

HALOGÉNÉS : COMMENT LES UTILISER ? AIVOC, AINOC, BOUCLE ...

Valérie Billard

Institut de cancérologie Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif

INTRODUCTION

Les halogénés sont des agents anesthésiques volatils qui procurent à la fois la perte de conscience et l'immobilité en cas de stimulation douloureuse, en agissant sur le cerveau mais aussi sur la moelle. Administrés par inhalation, ils diffusent dans l'organisme et en particulier dans le système nerveux central selon leur solubilité dans l'air, le sang et les graisses, et selon les gradients de concentration.

Les halogénés sont aujourd'hui quasi systématiquement administrés en circuit fermé à la fois pour des raisons économiques et écologiques. Il en résulte une grande différence entre la fraction délivrée (celle que l'on peut ajuster) et la fraction alvéolaire qui reflète la concentration sanguine et l'intensité des effets. Pour optimiser l'administration, il faut savoir répondre à 2 questions principales :

- Quelle fraction alvéolaire cibler et pourquoi ?
- Comment atteindre et maintenir cette concentration alvéolaire ?

1. POURQUOI CONTRÔLER LA FRACTION ALVÉOLAIRE ?

Il existe une relation étroite entre la concentration d'halogéné au niveau du système nerveux central et ses effets. Comme la concentration cérébrale n'est pas directement mesurable en clinique, il est communément admis que :

- Cette concentration cérébrale s'équilibre rapidement avec la concentration sanguine.
- La concentration sanguine s'équilibre avec la concentration alvéolaire à chaque cycle respiratoire.
- La concentration alvéolaire est exhalée à chaque expiration et peut être estimée par la mesure de la concentration télé-expiratoire (Cet ou Fet) [1].

En conséquence, en dehors des minutes qui suivent chaque changement de dose, **il existe une corrélation assez étroite entre la Fet d'un halogéné et la probabilité de perte de conscience ou d'immobilité et contrôler la Fet permet de contrôler cette probabilité.**

Ceci a été formalisé par Eger et al. depuis plus de 40 ans, par le concept de MAC qui est défini comme la concentration alvéolaire minimum qui bloque la réaction motrice à une incision cutanée chez 50 % des patients. La MAC sans N₂O ni morphinique a été estimée chez l'adulte jeune à 6 % pour le desflurane, 2 % pour le sévoflurane et 1,1 % pour l'isoflurane [2].

Au fil des ans, le concept s'est enrichi avec la définition de la MAC-BAR (concentration qui bloque une réaction cardiovasculaire à l'incision) [3] et de la MAC-awake (concentration qui provoque la perte de conscience chez 50 % des patients) [2].

Pour tous les halogénés, la MAC-BAR se situe autour de 1,5 MAC et la MAC-awake est de l'ordre de 0,3 à 0,4 MAC sans morphinique.

Un patient qui respire 1 MAC est donc a priori en surdosage s'il n'y pas de stimulation douloureuse et en sous-dosage si une absence de réponse hémodynamique est souhaitable.

Plus récemment, la maîtrise croissante de l'administration des morphiniques, grâce, entre autres, à l'anesthésie à objectif de concentration (AIVOC), a permis de déterminer qu'aux concentrations habituelles, un morphinique diminue la MAC de plus de 60 % et la MAC-BAR jusqu'à 90 %, mais a un effet modeste sur la MAC-awake [4, 5].

Chaque combinaison de concentrations halogénées + morphinique est donc associée à une probabilité d'immobilité à l'incision, à une probabilité beaucoup plus importante de perte de conscience, et à une probabilité un peu plus faible de stabilité hémodynamique.

Si la concentration des agents varie, les probabilités varient aussi, et d'une façon trop complexe pour pouvoir être estimée de mémoire. C'est pourquoi plusieurs industriels travaillent à des systèmes d'aide à la décision qui afficheront en temps réel la concentration de chaque agent et les probabilités correspondantes. On peut citer le Smart Pilot® View (Draeger Medical) ou prochainement le Navigator® (Datex-GE).

Les probabilités habituellement recommandées doivent être environ 95 % pour chaque effet ce qui signifie que le patient a moins de 5 % de risque d'avoir un niveau d'anesthésie insuffisante.

Si cette probabilité est plus basse, ou si le patient présente des signes d'anesthésie trop légère, l'anesthésiste peut ajuster soit la dose de morphinique, soit la dose d'halogéné avec comme objectif d'augmenter de façon contrôlée la F_A de l'halogéné.

2. COMMENT CONTRÔLER LA FRACTION ALVÉOLAIRE ?

Au cours de l'anesthésie en circuit fermé, le mélange inspiré par le patient est composé pour une grande partie des gaz qu'il a expirés précédemment (épurés du CO₂) et pour un petit complément de gaz « frais » additionnel destiné à compenser sa consommation en oxygène et en halogéné. Plus le circuit est fermé, moins la fraction délivrée d'halogéné dans le gaz frais (F_D) a d'influence sur la fraction inspirée (F_I) par le patient. La composition du gaz en recirculation dépend de la consommation du patient et peut être très variable d'un patient à l'autre selon son morphotype, son débit cardiaque, ou au cours du temps... En effet, la consommation d'halogéné est essentiellement due à la distribution et au

stockage dans les différents tissus, cette distribution pouvant être très lente dans les compartiments musculaires et graisseux. En conséquence, contrairement à la consommation d'oxygène qui correspond à une activité métabolique constante, la consommation d'halogéné diminue au cours du temps.

Pour contrôler le mélange inspiré par le patient, la première idée a été d'ouvrir seulement le débit de gaz frais, afin que la fraction délivrée qui est réglable devienne prépondérante dans le mélange par rapport à la fraction expirée dans le gaz qui recircule.

Cette manœuvre permet de se rapprocher de la composition souhaitée mais ne l'atteint jamais tout à fait car les lois de la diffusion passive font qu'il persiste toujours un gradient $F_D > F_i > F_A$. Pour obtenir une fraction inspirée choisie, il faut donc nécessairement augmenter la fraction délivrée au-dessus de la valeur souhaitée (valeur cible). Ceci peut s'écrire par une équation très simple :

$$F_{\text{cible}} = \frac{F_i}{F_D} \times F_D$$

Si $F_i/F_D < 1$, il faut que $F_D > F_{\text{cible}}$.

L'étape suivante est la captation d'une partie de l'halogéné inspiré par le patient (selon les gradients de concentration). Après diffusion dans tout l'organisme, il en résulte une concentration sanguine en équilibre avec les concentrations alvéolaire et télé-expiratoire et qui conditionne les effets. Le même type d'équation peut être appliqué :

$$F_A \text{ cible} = \frac{F_A}{F_i} \times \frac{F_i}{F_D} \times F_D$$

Dans cette équation, F_A/F_i dépend de l'halogéné choisi et F_i/F_D du débit de gaz frais, mais les deux sont forcément < 1 à l'induction. Pour obtenir la $F_A \text{ cible}$, il faut donc forcément que $F_D > F_A \text{ cible}$.

Même en ouvrant le circuit, il faut surdoser la fraction délivrée pour obtenir une F_A souhaitée.

Ce postulat théorique a été vérifié cliniquement sur les 3 halogénés [6] : quel que soit l'agent, l'ouverture maximum de l'évaporateur a permis d'atteindre une F_A de 1 MAC en moins de 2 minutes chez tous les patients alors que la seule ouverture du débit de gaz frais ne permettait pas de l'atteindre chez tous, même au bout de 10 minutes.

Bien entendu, cette attitude nécessite une extrême vigilance afin de refermer l'évaporateur lorsque la $F_A \text{ cible}$ est atteinte pour éviter un surdosage. De plus, il est alors nécessaire de laisser la fraction délivrée un peu au-dessus de la $F_A \text{ cible}$ afin de conserver un gradient qui favorise la captation de l'halogéné par le patient et maintienne la $F_A \text{ cible}$ malgré la diffusion progressive de l'halogéné dans l'organisme. Le choix de ce gradient par l'investigateur est forcément empirique et imprécis à moins de prendre en compte des modèles pharmacocinétiques extrêmement complexes [7].

Heureusement, depuis quelques années sont apparues sur le marché des machines d'anesthésie qui administrent les halogénés en boucle fermée, asservie à une fraction alvéolaire choisie [8]. Après le Physioflex dont le mode

de fonctionnement était très original et qui n'est plus disponible aujourd'hui, le premier modèle a été le Zeus® (Draeger Medical) rapidement suivi du Felix AINOC® (Taema) et prochainement de l'AYSYS® AINOC (Datex GE). Dans tous les cas, l'anesthésiste choisit seulement la F_A cible et la F_i ou la FeO_2 , et la machine ajuste en permanence le débit de gaz frais et la quantité d'halogéné délivrée pour atteindre la F_A cible aussi vite que possible (moins de 3 minutes) sans la dépasser. Ces systèmes de boucle supposent la mesure permanente de la F_A et la connaissance des paramètres morphologiques du patient (taille, poids et âge) permettant aux modèles d'estimer la CRF du patient et sa consommation d'halogéné.

Une première étude clinique réalisée en chirurgie abdominale a montré que l'anesthésie à objectif de concentration alvéolaire permet d'atteindre rapidement et sans surdosage une fraction alvéolaire choisie et de la maintenir avec autant de précision qu'un anesthésiste extrêmement attentif mais avec une réduction importante de la charge de travail et de la consommation d'halogéné [9].

3. CONTRÔLE DE LA FRACTION ALVÉOLAIRE : IMPACT MÉDICO-ÉCONOMIQUE

L'anesthésie à objectif de concentration permet de faire des économies considérables d'halogéné, à condition d'autoriser le système à travailler en circuit très fermé ($DGF < 500 \text{ ml.min}^{-1}$) pour limiter tout gaspillage d'halogéné dans le gaz expiré. Ainsi la consommation de desflurane au cours de l'entretien d'une anesthésie pour chirurgie abdominale a été estimée autour de $0,07 \pm 0,04 \text{ ml.min}^{-1}$ (vs $0,20 \pm 0,07 \text{ ml.min}^{-1}$ avec une administration conventionnelle à 1 l.min^{-1} de débit de gaz frais) [9]. Ceci n'est possible en toute sécurité qu'avec une boucle asservie à la fois à la F_A de l'halogéné et à la FiO_2 , afin d'augmenter automatiquement le DGF en cas de mélange hypoxique.

Toutefois, la réduction de consommation n'apparaît qu'après une phase initiale d'une vingtaine de minutes de diffusion de l'halogéné et de saturation des tissus à échanges rapides (tissus riches en vaisseaux) [10]. Pendant cette phase, la consommation par le patient est maximum et l'anesthésie à objectif de concentration n'apporte aucune économie.

En d'autres termes, l'épargne d'halogéné apportée par l'AINOC est d'autant plus marquée que la chirurgie est longue, et entièrement annulée par la phase de distribution initiale si la chirurgie dure moins de 30 à 40 minutes.

4. GESTION DU RÉVEIL

La faible solubilité du desflurane et même du sévoflurane permet de diminuer rapidement la fraction alvéolaire d'au moins 80 % en moins de 10 minutes, même après plusieurs heures d'administration [11], ce qui permet un réveil et une extubation rapide. Mais ceci n'est vrai que si la fraction inspirée est mise à 0, ce qui nécessite obligatoirement d'ouvrir le débit de gaz frais (ou de rincer le circuit en mode AINOC).

Les délais de réveil ont été décrits comme un peu plus courts (de 1 à 8 minutes) avec le desflurane par rapport au sévoflurane dans plusieurs études, résumées dans une méta-analyse récente [12]. Malheureusement cette méta-analyse ne prend en compte ni la durée d'administration ni la gamme de concentrations délivrées ce qui aurait permis d'affiner ce résultat.

Dans cette optique l'utilisation de moniteurs de la profondeur de l'anesthésie peut permettre de raccourcir les délais de réveil de quelques minutes en maintenant la concentration à la valeur minimum nécessaire et en faisant jouer la synergie avec le morphinique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Eger EI. A brief history of the origin of minimum alveolar concentration (MAC). *Anesthesiology* 2002;96:238-9.
- [2] Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.
- [3] Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision—MAC BAR. *Anesthesiology* 1981;54:390-8.
- [4] Katoh T, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998;88:18-24.
- [5] Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology* 1999;90:398-405.
- [6] Quenet E, Weil G, Billard V. Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhalés : débit de gaz frais ou fraction délivrée ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:900-8.
- [7] Hendrickx JF, De Wolf A. Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008;159-86.
- [8] Baum JA. New and alternative delivery concepts and techniques. *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2005;19:415-28.
- [9] Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine. *Anaesthesia* 2009;64:1229-35.
- [10] Hendrickx JF, Soetens M, Van der DA, Meeuwis H, Smolders F, De Wolf AM. Uptake of desflurane and isoflurane during closed-circuit anesthesia with spontaneous and controlled mechanical ventilation. *Anesth. Analg.* 1997;84:413-8.
- [11] Eger EI, Shafer SL. Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 2005;101:688-96, table.
- [12] Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth Analg* 2010;110:570-80.