

🕒 Xème journée normande d'anesthésie-réanimation

AGENTS VOLATILS EN ANESTHESIE AMBULATOIRE

F. CLERGUE

Division d'Anesthésiologie Hôpital Cantonal - rue Micheli du Crest - 1211 Genève 14

Au cours des dernières années, poussée par une forte volonté de réduire les coûts de l'hospitalisation, un grand nombre d'actes chirurgicaux et d'explorations diagnostiques sont désormais réalisées dans des conditions ambulatoires. Ce développement a été rendu possible par les énormes progrès accomplis en anesthésie. Comme ceci a été rappelé récemment (1), l'essentiel du succès de cette pratique repose avant tout sur le respect des facteurs socio-culturels, tels que la compréhension et le suivi des directives, l'accompagnement des patients et l'adéquation des structures à domicile. Néanmoins, le choix des agents anesthésiques, également important, doit être orienté vers les produits les plus appropriés pour permettre un retour à domicile effectué dans les meilleures conditions. Les qualités demandées à ces agents sont une récupération rapide des fonctions vitales, un retour rapide et complet de la conscience, une bonne stabilité à la marche, et des effets secondaires les plus modérés, notamment une absence de nausées et de vomissements. D'importants progrès ont été réalisés au cours des 20 dernières années dans le domaine des agents utilisés pour l'anesthésie. Les effets délétères d'un certain nombre de ces agents ont été réduits, notamment leurs effets circulatoires. En outre, dans les trois familles pharmacologiques concernées par l'anesthésie, les hypnotiques, les morphiniques et les myorelaxants, on dispose désormais d'agents d'action plus courte. Ceci devrait permettre de renforcer la maniabilité de ces agents au cours de la phase d'entretien et la sécurité de leur utilisation, notamment au cours de la phase de réveil. Deux nouveaux anesthésiques halogénés, le Desflurane ou Suprane, et le Sévoflurane ou Sévorane, ont été récemment commercialisés. Désormais cinq anesthésiques halogénés sont disponibles: l'halothane, l'enflurane, l'isoflurane et les deux nouveaux desflurane et sévoflurane. Le choix de l'agent volatil le mieux adapté aux types de patients anesthésiés et des interventions réalisées se pose donc.

1 - CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES HALOGENES :

1.1 - STRUCTURE CHIMIQUE, SOLUBILITE

Sur le plan structurel, en dehors de l'halothane, toutes ces molécules sont des éthers. Desflurane et sévoflurane diffèrent de l'isoflurane ($\text{CF}_2\text{H}-\text{O}-\text{CClH}-\text{CF}_3$) par la substitution de l'atome de chlore du radical alpha-éthyl par un atome de fluor pour le desflurane, ou par un radical CF_3 pour le sévoflurane. Cette substitution permet de diminuer la solubilité dans le sang de ces deux molécules, au prix d'une diminution de leur puissance anesthésique. Cette plus faible solubilité dans le sang donne à ces deux agents une cinétique rapide.

Tableau I: Caractéristiques physico-chimiques des nouveaux anesthésiques halogénés.

	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Point d'ébullition (°C)	50,2	56,5	48,5	58,5	23,5
Pression de vapeur saturante à 20°C	241	175	240	160	644
Coefficient de partage sang/gaz	2,5	1,8	1,4	0,69	0,42
Coefficient de partage huile/gaz	224	96,5	90,8	47,2	18,7
conservateur	Thymol	non	non	non	non
stabilité dans la chaux sodée	stable	stable	stable	instable	stable
MAC en O ₂ pur (%)	0,75	1,7	1,15	2	6 à 7,25
MAC en 60 % de N ₂ O (%)	0,29	0,6	0,5	0,66	4

1.2 - POINT D'EBULLITION

Le point d'ébullition du desflurane de 23,5°C, lui impose d'être conservé dans des bouteilles étanches, empêchant toute fuite de vapeur. De plus, l'association d'une plus faible température d'ébullition et d'une faible puissance nécessitant de grands volumes d'évaporation, a imposé la construction de cuves d'évaporation particulières.

1.3 - STABILITE DANS LA CHAUX SODEE

A l'exception du sévoflurane, tous ces agents sont stables en présence de chaux. Le taux de dégradation du sévoflurane en présence de chaux sodée et de CO₂ est de 57,4% par heure à 54°C (2). L'un des produits de dégradation, l'oléfine ou composé A (CF₂=C(CF₃)-O-CFH₂), a chez l'animal une toxicité rénale, pulmonaire et cérébrale. La concentration léthale pour 50% des rats exposés est de 331+- 7 ppm lors d'une exposition de 3h et de 127 +- 9 ppm lors d'une exposition de 12h (3). Pour une exposition d'une heure, les seuils de toxicité rénale du composé A chez le rat sont observés à partir d'une concentration de 200 ppm. Chez l'homme, les pics de concentration du composé A dans un circuit fermé d'anesthésie à 3% de sévoflurane sont de 42,1 +- 1,1 ppm après 2h (4). Chez un patient, la concentration maximale atteinte avait été de 60,8 ppm. Fang et Eger montraient que les 3 facteurs augmentant les concentrations de composé A dans les circuits de réinhalation sont: le débit de gaz frais, la ventilation alvéolaire et la production de CO₂. Si l'on rapproche les données de toxicité animale et les mesures réalisées chez l'homme, les concentrations retrouvées dans les circuits de réinhalation chez l'homme sont 2 à 3 fois plus faibles que celles correspondant à l'apparition d'une toxicité rénale chez le rat. Tout le débat consiste à savoir si ce risque potentiel est réel (extrapolable de l'animal à l'homme) et acceptable. Depuis les débuts de la commercialisation du sévoflurane au Japon, aucune alerte n'a jusqu'alors été rapportée. Par prudence, on recommande de maintenir un débit de gaz frais à 2 l/min.

2 – PHARMACOCINETIQUE

Les données pharmacocinétiques confirment ce qui était suggéré par la solubilité de ces agents. Après 30 minutes d'anesthésie, le rapport FA/FI (FA=fraction alvéolaire; FI=fraction inspirée) est de 0,90 +- 0,01 pour le desflurane, de 0,85 +- 0,02 pour le sévoflurane, alors que celui-ci est de 0,99 +- 0,01 pour le N₂O, de 0,73 +- 0,03 pour l'isoflurane et de 0,58 +- 0,04 pour l'halothane (5) (figure 1).

Lors de la phase d'élimination, le rapport FA/FA_o, (FA_o=dernière fraction alvéolaire avant l'arrêt de l'administration de l'agent halogéné), mesuré 5 minutes après l'arrêt des halogénés, est de 0,14 +- 0,02 pour le desflurane et de 0,16 +- 0,02 pour le sévoflurane, alors que celui-ci est de 0,22 +- 0,02 pour

l'isoflurane et de 0,25 +/- 0,02 pour l'halothane. L'élimination plus rapide des produits peu solubles se confirme donc.

3 - PROPRIETES CLINIQUES

3.1 – INDUCTION

Les possibilités de pouvoir réaliser une induction au masque avec les agents anesthésiques par inhalation est fortement dépendante de leur tolérance respiratoire. L'enflurane, l'isoflurane et le desflurane ont pour l'induction une tolérance respiratoire médiocre. Lors de la phase d'induction, on observe avec le desflurane un blocage de la respiration chez 41% des enfants, un laryngospasme chez 7% à 49% d'entre eux, et une toux chez 58% d'entre eux (6). Sous halothane l'incidence respective des laryngospasmes et de la toux était de 3 et 4%. En revanche, le sévoflurane s'avère être un agent doté d'une excellente tolérance pour l'induction au masque. En présence de N₂O, cet agent semble aussi bien toléré pour l'induction que l'association halothane-N₂O (7). Le temps d'endormissement est similaire avec le sévoflurane qu'avec l'halothane. L'incidence des bradycardies lors de l'induction est plus faible avec le sévoflurane qu'avec l'halothane. Il s'agit là incontestablement d'un point fort de cet agent, notamment pour son utilisation pédiatrique.

3.2 - ENTRETIEN DE L'ANESTHESIE

Les agents halogénés peu solubles ont deux propriétés intéressantes lors de l'entretien de l'anesthésie: une plus grande maniabilité et des écarts moindres entre les concentrations réglées sur l'évaporateur et celles mesurées au niveau alvéolaire. La concentration présente dans le circuit filtre dépend en effet de quatre facteurs: débit et concentration des gaz frais d'une part, débit et concentration des gaz expirés d'autre part. La faible différence entre les fractions inspirées et expirées obtenues avec le desflurane et le sévoflurane réduisent les différences entre les concentrations réglées sur l'évaporateur (FD) et les concentrations alvéolaires inhalées par le patient dans un circuit de réinhalation. Le rapport FD/FA qui est pour un débit de gaz frais de 1 l/mn. proche de 2 avec l'isoflurane après 30 min. d'anesthésie est de 1,2 avec le desflurane et de 1,4 avec le sévoflurane (5). Par ailleurs, la faible solubilité des ces agents devrait permettre d'obtenir plus rapidement la concentration souhaitée. En présence d'une hypotension artérielle par exemple, une décroissance plus rapide des concentrations de desflurane et de sévoflurane après l'arrêt de leur administration pourrait présenter des avantages, qu'il conviendra d'évaluer.

3.3 – REVEIL

Par comparaison à l'halothane, à l'enflurane et à l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane réduisent le délai de réveil. Cette propriété semble être un avantage incontestable du desflurane et à un degré très proche du sévoflurane.

3.3.1 - DELAI D'OUVERTURE DES YEUX

Le délai de réveil est plus court après desflurane qu'après isoflurane. Ghouri et coll. retrouvaient une ouverture des yeux 5,1 +/- 2,4 min après l'arrêt du desflurane-N₂O, pour 10,2 +/- 7,7 min après isoflurane-N₂O (8). Dans une méta-analyse, Dexter retrouvait un délai de réponse aux ordres plus court de 4,4 min après desflurane qu'après isoflurane (9). Lorsque le desflurane était comparé au propofol, cette méta-analyse retrouvait une différence moyenne de 0,7 min dans le délai de réponse aux ordres entre ces deux agents (9). Le desflurane peut donc être considéré comme identique au propofol utilisé pour l'entretien de l'anesthésie. Le sévoflurane permet également de réduire le délai de réveil. Chez l'homme, deux études comparant le sévoflurane à l'isoflurane ont retrouvé un réveil plus court après sévoflurane. Enfin une étude comparant desflurane et sévoflurane chez des femmes endormies pour des coelioscopies montrait un réveil plus court après desflurane (4,8 min. +/- 2,4) qu'après sévoflurane (7,8 +/- 3,8) (10). Chez l'enfant, le temps de réveil était réduit de 19,9 min. avec l'halothane à 12,3 min. avec le sévoflurane (7). En revanche, le délai jusqu'au départ de la structure ambulatoire était identique pour les deux agents. Un avantage intéressant de ces deux nouveaux produits moins solubles concerne les anesthésies de longue durée, pour lesquelles il a été montré que, du fait de leur faible accumulation, la durée de l'anesthésie influençait peu le délai de réveil.

3.3.2 - NAUSEES-VOMISSEMENTS

L'incidence des nausées et des vomissements n'est pas différente entre l'isoflurane, le desflurane ou le sévoflurane. En revanche, le propofol utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie permet de réduire l'incidence des nausées et des vomissements par rapport aux patients recevant du desflurane.

3.4 - EFFETS CIRCULATOIRES

Les effets circulatoires du desflurane et du sévoflurane sont proches de ceux rapportés avec l'isoflurane (5). Avec ces deux agents, la pression artérielle chute avec la profondeur de l'anesthésie, de façon similaire à la baisse observée avec l'isoflurane. Le débit cardiaque est maintenu pour des concentrations modérées, l'effet dépresseur myocardique étant compensé par une vasodilatation artérielle. Plus récemment, Ebert et Muzi ont cependant montré chez des volontaires que le desflurane, à la différence de l'isoflurane, était responsable d'une hyperactivité sympathique lors de l'induction anesthésique, et lors de variations soudaines de 1 à 1,5 MAC, avec hypertension et tachycardie pendant une période de 5 à 7 minutes. Ces observations ont été confirmées par Weiskopf et coll. lors d'augmentations brutales des concentrations de 0,55 à 1,66 MAC, accompagnées d'une augmentation des concentrations d'adrénaline, de noradrénaline et de l'activité rénine plasmatique. Ces phénomènes de stimulation sympathique ne sont observés qu'au-delà de concentration de 6%. Enfin, plus récemment, ces études ont montré que cette stimulation sympathique était éteinte si les sujets recevaient des doses de 1,5 mcg/kg de fentanyl ou une administration pré-anesthésique de clonidine (11). Le sévoflurane semble également avoir des effets hémodynamiques voisins de ceux de l'isoflurane. Smith et coll. comparant les effets du sévoflurane et de l'isoflurane, retrouvaient des modifications similaires de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle avec ces deux agents (12). En revanche, aucune stimulation sympathique, similaire à celle retrouvée avec le desflurane, n'a été observée avec le sévoflurane (13). Enfin, pour ce qui concerne les effets arythmogènes enflurane, isoflurane, desflurane et sévoflurane semblent avoir des effets arythmogènes plus faibles que ceux induits par l'halothane.

3.5 - METABOLISME ET EFFETS RENAU

Chez l'homme, Sutton et coll. n'ont retrouvé aucune variation des taux plasmatiques d'ions fluorures au cours et au décours d'une anesthésie au desflurane. Le métabolisme du desflurane est inférieur à 0,02% de la fraction absorbée. Par comparaison, la fraction métabolisée était établie de 25% pour l'halothane 5% pour le sévoflurane, 2% pour l'enflurane et de 0,17% pour l'isoflurane. La moindre stabilité du sévoflurane est responsable de la production d'ions fluorures et d'hexafluoroisopropanol. Le métabolisme du sévoflurane est proche de celui observé avec l'enflurane. Plusieurs travaux récents retrouvent des taux moyens de fluorures inorganiques après une anesthésie au sévoflurane autour de 20 à 30 Mmol/L. Ces taux peuvent atteindre des moyennes de 50 à 60 Mmol/L lorsque l'anesthésie au sévoflurane dépasse 5 heures (14). La majorité des études ne retrouve pourtant aucune altération de la fonction rénale après anesthésie au sévoflurane, aussi bien chez des patients à fonction rénale normale que chez des patients à fonction rénale préopératoire altérée. En revanche, certains auteurs, effectuant des tests de concentration des urines avec administration de vasopressine, retrouvent une tendance vers une diminution du pouvoir de concentration des urines chez les patients ayant des taux de fluorures sériques supérieurs à 50 Mmol/L (14). Sur ces éléments, Mazze, dans un éditorial récent, recommande de ne pas utiliser le sévoflurane chez des patients à fonction rénale préopératoire altérée (15).

3.6 - EFFETS HEPATIQUES

Desflurane et sévoflurane semblent réduire le risque d'hépatotoxicité lié à leur administration. La très faible biodégradation du desflurane est en faveur de ce très faible risque d'hépatotoxicité. Les études cliniques n'ont rapporté à ce jour aucun cas d'hépatotoxicité (5). Le desflurane ne semble pas aggraver les lésions d'hépatite chronique.

Le sévoflurane, bien qu'ayant un métabolisme plus important, ne semble pas être responsable d'une hépatotoxicité. Sur plus d'un million d'anesthésies au sévoflurane, deux cas d'altération de la fonction hépatique ont été observés en association avec cet agent (5).

Il subit un métabolisme d'environ 5% essentiellement par l'isoforme 2E1 du cytochrome P450. Il produit outre les ions F⁻, de l'hexafluoroisopropanol, dont la conjugaison très rapide suggère un risque faible d'hépatotoxicité de cet agent.

3.7 - EFFETS MUSCULAIRES

Comme les autres halogénés utilisés, le desflurane et le sévoflurane exercent un effet dépresseur au niveau de la jonction neuro-musculaire, et augmentent l'action des curares.

De plus, tous les anesthésiques halogénés sont susceptibles de déclencher des crises d'hyperthermie maligne. Quelques cas d'hyperthermie maligne ont été rapportés avec le sévoflurane chez l'homme. Tous sont donc formellement contre-indiqués chez les patients à risque d'hyperthermie maligne.

4 – CONCLUSION

En conclusion, nous disposons actuellement d'un important choix parmi les 5 agents halogénés sur le marché. On pourrait d'une façon volontairement schématique résumer les possibilités offertes par ces agents en choisissant le sévoflurane pour l'induction au masque, du fait de son excellente tolérance respiratoire, l'isoflurane pour l'entretien du fait de son coût plus faible et le desflurane pour le réveil rapide et de qualité qu'il offre. La grande majorité des effets pharmacodynamiques de ces 3 agents est identique. En revanche, il ne reste comme intérêt pour l'enflurane et l'halothane (en dehors peut-être de son effet bronchodilatateur plus puissant) que leur coût d'utilisation plus faible.

Comme ceci était prévisible, ces deux agents ne pourront raisonnement être utilisés sans circuits de réinhalation.

Si le coût de ces agents, semble plus élevé que celui de l'isoflurane, une utilisation à faible débit de gaz frais (1 l/min pour le desflurane et 2 l/min pour le sévoflurane) permet de limiter considérablement les coûts d'utilisation, qui restent très inférieurs à ceux obtenus actuellement lors de l'entretien de l'anesthésie par les anesthésiques intraveineux (16).

En anesthésie ambulatoire, l'utilisation des agents volatils offre l'avantage d'une facilité d'emploi, d'une bonne prédictibilité quant au délai d'éveil et une grande flexibilité d'emploi, appréciée notamment lorsque les actes réalisés sont douloureux. Le desflurane a pour principal avantage d'offrir un réveil calme et plus rapide que celui de l'isoflurane. Ceci est particulièrement intéressant pour les interventions longues et lorsque l'acte réalisé s'achève de façon abrupte, ne laissant pas de phase terminale au cours de laquelle le réveil anesthésique peut être anticipé pour l'allègement de l'anesthésie.

Le sévoflurane associe les effets d'une bonne tolérance respiratoire pour l'induction au masque aux effets hémodynamiques de l'isoflurane. Sa place en anesthésie ambulatoire pédiatrique devrait s'imposer.

L'extension de l'induction au masque chez l'adulte, proposée par certains, est plus difficile à envisager.

5 – BIBLIOGRAPHIE

- 1- FORSTER A, HABRE W. Principes de l'anesthésie ambulatoire. (pp221-229) In: "Conférences d'actualisation 1992" SFAR, Masson, Paris, 1992.
- 2- STRUM DP, JOHNSON BH, EGER EI II. Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology*. 67:779-781, 1987.
- 3- GONSOWSKI CT, LASTER MJ, EGER EI II, FERRELL LD, KERSCHMANN RL. Toxicity of compound A in rats. Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology*. 80:566-573, 1994.
- 4- MORIO M, FUM K, SATOH N, IMAI M, KAWAKAMI U, MIZUNO T, KAWAI Y, OGASAWARA Y, TAMURA T, NEGISHI A, et al. Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. *Anesthesiology*. 77: 1155-1164, 1992.
- 5- EGER EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 80:906-922, 1994.
- 6- ZWASS MS, FISHER DM, WELBORN LG, COTE CJ, DAVIS PJ, DINNER M, HANNALLAH PS, LIU LM, SARNER J, MCGILL WA, et al. Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology*. 76:373-378, 1992.
- 7- LERMAN J, DAVIS PJ, WELBORN LG, ORR RJ, RABB M, CARPENTER R, MOTOYAMA E, HANNALLAH R, HABERKERN CM. Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery. A comparison with halothane. *Anesthesiology*. 84: 1332-1340, 1996.
- 8- GHOURI AF, BODNER M, WHITE PF. Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology*. 74:419-424, 1991.
- 9- DEXTER F, TINKER JH. Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge. *Anesthesiology*. 83:77-82, 1995.

- 10- NATHANSON MH, F~EDMAN B, SMITH I, WHITE PF. Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: A comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesth Analg.* 81:1186-1190, 1995.
- 11- WEISKOPF RB, EGER EI II, NOORANI M, DANIEL M. Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology.* 81:1350-1355, 1994.
- 12- SMITH I, DING Y, WHITE P. Comparison of induction, maintenance, and recovery characteristics of sevoflurane-N2O and propofol-sevoflurane-N2O with propofol-isoflurane-N2O anesthesia. *Anesth Analg.* 74:253-259, 1992.
- 13- EBERT TJ, MUZI M, LOPATKA CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane. A comparison to desflurane. *Anesthesiology.* 83:88-95, 1995.
- 14- HIGUCHI H, SUMIKURA H, SUMITA S, ARIM~RA S, TAKAMATSU F, KANNO M, SATOH T. Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 83:449-458, 1995.
- 15- MAZZE RI, JAMISON R Renal effects of Sevoflurane. (Editorial). *Anesthesiology.* 83:443-445, 1995.
- 16- ROSENBERG MK, BRIDGE P, BROWN M. Cost comparison: a desflurane - versus a propofol-based general anesthetic technique. *Anesth Analg.* 79:852-855, 1994.