

🕒 VIIIème journée normande d'anesthésie-réanimation

IMPLICATIONS DES DONNEES PHARMACOLOGIQUES DANS LE CHOIX D'UN ANESTHESIQUE VOLATIL HALOGENE EN PRATIQUE CLINIQUE

Jean Luc Hanouz, Jean Louis Gérard, Henri Bricard

Département d'Anesthésie Réanimation, CHU de Caen.

La mise sur le marché du sévoflurane et du desflurane a élargi le choix des agents anesthésiques volatils halogénés (AVH) disponibles pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces nouveaux AVH se rapprochent un peu plus encore des caractéristiques de l'anesthésique inhalé idéal.

L'anesthésique inhalé idéal

1. Synthèse et fabrication sous forme pure facile et peu coûteuse.
2. Ininflammable aux concentrations utilisées en pratique clinique lorsqu'il est mélangé à l'air, l'oxygène, ou le protoxyde d'azote.
3. Stabilité moléculaire dans l'organisme (pas de métabolisme) et dans la chaux sodée.
4. Absence d'effets secondaires indésirables tant à court terme qu'à long terme y compris à la suite d'une administration prolongée.
5. Faible coefficient de partage sang / gaz et sang / tissus permettant une induction et une élimination rapide ainsi qu'une maniabilité rapide.
6. Puissance importante permettant l'utilisation de fortes concentrations d'oxygène.
7. Absence d'effet délétères cardiovasculaire, respiratoire et neurologique, ou tout du moins des effets prédictibles, dose dépendants, et rapidement réversibles.

Actuellement, aucun des AVH disponible ne remplit ces critères. Cependant, certains effets secondaires des AVH peuvent être utiles en pratique clinique comme la vasodilatation induite par l'isoflurane qui permet par exemple le control rapide de la pression artérielle per-opératoire. Ainsi, la connaissance précise des propriétés pharmacologiques particulières de chacun des AVH actuellement disponible va nous permettre de choisir celui qui est le plus adapté au patient et à la situation clinique rencontrée.

Propriétés pharmacocinétiques

Les caractéristiques pharmacocinétiques des AVH sont déterminés par leurs propriétés physico-chimiques et plus particulièrement leurs coefficients de partition et leur solubilité dans les différents tissus de l'organisme.

SOLUBILITE :

La solubilité d'un gaz dans un liquide est le volume de gaz (ou de vapeur) dissout par unité de volume de liquide à une température donnée.

COEFFICIENT DE PARTITION :

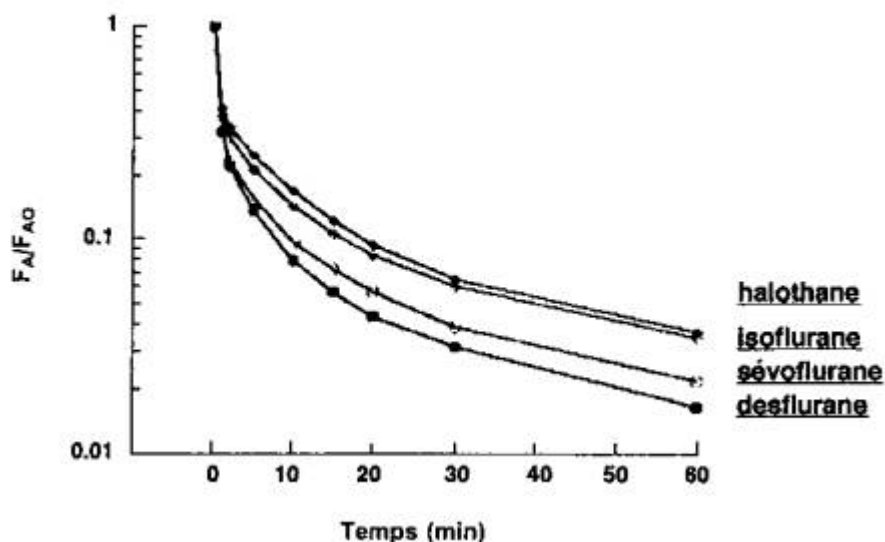
Lorsqu'un AVH est en contact avec deux phases différentes (exemple le gaz alvéolaire et le sang capillaire pulmonaire) une certaine proportion de l'AVH va s'équilibrer dans une phase (le sang) et une autre proportion dans l'autre phase (le gaz alvéolaire). A l'équilibre, le rapport des deux proportions est défini comme le coefficient de partition (coefficient de partition sang / gaz). Le coefficient de partition d'un AVH est donc numériquement égal à sa solubilité.

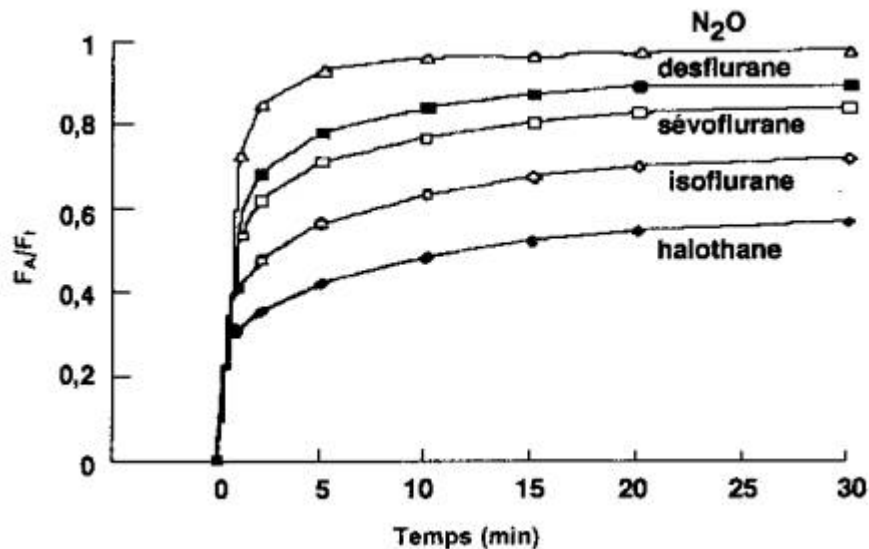
D'un point de vue pratique, plus la solubilité dans le sang est faible (coefficient de partage sang / gaz faible) plus l'équilibre entre la fraction inspirée (FI) et la fraction alvéolaire (FA) va être rapide lors de l'administration de l'AVH considéré, plus la maniabilité de l'anesthésie sera grande, et plus la décroissance de la fraction alvéolaire va être rapide à l'arrêt (FAO) de son administration (tableau 1 et fig. 1). L'intérêt des courbes FA/FI et FA/FAO réside dans le fait que la pression partielle cérébrale d'un AVH est directement liée à sa pression alvéolaire. Les anesthésiques inhalés sont donc les seuls agents anesthésiques dont nous disposons en direct du monitoring de la " profondeur " d'anesthésie par la mesure de leur fraction alvéolaire.

Tableau 1. Coefficients de partition des AVH au niveau des différents tissus

| | Desflurane | Sévoflurane | Isoflurane | Halothane |
|---------------|------------|-------------|------------|-----------|
| Sang /gaz | 0,42 | 0,60 | 1,40 | 2,30 |
| Cerveau /sang | 1,29 | 1,70 | 1,57 | 1,94 |
| Cœur /sang | 1,29 | 1,78 | 1,61 | 1,84 |
| Rein /sang | 0,94 | 1,15 | 1,05 | 1,16 |
| Foie /sang | 1,31 | 1,85 | 1,75 | 2,07 |
| Muscle /sang | 2,02 | 3,13 | 2,92 | 3,38 |
| Graisse /sang | 27,2 | 47,5 | 44,9 | 51,1 |

Fig. 1. Croissance du rapport FA/FI et décroissance du rapport FA/FAO des AVH





Bien sur, les modifications de la ventilation alvéolaire, du débit cardiaque, des concentrations administrées et l'importance de la biotransformation peuvent modifier de façon significative les cinétiques de captation et d'élimination des AVH.

Ces propriétés pharmacocinétiques sont à la base de nombreuses études cliniques visant à déterminer le gain apporté par les nouveaux AVH (sévoflurane et desflurane) en terme de rapidité et de qualité de réveil et donc d'occupation de la salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) et d'aptitude à la rue des patients. Bien qu'il ait été montré une diminution significative du temps de réveil induit par l'utilisation de desflurane ou de sévoflurane par rapport à l'utilisation d'isoflurane ou d'halothane, ce temps est peu pertinent en pratique clinique (gain de 4 à 5 min en moyenne).¹⁻⁴ Par contre, il apparaît nettement que l'utilisation de sévoflurane ou de desflurane par rapport à l'isoflurane ou l'halothane permet de diminuer le temps de récupération des fonctions cognitives et le temps de séjour en SSPI.¹⁻⁵ En terme de rapidité de réveil, il n'existe pas de différence entre le sévoflurane et le desflurane. Toutefois, il semble que le desflurane autorise une récupération plus rapide des fonctions cognitives.²

Le bénéfice en terme de rapidité et de qualité de réveil obtenu par l'utilisation de sévoflurane ou de desflurane par rapport à l'isoflurane ou à l'halothane est un avantage certain en chirurgie ambulatoire et en postopératoire d'actes chirurgicaux (neurochirurgie, chirurgie carotidienne) ou radiologiques (embolisation d'anévrismes intracrâniens) nécessitant une anesthésie générale permettant une évaluation précoce et fiable des fonctions neurologiques.

Effets sur le système nerveux central

L'effet princeps des AVH sur le système nerveux central est l'induction d'une narcose sans analgésie. Tous les AVH induisent une augmentation dose dépendante du débit sanguin cérébral dès 0,5 CAM par vasodilatation artérielle cérébrale (halothane >> isoflurane = desflurane > ? sévoflurane). Ceci est à l'origine d'une augmentation de la pression intracrânienne qui contre indique l'halothane chez les patients à risque majoré d'hypertension intracrânienne. Cependant, l'isoflurane et le desflurane préservant la réponse de la circulation cérébrale aux variations de PaCO₂, une hyperventilation limitera l'augmentation de la pression intracrânienne.⁶ L'autorégulation en réponse aux variations de pression de perfusion est maintenue pour l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane mais pas pour l'halothane. Les effets vasodilatateurs cérébraux du sévoflurane restent à déterminer.

Tous les AVH (isoflurane = sévoflurane = desflurane > halothane) diminuent la le métabolisme et la consommation cérébrale d'O₂ de façon dose dépendante et réversible.

Tous les AVH diminuent l'amplitude et augmentent la latence de l'onde corticale des potentiels évoqués sensitifs, visuels, et auditifs de façon dose dépendante et réversible.

Les modifications de l'électroencéphalogramme induites par les AVH sont comparables quel que soit l'AVH utilisé. Seul l'enflurane qui n'est plus utilisé possède des particularités. En dessous de 0,5 concentration alvéolaire minimale (CAM), l'activité électrique augmente en fréquence et en voltage et se déplace vers les zones antérieures du cortex. A partir d'1 CAM, la fréquence de l'EEG diminue, puis apparaît la "burst suppression" et des périodes de plus en plus longue de silence électrique à partir de 2 CAM. L'enflurane peut induire une crise convulsive (électrique et clinique) dès 2 CAM favorisée par la baisse de PaCO₂

induite par une hyperventilation et les stimulations auditives. L'isoflurane, et le desflurane n'induisent pas d'activité épileptique. Des cas de crise convulsives ont été rapportées au cours de l'induction de l'anesthésie par le sévoflurane.⁷

L'isoflurane ne modifie pas la production du liquide céphalorachidien et favorise sa réabsorption au contraire de l'enflurane.

Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires des AVH sont dose dépendants et réversibles. Ces effets sont médiés par une action sur le système nerveux central et périphérique et par des actions directes sur chacun des éléments composant le système cardiovasculaire. Le tableau 2 résume les effets des AVH sur le système cardiovasculaire.

Tableau 2. Effets des AVH sur le système cardiovasculaire. RVS : résistances vasculaires systémiques ; PAM : pression artérielle moyenne ; RV coronaires : résistances vasculaires coronaires ; * le desflurane peut induire une stimulation sympathique.

| | Halothane | Isoflurane | Sévoflurane | Desflurane |
|-------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| Contractilité | Très diminuée | Peu diminuée | Peu diminuée | Peu diminuée |
| Baroréflexe | Très déprimé | Déprimé | Déprimé | Déprimé |
| RVS | Peu diminuées | Très diminuées | Peu diminuées | Peu diminuées |
| Débit cardiaque | Diminué | Peu diminué | Peu diminué | Peu diminué |
| PAM | Diminuée | Diminuée | Diminuée | Diminuée * |
| Fréquence cardiaque | Diminuée | Augmentée | Peu modifiée | Augmentée * |
| Arythmogénicité | Augmentée | Non modifiée | Non modifiée | Non modifiée |
| RV coronaires | Peu diminuées | Très diminuées | Peu diminuées | Peu diminuées |
| Débit sanguin rénal | Diminué | Préservé | Préservé | Préservé |
| Débit sanguin hépatique | Diminué | Préservé | Préservé | Préservé |

L'halothane est l'AVH le plus inotrope négatif, tandis que l'isoflurane, le sévoflurane, et le desflurane induisent un effet inotrope négatif modeste et comparable. L'halothane ne modifie pas de façon importante les résistances vasculaires systémiques au contraire de l'isoflurane. La vasodilatation induite par l'isoflurane est importante au niveau de la circulation coronaire alors que les circulations rénale et splanchnique ne sont pas modifiées de façon significative. La vasodilatation coronaire induite par l'isoflurane a été accusée d'induire le phénomène de vol coronaire en présence d'un réseau coronaire pathologique. Il s'agit d'une redistribution du flux sanguin coronaire au détriment du sous-endocarde et du myocarde situé en aval d'une sténose coronaire. Chez l'homme, la pertinence clinique de ce phénomène n'a pas été clairement établie et il est admis que l'isoflurane n'augmente pas le risque d'ischémie myocardique ou d'infarctus chez le patient coronarien tant que la pression de perfusion coronaire est maintenue.⁸ Quoiqu'il en soit, il paraît raisonnable d'éviter l'utilisation d'isoflurane chez les patients au réseau coronaire très pathologique particulièrement si une dysfonction ventriculaire est associée.⁹ En présence d'une circulation coronaire saine, l'augmentation du flux sanguin coronaire induit par la vasodilatation coronaire compense la baisse de pression de perfusion induite par la chute des résistances vasculaires systémiques. Le desflurane et le sévoflurane n'induisent pas une vasodilatation coronaire aussi marquée que l'isoflurane et ne semblent pas induire de vol coronaire.

L'halothane est chronotrope et bathmotrope négatif par diminution du tonus sympathique et par action directe sur le nœud sinoauriculaire et le système de conduction. Ces effets sont à l'origine de rythme nodal, d'extrasystoles et d'arythmies par réentrée. De plus, l'halothane potentialise les effets arythmogènes des catécholamines, qu'elles soient endogènes ou exogènes, pouvant aboutir à des troubles du rythme grave à type de tachycardie et de fibrillation ventriculaire.¹⁰ L'isoflurane, le sévoflurane, et le desflurane ne potentialise pas l'effet arythmogène des catécholamines. Le desflurane est susceptible d'induire une stimulation sympathique plus particulièrement lors de l'administration rapide de fortes concentrations (8%).¹¹ Ce phénomène induit une tachycardie et une hypertension artérielle qui sont délétères chez le patient atteint d'un angor instable. Les répercussions de cette stimulation sympathique sont diminuées voire abolies en présence de morphiniques.

Enfin, les effets cardiovasculaires des AVH lors de l'insuffisance cardiaque et de l'ischémie myocardique restent à déterminer.

Effets respiratoires

Les effets respiratoires des AVH sont dose dépendants et réversibles. Le tableau 3 résume les effets des AVH sur le système respiratoire.

Tableau 3. Effets des AVH sur le système respiratoire. VA : voies aériennes.

| | Halothane | Isoflurane | Sévoflurane | Desflurane |
|----------------------------|-----------|---------------|-------------|------------|
| Fréquence respiratoire | Augmentée | Peu augmentée | Augmentée | Augmentée |
| Volume courant | Diminué | Diminué | Diminué | Diminué |
| Réponse au CO ₂ | Diminuée | Diminuée | Diminuée | Diminuée |
| Réponse à l'hypoxie | Diminuée | Diminuée | Diminuée | Diminuée |
| Résistance des VA | Diminuées | Diminuées | Diminuées | Diminuées |

Tous les AVH diminuent la ventilation alvéolaire (isoflurane > desflurane = halothane > sevoflurane) et induisent une augmentation dose dépendante de la PaCO₂. La dépression ventilatoire plus prononcée observée avec l'isoflurane est en partie liée à une moindre augmentation de la fréquence respiratoire. Cette dépression respiratoire résulte d'une dépression de l'activité des centres nerveux respiratoires et d'une diminution de la contractilité des muscles respiratoires.

Tous les AVH diminuent la réponse ventilatoire au CO₂ et à l'hypoxie. Ceci est particulièrement important à considérer lors de la phase de réveil en SSPI.

Les AVH induisent une relaxation du muscle lisse bronchique et inhibent ou diminuent la bronchoconstriction induite par un challenge antigénique ou par l'histamine. La fonction ciliaire (évacuation du mucus) et macrophagique pulmonaire sont altérées par les AVH.

Enfin seuls l'halothane et le sévoflurane sont dépourvus d'effet irritant sur les voies aériennes supérieures autorisant l'induction de l'anesthésie par inhalation avec ces deux AVH.

Métabolisme et toxicité

Les AVH peuvent être toxique par accumulation de métabolites (les ions fluor, les composés dérivés de la dégradation du sévoflurane dans la chaux sodée), et par formation d'haptènes à l'origine d'une réaction immunologique (hépatite induite par l'halothane). Deux organes sont concernés par la toxicité des AVH, le foie et le rein. Enfin, il ne faut pas oublier la toxicité chronique potentielle mais non démontrée à l'heure actuelle, pour le personnel des bloc opératoires exposé de façon prolongée à de faibles concentrations d'AVH. Les AVH ne sont ni mutagènes ni carcinogènes *in vitro*.

Tableau 4. Métabolisme et toxicité des AVH.

| | Halothane | Isoflurane | Sévoflurane | Desflurane |
|------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
| Conservateur | Thymol | Aucun | Aucun | Aucun |
| Défluorination > 10 µmol / l | Non | Non | Oui | non |
| Toxicité rénale | Non | Non | potentielle | non |
| % métabolisé | 20-45 | 0,2 | 5-10 | < 0,1 |
| Toxicité hépatique | Importante | Faible | Non | Très faible |
| Déplétion en ozone | Marquée | Oui | Minime | Minime |

Toxicité hépatique :

L'halothane peut induire une élévation modérée et transitoire des transaminases, accompagnée parfois d'un ictère, dans 20% des cas sans que la preuve formelle de l'implication directe de l'halothane n'ait été faite. L'hépatite fulminante immuno-allergique induite par l'halothane est gravissime. Elle résulte de la formation d'haptènes par liaison de l'acide trifluoroacétique (un des métabolites de l'halothane) avec des protéines hépatocytaires. La biotransformation hépatique de l'isoflurane et du desflurane produit de l'acide trifluoro-acétique. Toutefois, la très faible proportion d'isoflurane et de desflurane métabolisé diminue les risques d'hépatite immuno-allergique. La biotransformation du sévoflurane ne produit pas d'acide trifluoro-acétique.

Toxicité rénale :

En pratique clinique le problème de la toxicité rénale ne concerne que le sévoflurane puisque l'enflurane n'est plus utilisé. La production d'ions fluor secondaire à l'administration de sévoflurane dépend de la concentration utilisée et de la durée d'administration et peut atteindre des valeurs proches de 50 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ (concentration sérique de fluor susceptible d'induire une altération de la fonction rénale). Toutefois, l'élimination rapide du sévoflurane induit une diminution rapide de la concentration plasmatique d'ions fluor n'aboutissant pas à une exposition suffisamment prolongée pour induire une toxicité rénale cliniquement pertinente.¹² Au contact de la chaux sodée, le sévoflurane est dégradé en composés A, B, C, D, et E. Seul le composé A est produit dans les conditions rencontrées en pratique clinique. Expérimentalement, le composé A est toxique chez le rat; la dose létale 50 des animaux est de 400 ppm pour une exposition de 3 heures et de plus de 1000 ppm pour une exposition de 1 heure (Morio et al., 1992). La toxicité de ce composé est principalement neurologique, hépatique, et rénale. En pratique clinique, les taux mesurés de composé A dépassent rarement 20 ppm (pour la chaux sodée) y compris pour de faibles débit de gaz frais (< 1 l.min⁻¹) et pour des expositions prolongées (jusqu'à 18 h) au sévoflurane. Au total, les concentrations de composé A mesurées en pratique clinique sont très inférieures aux concentrations toxiques trouvées chez le rat. Même si la transposition des résultats du rat à l'homme est possible, aucun cas de toxicité n'a été rapporté depuis 1990, lors de l'utilisation clinique du sévoflurane au Japon.

Effets sur le muscle squelettique

Tous les AVH induisent une relaxation des muscles striés squelettiques (isoflurane = desflurane > halothane) et sont susceptible de déclencher une crise d'hyperthermie maligne chez les patients génétiquement prédisposés.

En pratique clinique, les AVH potentialisent de façon dose dépendante, l'effet des curares.

Effets sur l'utérus et sa circulation

Tous les AVH induisent de façon comparable une relaxation des muscles lisses de l'utérus et diminuent le flux sanguin utérin. Ces effets sont surtout marqués au delà de 1 CAM. La relaxation utérine induite par les AVH est intéressante dans le cadre de la chirurgie gynéco-obstétricale lorsqu'une diminution du tonus utérin est recherchée (rétention placentaire).

Les AVH traversent rapidement la barrière foeto-placentaire mais sont rapidement exhalés par le nouveau né

Effets sur l'œil

Tous les AVH diminuent la pression intraoculaire d'autant plus que le patient est en ventilation contrôlée avec une PaCO₂ normale ou basse.

Coût de l'anesthésie par inhalation

L'analyse du coût de différentes technique d'anesthésie est complexe car dépendant de multiples paramètres. Toutefois, le coût de l'anesthésie en peropératoire est essentiellement médicamenteux. Il a été démontré que l'utilisation des nouveaux AVH ne génère pas un surcoût médicamenteux peropératoire significatif lorsque l'administration se fait à faible débit de gaz frais. Par contre, dans tous les cas l'anesthésie générale utilisant des AVH coûte moins cher que l'anesthésie générale par voie intraveineuse utilisant du propofol.¹³⁻¹⁵ Ainsi, d'un point de vue économique les AVH sont particulièrement intéressants lorsque l'appareil d'anesthésie autorise l'utilisation de faible débit de gaz frais.

références

1. Dexter F, Tinker JH. Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time following and time to discharge. A metaanalysis. *Anesthesiology* 1995 ;83 :77-82
2. Larsen B, Seitz A, Larsen R. Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia : a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000 ;90 :168-74
3. Philip BK, Kallar SK, Bogetz MS. A multicenter comparison of maintenance and recovery with sevoflurane or isoflurane for adult ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1996 ;83 :314-9
4. Lerman J, Davis PJ, Welborn LG et al. Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery : a comparison with halothane. *Anesthesiology* 1996 ;84 :1332-40
5. Boldt J, Jaun N, Kumle B et al. Economic considerations of the use of new anesthetics : a comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth Analg* 1998 ;86 :504-9
6. Grosslight K, Foster R, Colohan AR et al. Isoflurane for neuroanesthesia. Risk factors for increases in intracranial pressure. *Anesthesiology* 1985 ;63 :533
7. Adachi M, Ikemoto Y, Kubo K et al. Seizure like movements during induction of anesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1992 ;68 :214-5
8. Priebe HJ. Coronary circulation and factors affecting coronary 'steal'. *Eur J Anaesthesiol* 1991 ;8 :177-95
9. Becker LC. Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease ? *Anesthesiology* 1987 ;66 :262
10. Atlee JL. Anesthesia and cardiac electrophysiology. *Eur J Anaesthesiol* 1985 ;2 :215-56
11. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 1994 ;80 :1035-45
12. Frink EJ, Ghantous H, Malan TP et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia : correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg* 1992 ; 74 : 231-5
13. Boldt J, Jaun N, Kumle B et al. Economic considerations of the use of new anesthetics : A comparison of propofol, sevoflurane, desflurane, and isoflurane. *Anesth Analg* 1998 ;86 :504-9
14. Suttner S, Boldt J, Schmidt C et al. Cost analysis of target-controlled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg* 1999 ;88 :77-82
15. Smith I, Terhoeve PA, Hennart D et al. A multicentre comparison of the costs of anaesthesia with sevoflurane or propofol. *Br J Anaesth* 1999 ;83 :564-70