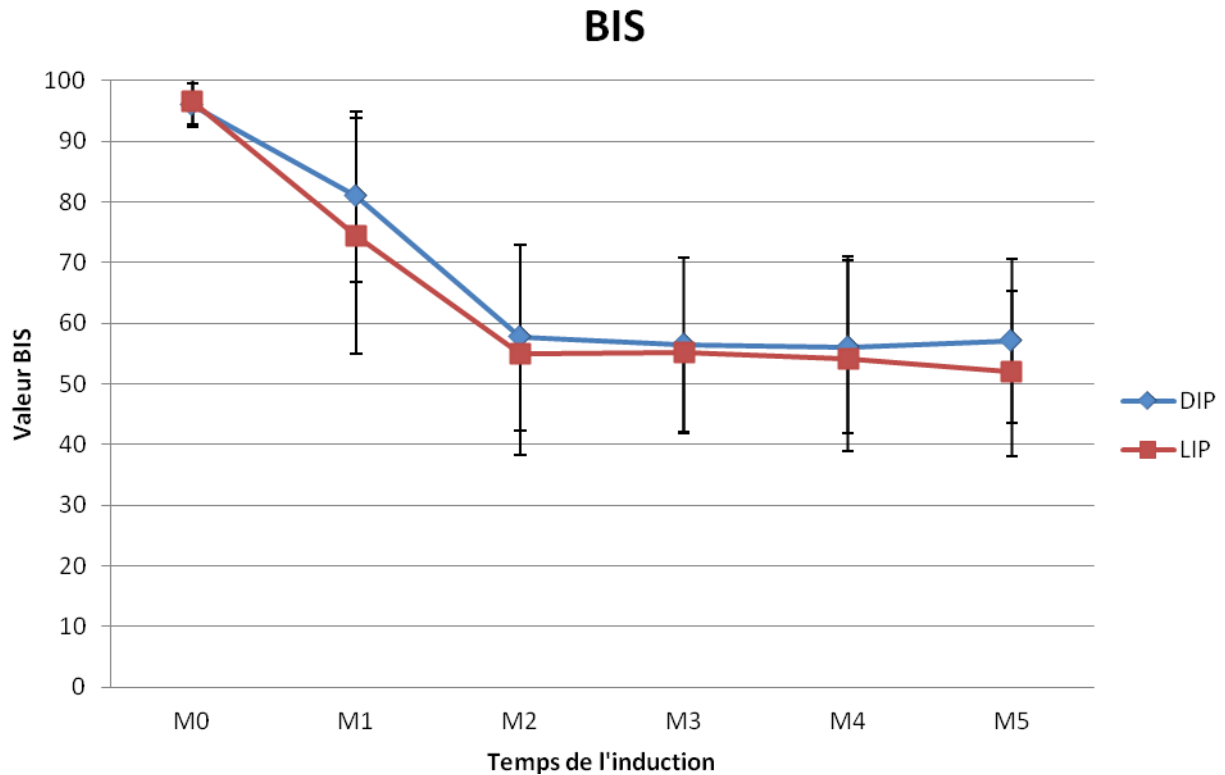


Figure 1 : Variation du BIS au cours de l'étude

*d. Critères d'évaluation secondaires : La fréquence cardiaque et la Pression artérielle non invasive*

1. La fréquence cardiaque

Avant le début du protocole (M0), la FC moyenne dans le groupe DIP était de 87 bpm +/- 19.8, et dans le groupe LIP de 84.8 bpm +/- 16.2 (ns)

A M1 la fréquence cardiaque moyenne dans le groupe DIP était de 81.4 bpm +/- 17.7, et dans le groupe LIP de 78.9 bpm +/- 14.8 (ns)

A M2 la fréquence cardiaque moyenne dans le groupe DIP était de 71.8 bpm +/- 12.5, et dans le groupe LIP de 71.5 bpm +/- 12.9 (ns)

A M3 la fréquence cardiaque moyenne dans le groupe DIP était de 70.1 bpm +/- 12.4, et dans le groupe LIP de 69.5 bpm +/- 11 (ns)

A M4 la fréquence cardiaque moyenne dans le groupe DIP était de 69.3 bpm +/- 13.5, et dans le groupe LIP de 68 bpm +/- 11.2 (ns)

A M5 la fréquence cardiaque moyenne dans le groupe DIP était de 68.2 bpm +/- 12.2, et dans le groupe LIP de 67.1 bpm +/- 10.4 (ns)

La figure 2 reprend les variations de la fréquence cardiaque au cours de l'étude

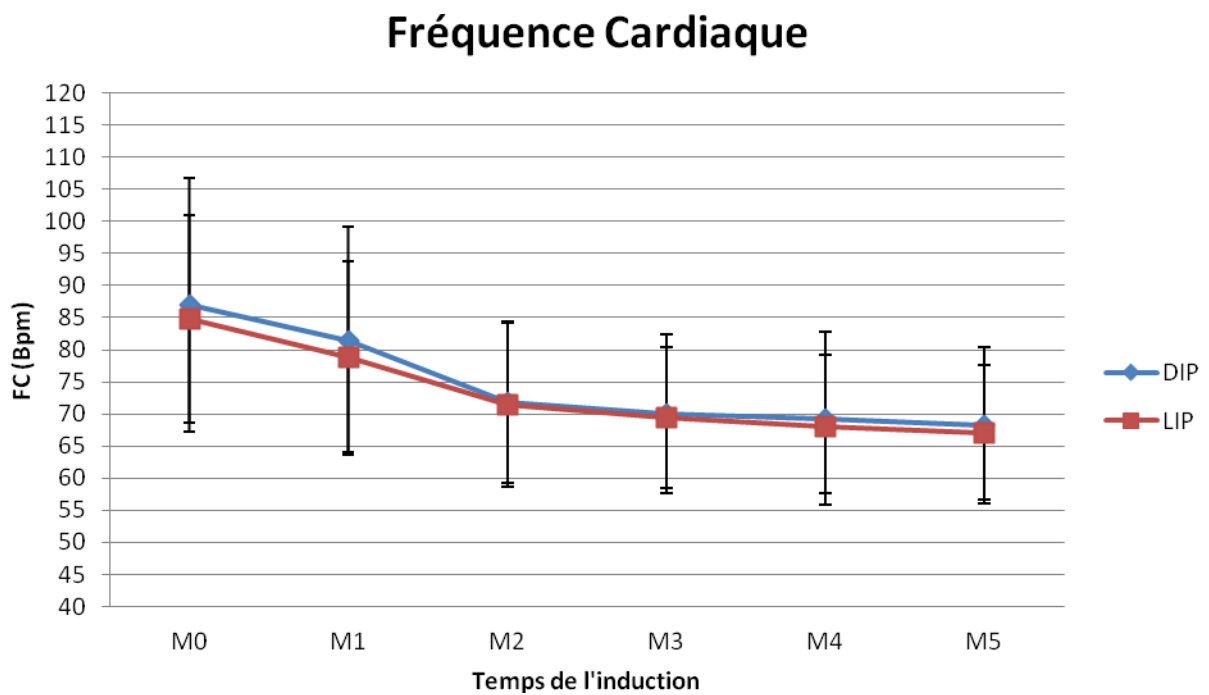


Figure 2 : Variations de la fréquence cardiaque au cours de l'étude

## 2. La pression artérielle non invasive

Avant le début du protocole, la Pression artérielle Systolique (PAS) moyenne dans le groupe DIP était de 124.3 mmHg +/- 14.2, et dans le groupe LIP de 122.6 mmHg +/- 12.6 (ns)

A M1 la PAS moyenne dans le groupe DIP était de 116.7 mmHg +/- 12.8, et dans le groupe LIP de 114.1 mmHg +/- 15.3 (ns)

A M2 la PAS moyenne dans le groupe DIP était de 107.4 mmHg +/- 12.8, et dans le groupe LIP de 106 mmHg +/- 12.6 (ns)

A M3 la PAS moyenne dans le groupe DIP était de 103.3 mmHg +/- 10.8, et dans le groupe LIP de 103 mmHg +/- 13 (ns)

A M4 la PAS moyenne dans le groupe DIP était de 103.1 mmHg +/- 14.4, et dans le groupe LIP de 102.8 mmHg +/- 12.2 (ns)

A M5 la PAS moyenne dans le groupe DIP était de 99.5 mmHg +/- 14.1, et dans le groupe LIP de 99.7 mmHg +/- 9.8 (ns)

La figure 3 reprend les variations de la pression artérielle systolique au cours de l'étude.

## Pression Artérielle Systolique

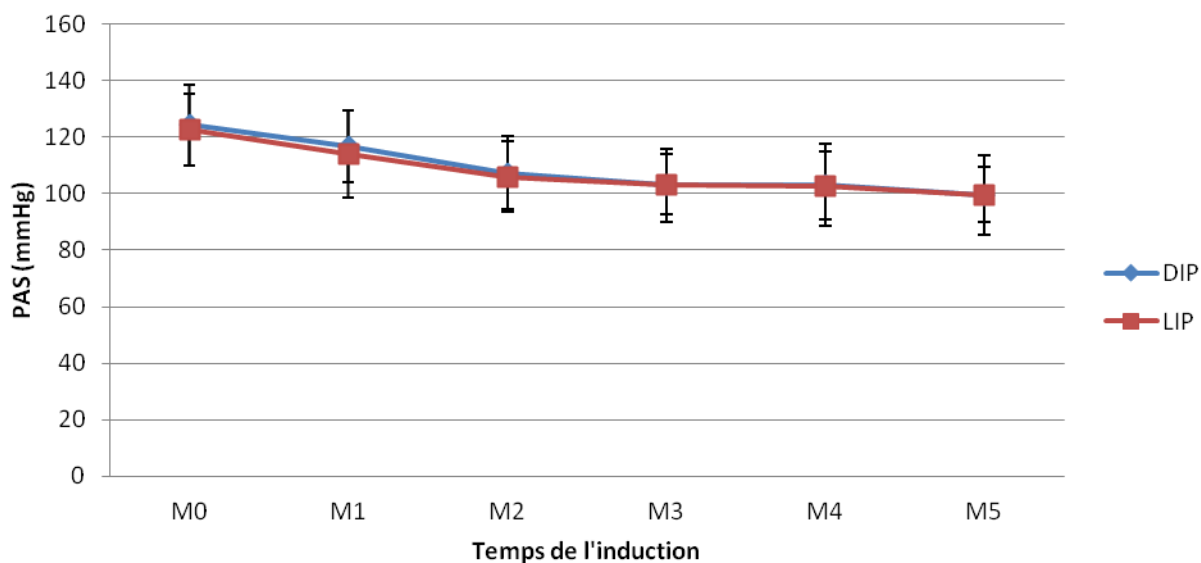


Figure 3 : Variations de la pression artérielle systolique au cours de l'étude

Avant le début du protocole, la Pression artérielle Diastolique (PAD) moyenne dans le groupe DIP était de 68 mmHg +/- 9.7, et dans le groupe LIP de 70 mmHg +/- 10 (ns)

A M1 la PAD moyenne dans le groupe DIP était de 58.2 mmHg +/- 12.5, et dans le groupe LIP de 60.5 mmHg +/- 9.7 (ns)

A M2 la PAD moyenne dans le groupe DIP était de 54.4 mmHg +/- 10.3, et dans le groupe LIP de 56.4 mmHg +/- 10.9 (ns)

A M3 la PAD moyenne dans le groupe DIP était de 53.9 mmHg +/- 10.2, et dans le groupe LIP de 54.5 mmHg +/- 11.3 (ns)

A M4 la PAD moyenne dans le groupe DIP était de 52.8 mmHg +/- 9.5, et dans le groupe LIP de 51.5 mmHg +/- 9.1 (ns)

A M5 la PAD moyenne dans le groupe DIP était de 50.6 mmHg +/- 10.5, et dans le groupe LIP de 51.6 mmHg +/- 7.2 (ns)

La figure 4 reprend les variations de la pression artérielle diastolique au cours de l'étude

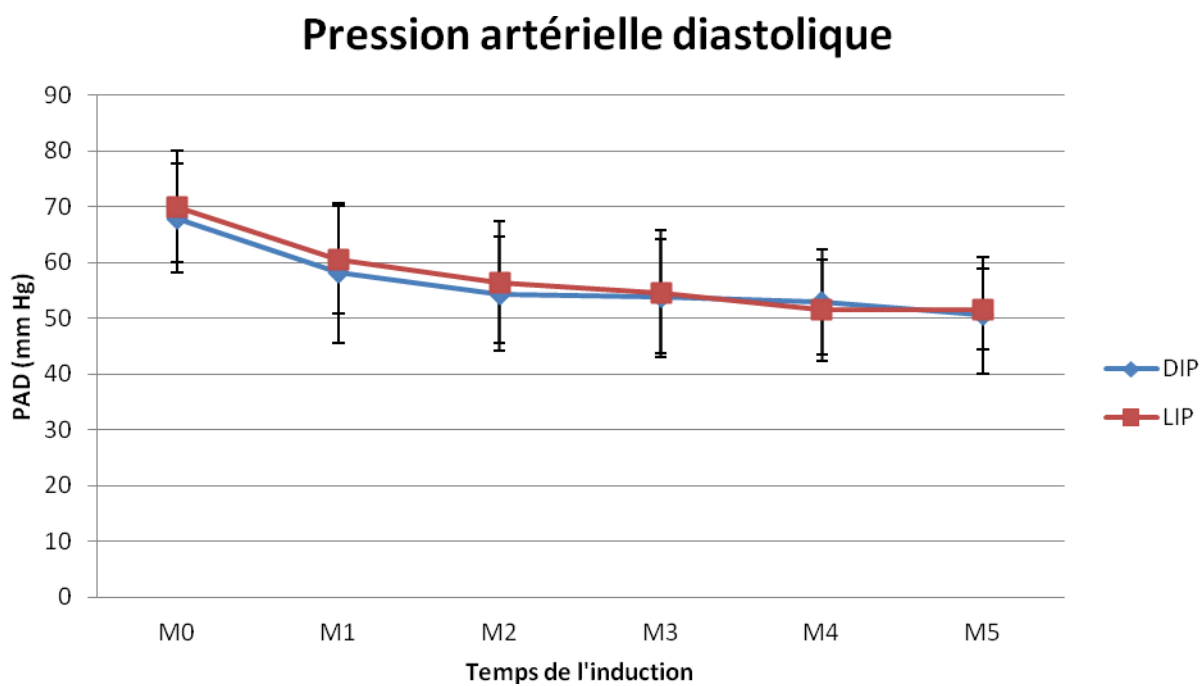


Figure 4 : variations de la pression artérielle diastolique au cours de l'étude

*e. Critère d'évaluation secondaire : le mouvement au changement de position*

Dans le groupe DIP, 7 patientes ont présenté des mouvements au changement de position soit 15.21 %

Dans le groupe LIP, 11 patientes ont présenté des mouvements lors de la mobilisation soit 23.91%

*f. L'accès aux voies aériennes supérieures*

Au total, 62 patientes sur 92 ont été ventilées par un masque facial (MF) soit 67% des patientes, et 30 par un masque laryngé (ML) soit 33% des patientes.

Sur les 30 patientes ventilées par un masque laryngé, 19 patientes appartenaient au groupe DIP (soit 41% de l'effectif de ce groupe) et 11 appartenaient au groupe LIP (soit 24% de l'effectif de ce groupe).

La pose du ML a été effectuée à 1 mn du début de l'injection de l'hypnotique pour 1 patiente (1%), à 2 mn pour 10 patientes (11%), à 3 mn pour 14 patientes (15%) et à 4 mn pour 5 patientes (6%).

La figure 5 reprend le mode d'accès aux voies aériennes supérieures des patientes.

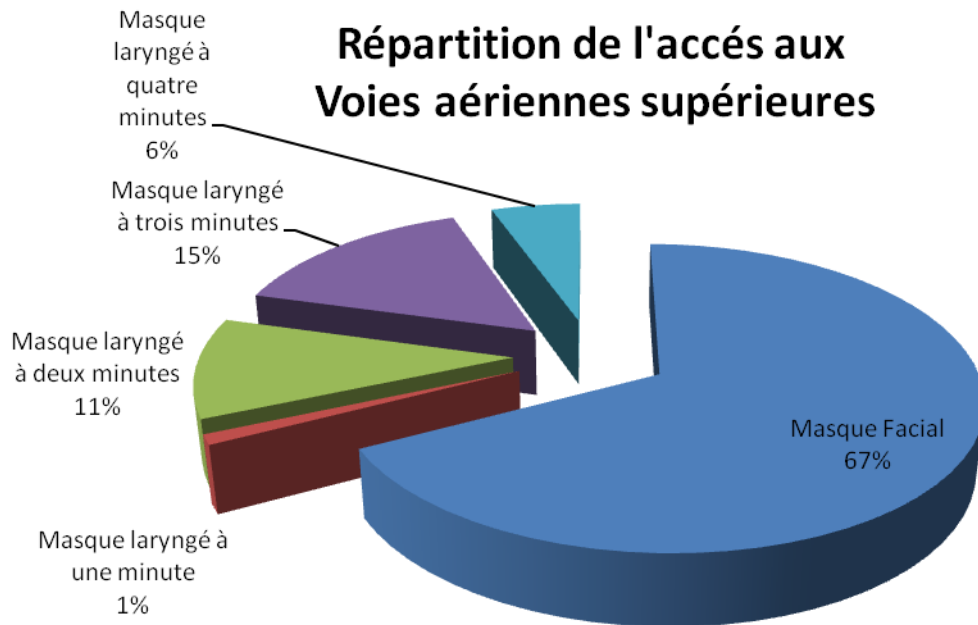


Figure 5 : mode d'accès aux voies aériennes supérieures des patientes.

En ne considérant que les 62 patientes bénéficiant d'une ventilation par MF

- Avant le début du protocole, le BIS avait une valeur moyenne de  $95.8 \pm 4.2$  dans le groupe DIP et de  $96.3 \pm 4.2$  dans le groupe LIP (ns)
- A M1, le BIS avait une valeur moyenne de  $78.6 \pm 16.8$  dans le groupe DIP et de  $74.7 \pm 19.5$  dans le groupe LIP (ns)
- A M2, le BIS avait une valeur moyenne de  $57.5 \pm 15.5$  dans le groupe DIP et de  $57.1 \pm 17.2$  dans le groupe LIP (ns)
- A M3, le BIS avait une valeur moyenne de  $57.4 \pm 14.9$  dans le groupe DIP et de  $56.2 \pm 14.1$  dans le groupe LIP (ns)
- A M4, le BIS avait une valeur moyenne de  $57.7 \pm 13.5$  dans le groupe DIP et de  $55.1 \pm 14.6$  dans le groupe LIP (ns)

- A M5, le BIS avait une valeur moyenne de 58.4 +/- 13.3 dans le groupe DIP et de 54.3 +/- 13.6 dans le groupe LIP (ns)

La figure 6 reprend les variations du BIS dans le sous groupe masque facial seul

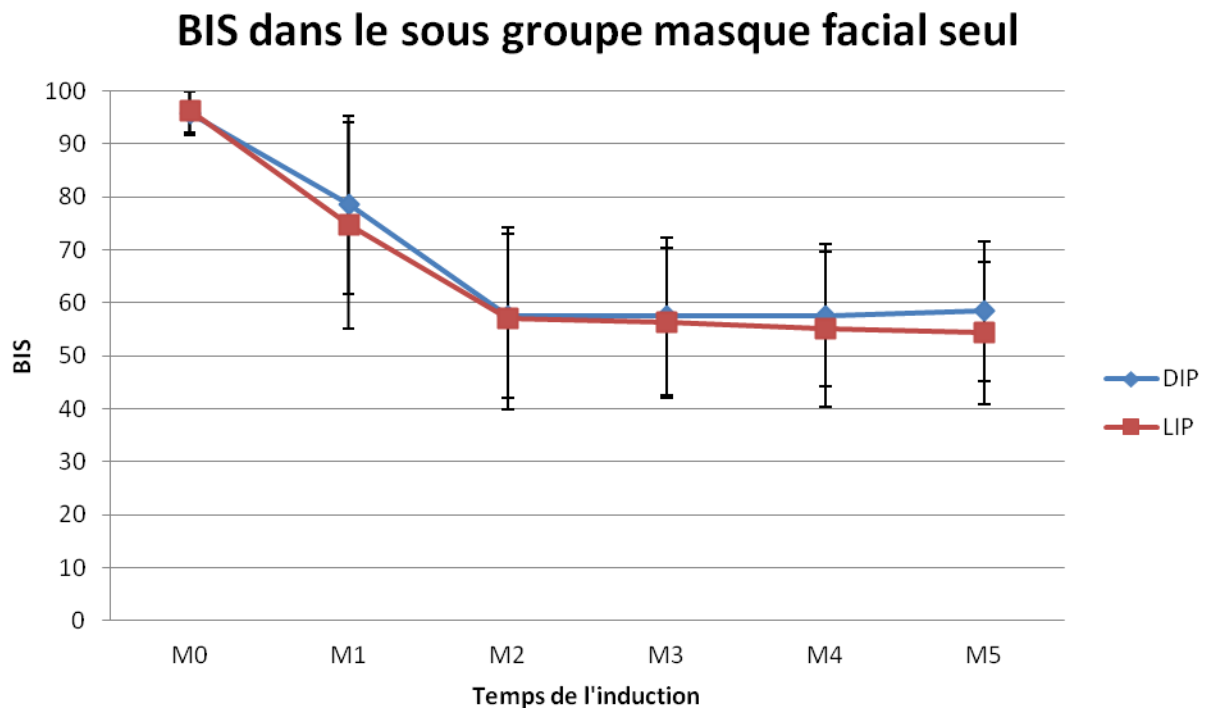


Figure 6 : Variations du BIS dans le sous groupe Masque facial seul

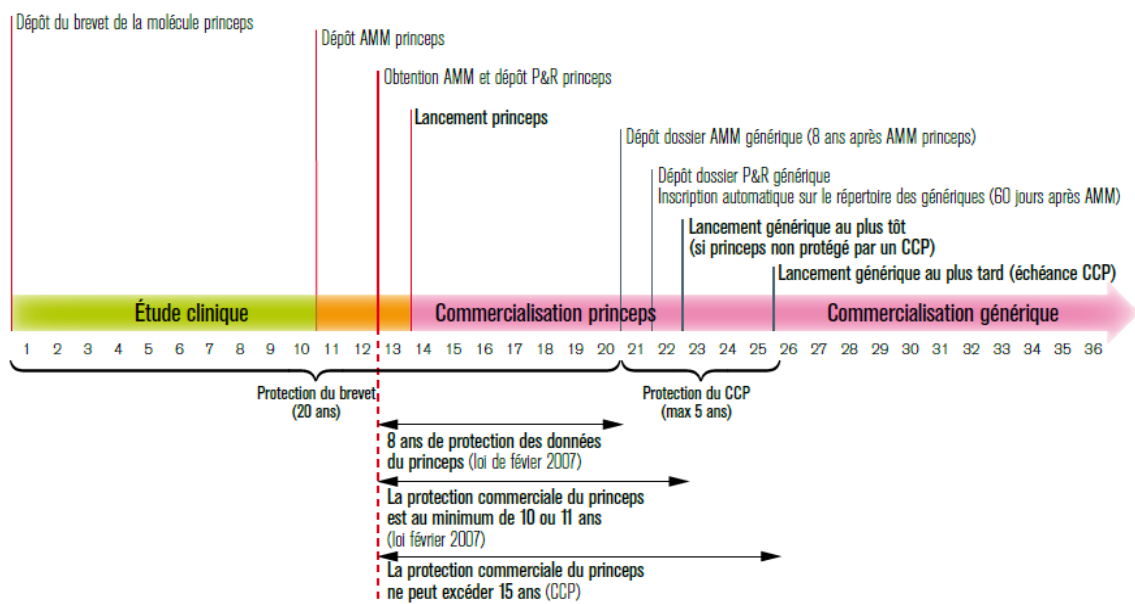


## IV. Discussion

### *a. Les médicaments génériques*

Le médicament générique est un médicament identique ou bioéquivalent à celui d'une marque (appelé princeps), mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI). La forme, la couleur et la taille peuvent être différentes. Le brevet expiré (l'exclusivité commerciale en France est limitée à 10 ans minimum et 15 ans maximum), l'invention est dite « tombée dans le domaine public » et le produit peut donc être légalement copié. Le dossier requis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé pour l'enregistrement de cette copie est facilité par rapport à celui du produit original et dispense notamment d'études pharmaco-toxico-cliniques, à l'inverse des médicaments brevetés dont le circuit réglementaire est lourd et complexe. En effet comme le récapitule la frise ci-dessous (figure 7), une fois le brevet déposé, le délai avant la commercialisation se situe entre 10 et 15 ans ; les études cliniques longues et fastidieuses, l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) prenant environ 2 à 4 années.

## Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : Prix et remboursement / Source : Mutualité Française, observatoire du médicament, 2008

Figure 7

Concernant les génériques seule une étude de bioéquivalence est requise, les résultats d'études pré cliniques et cliniques n'étant pas obligatoires. Cette étude est effectuée sur une population de 12 à 36 volontaires sains.

La bioéquivalence est l'absence de différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

Celle ci est prouvée si les intervalles de confiance de ses paramètres pharmacocinétiques sont inclus dans la fourchette de 80-125%

(Fourchette -20%/+25%). Cette fourchette peut être réduite en cas de médicaments à « marges thérapeutiques étroites ».

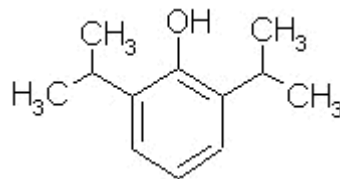
Les enjeux économiques et politiques des génériques sont considérables et leur utilisation croissante a marqué un tournant dans notre pratique quotidienne, malgré

parfois les doutes et les réticences que de tels produits peuvent inspirer aux praticiens.

Même si le médecin reste maître de ses prescriptions, il est le plus souvent impossible dans une structure de soin d'avoir le choix entre le princeps ou son générique.

### *b. Le propofol*

Le propofol est un dérivé phénol (2,6-Diisopropylphénol).



Il s'agit d'un hypnotique intra veineux, d'action rapide, de demi vie courte, d'élimination rapide, extrêmement soluble dans les graisses et sans métabolites actifs, ce qui en fait l'hypnotique de choix actuellement [7].

L'action du propofol entraîne une modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur gama-aminobutyrique (GABA) par le biais des récepteurs GABA(A) [25].

Le délai d'action du propofol est de 30 à 40 secondes, avec un pic d'action à 2 minutes. Le métabolisme est principalement hépatique (CYP450 plus glucurono et sulfoconjugaison). L'élimination est à 90% urinaire.

Le propofol a une fixation sur l'albumine à 98%. Nous avons voulu éliminer un biais de sélection en dosant l'albuminémie avec un critère d'exclusion inférieur à 30 g/l.

La raison de cette étude vient d'une impression partagée par plusieurs anesthésistes réanimateurs : les solutions génériques semblent être moins efficaces en terme d'effet hypnotique, et par conséquent les doses à injecter semblent plus importantes afin d'obtenir une anesthésie correcte.

Plusieurs études ont comparé le princeps à différents génériques :

Une étude allemande de 1998 effectuée chez le rat montre des différences pharmacocinétiques significatives entre deux doses identiques du principe actif, l'une en émulsion et l'autre dans une solution sans lipides [2], prouvant bien l'intérêt de l'excipient, comparé à un véhicule.

Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité du propofol (Baxter) au Diprivan® (Astra-Zeneca) en utilisant le BIS ; Elle compare 60 femmes devant bénéficier d'une hystérectomie par voie abdominale, induites à une dose fixe de propofol (2 mg/kg) dont l'hypnose est entretenue par une perfusion continue à la dose de 20 à 200µg/kg/min avec un objectif de BIS entre 50 et 65. L'efficacité est similaire entre les deux produits [3].

Une autre étude compare les effets hypnotiques (toujours par le BIS) et hémodynamique entre le Diprivan® (Astra-Zeneca) et le propofol (Abott). Quarante femmes devant subir une chirurgie mammaire, randomisées en double aveugle, sont induites par une dose de propofol de 3 mg/kg, puis entretenu avec perfusion continue

de l'hypnotique afin d'obtenir un BIS à 40. Les doses obtenues entre les groupes sont similaires [4].

Un autre travail compare Diprivan® (Astra-Zeneca), propofol (Abott), Recofol (non commercialisé en France) et Diprofol (Non commercialisé en France) [5]. Chez 120 patientes, réparties en 4 groupes de 30 de manière aléatoire, dans le cadre d'une première interruption volontaire de grossesse, l'hypnotique est administré par bolus de 40 milligrammes jusqu'à obtenir un score purement clinique d'hypnose satisfaisant. Là encore, aucune différence significative n'a été trouvée entre les quatre produits.

Concernant le propofol Lipuro® (Bbraun), une étude indique que sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie sont identiques au Diprivan® [6]. La seule différence établie entre ces deux produits est une douleur significativement moins importante à l'injection avec le propofol lipuro® par rapport au Diprivan® [8]. Cette douleur à priori moins importante serait due aux triglycérides à chaînes moyennes présentes dans le propofol Lipuro®

Notre étude compare ici deux produits similaires [1] :

- Le Diprivan® contient : Huile de soja raffinée, phosphatide d'œuf purifié, glycérol, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.
  
- Le Propofol lipuro® contient : Huile de soja raffinée, triglycérides à chaînes moyennes, glycérol, lécithine d'œuf, oléate de sodium, eau pour préparations injectables.

### c. AIVOC

Cette technique a fait son apparition en pratique clinique au milieu des années 1980. Le principe de base est, selon un modèle pharmacocinétique, d'effectuer un bolus initial d'une substance, afin de saturer le compartiment central (représenté par le volume sanguin et les organes richement vascularisés), puis par perfusion continue de compenser l'élimination et la redistribution de cette substance [15][18].

Le Diprifusor® a été le premier système de ce type commercialisé en France, exclusivement dédié à l'administration de Diprivan®. Plusieurs systèmes ont depuis été mis sur le marché [16]

- La base Priméa™ (Fresenius-Vial, Brezins France)
- Le pousse seringue Asena PK II™
- Le pousse seringue Injectomat TIVA Agilia™

Le système utilisé pour cette étude est la base Priméa™, système d'AIVOC utilisé sur le CH Lens. Le médecin anesthésiste saisit dans le dispositif l'âge, le poids, la taille et le sexe du patient. Il a ensuite le choix entre deux modèles pharmacocinétiques [17] :

- Le modèle de Marsh, modèle mal adapté au patient âgé, car les études ont été réalisées pour la plupart chez des patients de moins de 65 ans
- Le modèle de Schnider, obtenu par une analyse pharmacologique testant l'influence du poids, de l'âge, de la taille, du sexe. Il apparaît plus adapté aux personnes âgées.

Un fois le modèle choisi, le médecin anesthésiste doit cibler, soit la concentration plasmatique, soit la concentration au site effet (représenté ici par la concentration cérébrale). Dans le premier cas, la concentration au site effet augmente lentement, dans le second le logiciel effectue un surdosage plasmatique transitoire permettant d'atteindre la cible plus rapidement. L'objectif de concentration au site effet est privilégié pour les patients non fragiles. [16]

Dans le cadre de cette étude, de manière parfaitement arbitraire, le modèle de Schnider a été choisi, avec une cible au site effet. Le critère d'exclusion fixé à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC est imposé par le système AIVOC, en effet les modèles pharmacocinétiques utilisés n'étant pas adaptés pour des IMC supérieurs.

La perte de conscience avec une induction AIVOC au propofol est obtenue avec une cible plasmatique entre 4 et 6 µg/ml [19]

Dans notre étude, l'adjonction de propofol est précédée 3 minutes auparavant d'un bolus unique de sufentanil, à la dose de 0.3 µg/kg en IVD afin d'effectuer une anesthésie optimisée. En effet le sufentanil a un pic d'action entre 5 et 6 minutes, et le propofol un pic d'action à 2 minutes. Ce protocole respecte les pharmacocinétiques des deux produits.

Il a été décidé une induction sur 2 minutes avec une concentration cible au site effet de 6 µg/ml puis une fois le pic d'action atteint, une décroissance à 4 µg/ml, concentration généralement admise pour l'entretien d'une anesthésie [24].

Notre étude est randomisée en simple aveugle, et non en double, devant l'impossibilité de préparer l'hypnotique à l'avance et les problèmes de logistique où le protocole ne doit pas ralentir le bon fonctionnement du bloc opératoire. De ce fait un

biais de sélection est inévitable, ce qui limite la portée de l'étude malgré des critères quantifiables.

Aucune différence significative n'est à relever entre les deux groupes en terme d'âge et de poids, mais la population étant ciblée et fixe, les résultats ne peuvent s'extrapoler aux autres populations (ASA différent, sexe masculin, antécédents etc).

#### *d. Ponction d'ovocytes*

La ponction d'ovocyte (POV) est un geste chirurgical pouvant être effectué sous anesthésie locale pure, sédation ou anesthésie générale.

L'utilisation du propofol pour la sédation ou pour l'anesthésie générale de ce type d'intervention est très fréquente, le produit n'altérant en rien la qualité des ovocytes et la fertilité des patientes [22 ;23].

Sur le CH Lens, la plupart des POV sont effectuées sous anesthésie générale à la condition que la patiente soit ASA1.

#### *e. Evaluation de la profondeur d'anesthésie*

L'évaluation de la profondeur d'anesthésie répond à plusieurs critères complémentaires : cliniques, pharmacologiques et neurophysiologiques.

Cette évaluation est indispensable à l'heure actuelle, car si tout surdosage peut provoquer retard de réveil et/ou des effets indésirables, à l'inverse, tout sous dosage



peut entraîner séquelles psychologiques, difficultés et complications chirurgicales voire complications anesthésiques à type de bronchospasme ou de laryngospasme.

[9]

## 1. La clinique

La surveillance de l'anesthésie générale est apparue simultanément à celle-ci il y a plus de 150 ans. En 1938, Guedel propose une description de l'anesthésie générale à l'éther en 4 phases que nous connaissons tous.

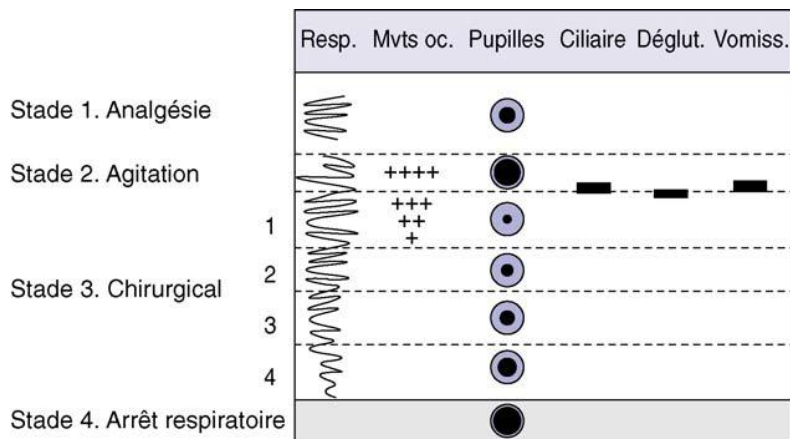
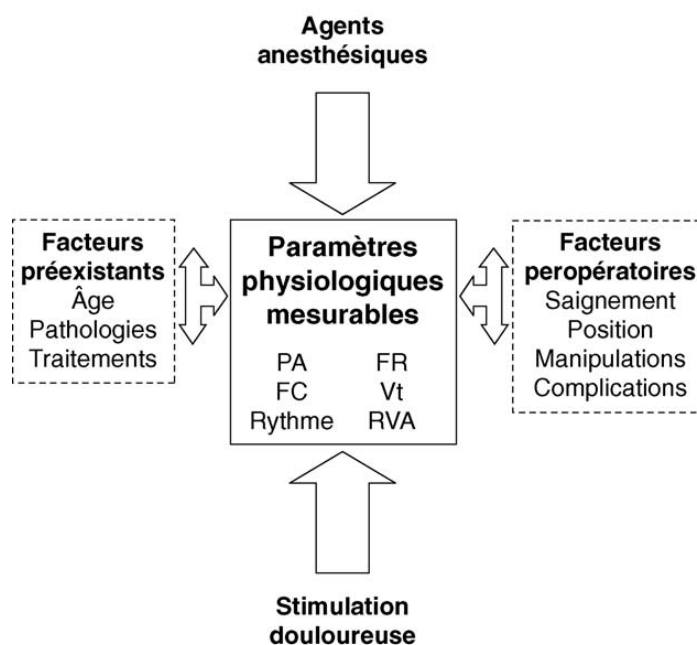


Figure 8 : Stades de Guedel

Plusieurs composantes cliniques permettent d'évaluer la profondeur d'anesthésie

- La perte de conscience : le patient ne communique plus, et ne mémorise pas. L'absence de mémorisation est un des objectifs principaux de l'anesthésie.
- La réaction motrice à la stimulation.
- Les paramètres hémodynamiques : l'anesthésie générale modifie chez chaque patient son état hémodynamique, et une insuffisance d'anesthésie

peut se traduire par une élévation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle voire de la fréquence respiratoire si le patient est en ventilation spontanée, (stimulation du système végétatif). Il s'agit bien sûr de la base de notre pratique, mais il faut bien garder à l'esprit que ces paramètres sont influencés par des facteurs pré et per opératoires et que cette évaluation reste rétrospective.



Notre étude évalue trois paramètres cliniques : La fréquence cardiaque, la pression artérielle non invasive et la réaction motrice à la mobilisation.

Concernant les paramètres hémodynamiques, il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes. La molécule propofol étant connue pour ses effets vasoplégants, nous nous sommes interrogés en dehors de l'analyse de la

profondeur d'anesthésie simple, si l'un des produit aurait des effets plus vasoplégiant que l'autre, mais nous ne retrouvons pas de différence entre les deux groupes

Même si aucune différence significative n'était remarquée concernant la réaction motrice a la mobilisation, il ne faut pas oublier qu' il s'agit du critère d'évaluation le plus subjectif.

## 2. La surveillance pharmacologique

L'effet de chaque hypnotique est dépendant de sa concentration au site effet, à savoir de sa concentration cérébrale. La concentration cérébrale dépend de la concentration sanguine du produit [10], et la concentration sanguine est dépendante de la dose initialement administrée [20-21].

La surveillance pharmacologique n'est pas une évaluation au sens strict de la profondeur d'anesthésie mais plutôt une approche statistique fondée sur des abaques, chaque concentration apporte une probabilité que le patient soit à un niveau donné d'anesthésie.

Dans le cadre de l'anesthésie entretenue par les gaz halogénés, la concentration alvéolaire est estimée par la fraction télé expiratoire. La Concentration Alvéolaire Minimale est définie comme la concentration qui entraîne l'immobilité chez 50% des patients soumis à un stimulus nociceptif chirurgical.

Dans le cadre de l'anesthésie intraveineuse totale, ni la concentration sanguine ni la concentration cérébrale ne peuvent être mesurées en temps réel. Ces concentrations

sont estimées par des modèles pharmacocinétique publiés, servant de base à l'AIVOC. [11]

Notre étude évaluant uniquement l'aspect clinique et neurophysiologique, le dosage de l'hypnotique plasmatique n'a pas été effectué.

### 3. La surveillance neurophysiologique

Deux méthodes actuellement sont développées : le BIS et L'entropie. Ces deux méthodes dérivent de l'analyse de l'EEG spontané. L'EEG recueille à la surface du scalp les activités des neurones corticaux et sous corticaux [12]. Cet EEG se modifie avec l'anesthésie [13].

L'entropie est un monitoring de la profondeur d'anesthésie qui étudie deux paramètres : la State Entropy (SE) calculée à partir de l'EEG et la Response Entropy (RE) combinant EEG et EMG frontal [26].

Seul le BIS est utilisé au CH Lens, raison pour laquelle il a été choisi pour notre étude.

Le BIS évalue le degré de synchronisation du tracé EEG, et pour une moindre part sur la présence de fréquences rapides et le pourcentage de tracé plat (burst suppression), calculés par analyse automatique en temps réel de l'EEG spontané (sans stimulation). La synchronisation augmente lorsque le niveau d'anesthésie s'approfondit, elle est donc proche de 0 chez le sujet éveillé. Il a ensuite été affiné grâce à l'analyse d'une base de données multicentriques américaine de patients et de volontaires ayant reçu des protocoles d'anesthésie différents. Le BIS est coté de 0

à 100, sans unité. Le tableau III indique la corrélation entre profondeur d'anesthésie et valeur du BIS selon AspectMedical [13].

BIS	Profondeur d'anesthésie
100	Eveil
70	Effet hypnotique léger <b>Perte de conscience</b>
70	Effet hypnotique léger
60	<b>Faible probabilité de mémorisation (&lt; 5%)</b> Effet hypnotique modéré
60	Effet hypnotique modéré
40	<b>Valeurs habituelles pour l'entretien d'une anesthésie générale standard</b> Effet hypnotique profond
40	Effet hypnotique profond
0	EEG Isoélectrique

Tableau III : Corrélation entre valeur de BIS et profondeur d'anesthésie

Le BIS évalue principalement l'intensité de l'effet hypnotique. Celle-ci étant fonction de la qualité d'analgésie associée, il est indispensable que cette dernière soit optimale. Nous avons donc pour notre étude imposé une dose suffisante de Sufentanil (0.3µg/kg) ainsi qu'un délai de 3 minutes avant le début d'injection de l'hypnotique afin d'obtenir une induction optimisée.

Le BIS s'avère en revanche décevant pour prédire les mouvements lors de l'incision cutanée [14], raison pour laquelle nous avons intégré comme critère d'évaluation secondaire la réaction motrice à la mobilisation. La valeur du BIS peut augmenter lorsque l'analgésie est insuffisante, mais sa sensibilité est moindre que celle de la pression artérielle [9]. Corrélées aux paramètres hémodynamiques, il est possible d'interpréter toutes ces valeurs de la manière suivante [9] :

	HTA / tachycardie	PA, FC normale	Hypotension/Bradycardie
BIS > 60	Sous Dosage	Sous Dosage	Autre problème ?
BIS [40 – 60]	Autre problème ?	Situation idéale	Autre problème ?
BIS < 40	Autre problème ?	Surdosage	Surdosage

Tableau IV : interprétation du BIS en fonction des paramètres hémodynamiques

Le BIS ne s'interprète donc pas seul ; il est indispensable que l'ensemble des paramètres soient pris en compte. L'utilisation du BIS donne une information supplémentaire afin d'affiner nos pratiques.

Une étude se basant sur une population similaire à celle de notre étude, compare deux groupes (l'un de 30 femmes l'autre de 28 femmes) de patientes ayant bénéficié

d'une anesthésie dans le cadre de ponction d'ovocytes. Dans le premier groupe l'anesthésiste ne connaît pas la valeur du BIS, alors que dans le deuxième groupe le BIS est visible en temps réel pour l'intervention. Cette étude conclue que l'utilisation du BIS permet une titration plus satisfaisante du propofol en mode AIVOC [21].

Contrairement aux études de Olufolabi et al. [3] et Fassoulaki et al. [4], où la cible de BIS était définie, notre étude est purement observationnelle à une dose fixe d'hypnotique afin d'observer les variations du BIS.

La valeur moyenne du BIS entre les deux groupes ne montre pas de différences significatives. L'effet hypnotique semble donc similaire entre les deux produits, à doses identiques.

Nous pouvons en revanche remarquer que dans chaque groupe il existe une différence significative entre la valeur moyenne du BIS à M1, et les valeurs moyennes de BIS à M2 M3 M4 et M5 ( $p < 0.0001$ ). Par ailleurs il n'y a pas de différences significatives entre les valeurs moyennes des BIS à M2 M3 M4 M5. Ces résultats s'expliquent par la pharmacocinétique du propofol dont le délai d'action est de deux minutes, et ensuite par la teneur même du protocole ; à partir de M2 la cible cérébrale était diminuée de 6 ng/ml à 4 ng/ml afin d'éviter les retards de réveil.

Les paramètres hémodynamiques moyens corrélés aux valeurs moyennes du BIS dans notre étude, placent les patientes dans les conditions idéales pour une anesthésie de bonne qualité [9] (tableau IV)

#### *f. Intérêt médico économique*

Depuis quelques années, nous assistons à une consommation de plus en plus importante des médicaments génériques, avec pour argument principal un coût

moindre. Depuis l'entrée en vigueur de la tarification à l'acte (T2A), les structures de soins se doivent de respecter au maximum une adéquation entre le coût estimé de leurs actes, et le coût réel des dépenses liés à cet acte. En 2007, la délivrance de médicaments génériques plutôt que de médicaments princeps a permis d'éviter un peu plus d'un milliard d'euros de dépenses.

Actuellement la règle veut que le prix « toutes taxes comprises » du générique soit de 40% du prix TTC du princeps. En pratique, les prix ne sont pas homogènes.

Les laboratoires Astra-Zeneca ne produisent plus le Diprivan® sous forme d'ampoules, seules les seringues pré remplies de 50 ml à 10mg/ml sont disponibles, au prix de 15.50 € HT sur le CH Lens.

Le propofol lipuro® des laboratoires bBraun se présente sous différentes formes :

- propofol Lipuro® 10mg/ml en flacon de 20ml, 50ml et 100ml
- propofol Lipuro® 20mg/ml en flacon de 50ml
- propofol Lipuro® 5mg/ml en flacon de 20ml

Sur le CH Lens, nous utilisons la présentation de propofol Lipuro® 10 mg/ml en ampoule de 20 ml, pour un coût de 0.68 € HT.

A dose identique, et effets identiques, le choix entre les deux substances se porte donc sur celle dont le coût est moindre.



## V. Conclusion

Notre étude rejoint les données de la littérature concernant l'utilisation de propofol génériques.

L'utilisation du propofol Lipuro®, générique du Diprivan® semble se justifier devant une efficacité similaire à l'induction, avec un coût plus avantageux, sans effets indésirables notables et notamment une douleur à l'injection moins importante prouvée par d'autres études.

Mais il faut garder à l'esprit que l'utilisation des seringues pré remplies de Diprivan® présente des avantages certains, comme la rapidité d'utilisation, l'absence de manipulation donc un risque de contamination moindre et le caractère universel de ses seringues.

## VI. Annexes

# Etude Diprivan Vs Propofol Lipuro

### PROPOFOL Lipuro®

Induction : Sufenta 0.3 µg/kg en IVD puis a 3 min Propofol en AIVOC avec une cible cérébrale (TCI effet / Schnider) a 6 ng/ml a l'induction et 4 ng/ml

A 2 min

Feuille à retourner en SSPI dans la banette avec le reste du dossier.

Poids du patient : ..... kg

Albuminémie : ... g/l

Dose de Sufenta : ..... µg

Heure d'injection du Sufenta ...h...

Heure du début de perfusion de Propofol ...h...

Heure D'intubation/masque laryngé ...h...

Dose totale de propofol : .... Mg

Masque facial

Masque laryngé

	Avant induction	1 minute	2 minutes	3 minutes	4 minutes	5 minutes
FC						
PNI						
BIS						

Etiquette

Patient

# Etude Diprivan Vs Propofol Lipuro

## DIPRIVAN®

Induction : Sufenta 0.3 µg/kg en IVD puis a 3 min diprivan en AIVOC avec une cible cérébrale (TCI effet / Schnider) a 6 ng/ml a l'induction et 4 ng/ml

A 2 min

Feuille à retourner en SSPI dans la banette avec le reste du dossier.

Poids du patient : ..... kg

Albuminémie : ... g/l

Dose de Sufenta : ..... µg

Heure d'injection du Sufenta ...h...

Heure du début de perfusion de Diprivan ...h...

Heure D'intubation/masque laryngé ...h...

Dose totale de diprivan : .... Mg

Masque facial

Masque laryngé

Etiquette
Patient

	Avant induction	1 minute	2 minutes	3 minutes	4 minutes	5 minutes
FC						
PNI						
BIS						

## VII. Bibliographie

[1] Médicament générique. <http://www.ameli.fr/assures/conseils-sante/lesmedicaments-generiques.php>.

[2] Dutta S, Ebling WF. Formulation dependent brain and lung distribution kinetics of propofol in rats. *Anesthesiology* 1998; 89: 678-685.

[3] Olufolabi AJ, Gan TJ, Lacassie HJ et al. A randomized, prospective double-blind comparison of the efficacy of generic propofol (sulphite additive) with Diprivan<sup>1</sup>. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23: 341–5.

[4] Fassoulaki A, Paraskeva A, Konstantinos P et al. Hypnotic and cardiovascular effects of proprietary and generic propofol formulations do not differ. *Can J Anaesth* 2001; 48: 459–61.

[5] Weksler N, Rozentsveig V, Tarnoploski A et al. Commercial propofol solutions: Is the More expensive Also the More effective? *Journal Of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 321-324.

[6] Doenicke AW, Roizen MF, Rau J et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 1997; 85:1399-1403.

[7] Johnston R, Noseworthy T, Anderson B et al: propofol versus thiopental for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67: 431-3.

[8] Rau J, Roizen MF, Doenicke AW et al : propofol in an emulsion of long and medium chain triglycerides: the effect of pain. *Anesth Analg* 2001; 93: 382-384.

[9] Billard V, Servin F, Molliex S. Monitoring depth of general anesthesia. *EMC-Anesthésie Réanimation* 2 (2005) 23–45.

[10] Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.

[11] Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53(suppl1): 4-12.

[12] Rampil IJ. What every neuroanesthesiologist should know about EEG and computerized monitors. *Anesthesiol Clin North Am* 1992; 10: 683-702.

[13] Billard V, Constant I. Analyse automatique de l'électroencéphalogramme : quel intérêt en l'an 2000 dans le monitoring de la profondeur de l'anesthésie? *Ann Fr Anesth Réanim* 2001; 20: 763-85.

- [14] Dwyer RC, Rampil IJ, Eger EI et al. The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 403-409.
- [15] Billard V, Cazalaà JB, Servin F et al. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16: 250-73.
- [16] Billard V. Target controlled infusion of opioid in clinical practice, *Le praticien en anesthésie réanimation* 2009 ; 13 : 34-40.
- [17] Debailleul AM, Fichten A, Krivosic-Horber R. Target controlled infusion with propofol for neuro anesthesia. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004 ; 23: 375-382.
- [18] Lagneau F, Tod M, Marty J. Clinical applications of intravenous anaesthetics pharmacology: the example of hypnotics and opioids. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004 ; 23 : 986-997.
- [19] Arndt GA, Reiss WG, Bathke KA et al. Computer assisted continuous infusion for the delivery of target controlled infusions of propofol during outpatient surgery. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 512-6.
- [20] Stanski DR. Monitoring of depth anesthesia. In : Miller RD, ed. *Anesthesia*, 4<sup>th</sup> edn. New York: Churchill Livingstone, 1994; 80: 493-501.
- [21] Struys M, Versichelen L, Byttebier G et al. Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia*, 1998; 53: 4-12.
- [22] Malbert S, Sztark F, Lacaze B et al. Sédation à objectif de concentration avec le propofol pour ponction d'ovocytes (FIV). *Ann Fr Anesth Réanim* 2002 ; 21 : 416s-420s.
- [23] Ben-Shlomo I, Moskovich R, Golland J et al. The effect of propofol anaesthesia on ovocyte fertilization and early embryo quality. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 2197-9
- [24] Servin F. Atelier Diprivan. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994; 13 : 503-504.
- [25] Trapani G, Altomare C, Liso G et al. Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 2000; 7(2): 249-71.
- [26] Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M et al. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(2):154-61.

## VIII. Résumé en Anglais

Comparative study of hypnotic substance and its generic: Diprivan® versus propofol Lipuro® Intravenous Anesthesia in a Target controlled infusion.

**Background :** The use of generics is increasingly usual, especially in healthcare facilities. Anesthesia is not immune to this economic reality. Does using a generic from its originator make the same guarantees of quality and safety?

**Method :** This is a prospective, randomized, single-blind study, conducted in a population of young women in the egg punctures. Three minutes after the bolus of Sufentanil 0.3 µg / kg was started injecting the hypnotic TCI according to the model of Schnider target effect site concentration of 6 ng / ml, during two minutes, and then decreased to 4 ng / ml during the last three minutes of induction. The heart rate, noninvasive blood pressure and BIS will be identified before any injection, then every minute during the injection of the hypnotic. Ventilatory mode is left to the discretion of the anesthetist between facemask or laryngeal mask. The need for intubation or the modification of protocol will exclude of the study. The primary endpoint is on the BIS, the secondary evaluation criteria focus on the heart rate, noninvasive blood pressure and the response to mobilization drive.

**Résultats :** 46 patients were included in the group Diprivan® and 46 patients in the propofol lipuro® group. Groups were comparable. Before injection, the average value of the BIS in the DIP group was 95 + / - 3.7 and 96.6 of the LIP group + / -3.8. (ns). At one minute BIS had an average value in the DIP group 80.9 + / - 14.1, and 74.4 of the LIP group + / - 19.4 (ns). At two minutes BIS had an average value in the DIP group 57.7 + / - 15.3, and the LIP group of 55.1 + / - 16.9 (ns). At Three minutes BIS had a mean value of 56.5 DIP group + / - 14.4, and LIP group of 55.3 + / - 13.3 (ns). At Four minutes BIS had an average value in the DIP group 56.2 + / - 14.2, and 54.2 of the LIP group + / - 15.2 (ns). At Five minutes BIS had an average value in the DIP group 57.1 + / - 13.5, and the LIP group of 52 + / - 13.9 (ns). The secondary evaluation criteria do not show significant variations.

**Discussion :** The use of propofol Lipuro®, generic Diprivan® seems to justify similar efficacy for induction, with a more advantageous cost, and without significant adverse effects including pain at the injection less proven by other studies .



**AUTEUR :** GRYSON Thomas

**Date de Soutenance :** 08/10/2012

**Titre de la Thèse :** Etude comparative d'une substance hypnotique et de son générique : Diprivan® versus propofol Lipuro® en Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration

**Thèse, Médecine, Lille,**

**Cadre de classement :** DES d'anesthésie réanimation

**Mots-clés :** Génériques, Diprivan, propofol, anesthésie, hypnotique, BIS, AIVOC

## RESUME

**Contexte :** L'utilisation des génériques est de plus en plus fréquente, notamment dans les structures de soins. L'anesthésie n'échappe pas à cette réalité économique. L'utilisation d'un générique par rapport à son princeps apporte-t-elle les mêmes garanties de qualité et de sécurité ?

**Méthode :** Il s'agit d'une étude prospective randomisée en simple aveugle, effectuée sur une population de femmes jeunes dans le cadre de ponctions d'ovocytes. Trois minutes après le bolus de Sufentanil de 0.3 µg/kg est débutée l'injection de l'hypnotique en AIVOC selon le modèle de Schnider ciblant au site effet une concentration de 6 ng/ml, le tout pendant deux minutes, puis diminué à 4 ng/ml pendant les trois dernières minutes de l'induction. La fréquence cardiaque, la pression artérielle non invasive et le BIS seront relevés avant toute injection, puis toutes les minutes pendant l'injection de l'hypnotique. Le mode ventilatoire est laissé au libre arbitre de l'anesthésiste entre masque facial ou masque laryngé. La nécessité d'intubation ou le changement de protocole entraîne la sortie de l'étude. Le critère d'évaluation principal porte sur le BIS, les critères d'évaluations secondaires portent sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle non invasive ainsi que la réaction motrice à la mobilisation.

**Résultats :** 46 patientes ont été incluses dans le groupe Diprivan® et 46 patientes dans le groupe propofol lipuro®. Les groupes étaient comparables. Avant toute injection la valeur moyenne du BIS dans le groupe DIP était de 95 +/- 3.7 et dans le groupe LIP de 96.6 +/- 3.8. (ns). A une minute le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 80.9 +/- 14.1, et dans le groupe LIP de 74.4 +/- 19.4 (ns). A deux minutes le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 57.7 +/- 15.3, et dans le groupe LIP de 55.1 +/- 16.9 (ns). A trois minutes le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 56.5 +/- 14.4, et dans le groupe LIP de 55.3 +/- 13.3 (ns). A quatre minutes le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 56.2 +/- 14.2, et dans le groupe LIP de 54.2 +/- 15.2 (ns). A cinq minutes le BIS avait une valeur moyenne dans le groupe DIP de 57.1 +/- 13.5, et dans le groupe LIP de 52 +/- 13.9 (ns). Les critères d'évaluations secondaires ne présentent pas de variations significatives.

**Conclusion :** L'utilisation du propofol Lipuro®, générique du Diprivan® semble se justifier devant une efficacité similaire à l'induction, avec un coût plus avantageux, sans effets indésirables notables et notamment une douleur à l'injection moins importante prouvée par d'autres études.

## Composition du Jury :

**Président :** Monsieur le professeur Benoit TAVERNIER

**Assesseurs :** Monsieur le professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le professeur Eric WIEL

Monsieur le Docteur Jihad MALLAT

Monsieur le Docteur Jean-François WADOUX