

Les Halogénés

B. Debaene

Pôle Anesthésie-Réanimations-Urgences-Samu-Smur-Médecine légale, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, BP577, 86021 Poitiers Cedex

Email : b.debaene@chu-poitiers.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les agents halogénés agissent sur le récepteur GABA_A, les canaux potassiques 2P et le récepteur NMDA (celui de la kétamine).
- Le site d'action des agents halogénés serait la boucle cortico-thalamique.
- Les agents halogénés modernes (isoflurane, sévoflurane et desflurane) ont un profil toxicologique comparable.
- Le sévoflurane est l'agent de choix pour l'anesthésie pédiatrique.
- Le gain en termes de vitesses de réveil des agents halogénés faiblement soluble dans le sang est d'autant plus marqué que l'anesthésie a été longue.
- Les agents halogénés participent faiblement à l'effet de serre.
- Le seul paramètre à prendre en compte pour piloter l'anesthésie est la fraction téléexpiratoire de l'agent halogéné.
- La concentration alvéolaire minimale n'a en pratique clinique aucun intérêt, car elle dépend de nombreux paramètres intriqués.
- La concentration téléexpiratoire de l'agent halogéné est égale à sa concentration cérébrale, à l'équilibre.
- Les stations d'anesthésie automatisées permettent de conduire l'anesthésie en ciblant la fraction téléexpiratoire de l'agent halogéné.

INTRODUCTION

Malgré l'intérêt croissant de l'anesthésie intraveineuse quelle que soit son mode d'administration, 70 pour cent des anesthésies générales réalisées en France ont utilisé, en 1996, au moins un agent inhalé, soit un nombre d'utilisations de l'ordre de 4 500 000 patients par an [1]. Cette donnée déjà ancienne, mais seule toujours disponible permet de penser que plus de 15 ans après, le nombre d'anesthésies ayant recours aux agents halogénés s'est encore accru. La dernière décennie a vu l'introduction sur le marché français de nouveaux agents anesthésiques inhalés ayant des particularités pharmacologiques originales. De plus, compte tenu du coût de ces nouveaux produits et dans un souci de réduction de la pollution des blocs opératoires, l'utilisation des circuits anesthésiques avec réinhalation s'est étendue. Tout a l'air d'avoir été écrit concernant ces agents. Cependant la littérature la plus récente a permis d'une part de préciser enfin le site d'action de ces agents à défaut d'en connaître le mode d'action exacte et de clore le débat sur leur toxicité relative d'autre part. Le développement technologique des stations d'anesthésie laisse envisager de nouveaux concepts quant à leur administration. Enfin, sans doute motivés par des préoccupations environnementales, les effets de ces agents sur le réchauffement global ont été récemment soulignés.

MODE D'ACTION DES AGENTS HALOGÉNÉS

La manière dont les agents halogénés induisent la perte de conscience s'est longtemps limitée à la théorie de Meyer-Overton. Cette théorie était fondée sur l'excellente corrélation entre la puissance des agents anesthésiques (exprimée par la concentration minimale efficace) et leur liposolubilité. En d'autres termes, plus un agent halogéné est soluble dans l'huile, plus il est puissant. La prise en compte de cette corrélation conduisait à penser que les agents halogénés étaient capables de se dissoudre dans la bicouche lipidique de la membrane cellulaire des neurones et d'en modifier leurs propriétés. Cette théorie permettait de globaliser le mécanisme d'action de tous les agents anesthésiques centraux (hypnotiques intraveineux et également gaz halogénés) ayant pourtant des structures chimiques très différentes sans identifier une cible particulière (récepteur spécifique transmembranaire ou second messager intracellulaire). Il semble aujourd'hui acquis que, comme tous les médicaments, les agents halogénés agissent sur des cibles cellulaires bien identifiées : le récepteur GABA_A, les canaux potassiques 2P et bien sûr le récepteur NMDA (celui de la kétamine) [2].

Les sites d'action des agents halogénés ont été récemment précisés [3]. Une étude réalisée chez les patients parkinsoniens ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde a démontré que la perte de conscience était due à un effet direct sur le cortex cérébral alors que l'absence de réponse motrice à une stimulation nociceptive (la laryngoscopie par exemple) était liée à un ralentissement de l'activité électrique du thalamus [3]. Ainsi la boucle cortico-thalamique, elle-même impliquée dans les processus de sommeil physiologique, serait la cible des agents anesthésiques halogénés comme d'ailleurs celle du propofol [3].

Les agents halogénés ont par ailleurs des effets médullaires qui sont en grande partie impliqués dans la suppression de la réponse motrice aux stimulations douloureuses [4], réponse qui persiste chez l'animal décérébré [5]. La définition de la MAC tient compte de cet

effet médullaire puisque la valeur de cette MAC serait multipliée par 3 ou 4 si elle n'était appliquée qu'au cerveau [6].

CHOIX RAISONNE D'UN AGENT HALOGENES

L'halothane et l'enflurane ont été progressivement abandonnés par les cliniciens en partie du fait de leurs effets hémodynamiques. L'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane sont donc aujourd'hui les trois agents halogénés utilisés sur le marché français. Ces trois agents sont sur le marché depuis maintenant plus de 10 ans même pour les derniers arrivés (sévoflurane et desflurane). Ce délai a été suffisant pour d'une part prendre de la hauteur vis-à-vis des campagnes promotionnelles des différents laboratoires et du développement de médicaments génériques et d'autre part accumuler une quantité impressionnante de données scientifiques. Il est donc possible de rediscuter, loin des querelles de clocher et des conflits d'intérêts, la place de chacun de ces produits dans notre pratique quotidienne.

Quels sont les critères permettant un choix raisonné ? La réponse à cette question n'est pas univoque et peut être abordée selon plusieurs angles : la toxicologie, la sélection de populations particulières (enfant par exemple), la réduction de la morbidité périopératoire, la vitesse de réveil (donnée importante lorsque que l'on sait le développement rapide des pratiques ambulatoires). Les techniques d'administration (anesthésie conventionnelle ou à objectif de concentration), l'utilisation de bas débit de gaz frais et enfin le coût de ces produits peuvent également être intégrés dans les critères de choix.

CRITERES TOXICOLOGIQUES

Alors que l'isoflurane a été considéré lors de son lancement comme l'agent halogéné le moins toxique, la toxicologie du sévoflurane et du desflurane a occupé la première place d'un débat houleux entretenu à foison par les deux laboratoires concurrents (Baxter pour le desflurane et Abbott pour le sévoflurane). Sans rentrer dans les détails d'une littérature recouvrant plus d'une dizaine d'années, il était reproché au sévoflurane de se décomposer, en passant au travers du canister contenant de la chaux sodée, en un produit dénommé composé A, ayant démontré des propriétés néphrotoxiques chez le rat. Quant au desflurane, l'utilisation de ce produit dans un circuit filtre est susceptible de produire du monoxyde de carbone dont la toxicité n'est plus à démontrer. Ces deux phénomènes toxiques ont conduit d'une part au retrait du marché de la chaux barytée (ne concernant en fait que le marché nord-américain) et la mise au point d'absorbent de CO₂ dépourvu de bases fortes (soude et potasse) dont l'intérêt principal est d'éviter la production de composé A et de monoxyde de carbone. Ainsi on peut considérer que ces deux agents (sévoflurane et desflurane) ont un profil toxicologique aussi favorable que celui de l'isoflurane. Cependant, il existe des règles de bonnes pratiques (**tableau 1**) qu'il ne faudrait pas omettre en pensant que les agents halogénés sont particulièrement 'sûrs'. Le même raisonnement s'applique d'ailleurs au propofol vis-à-vis du risque de prolifération bactérienne. En conclusion et très schématiquement en dehors de rares

cas très particuliers, la toxicologie ne peut être retenue en soi comme un élément orientant vers un agent halogéné par rapport à un autre.

Tableau 1.- Règles de bonnes pratiques de l'utilisation des agents halogénés en circuit filtre.

➤	Remplacer l'absorbeur desséché
➤	Vérifier l'intégrité du conditionnement de la chaux lors du renouvellement
➤	Eviter tout écoulement de gaz à travers le circuit hors anesthésie
➤	Mettre l'évaporateur hors fonction entre deux utilisations
➤	Vérifier périodiquement la température du canister
➤	Surveiller la corrélation entre le pourcentage affiché sur l'évaporateur et la concentration inspirée de l'agent halogéné

ANESTHÉSIE PÉDIATRIQUE

Le caractère non âpre d'un agent halogéné est la principale qualité d'un agent halogéné destiné à l'anesthésie pédiatrique. Cette qualité permet une induction inhalatoire douce sans complication telle que la toux ou le laryngospasme. L'halothane a été pendant des décennies l'agent de choix. Malheureusement ce produit présentait des effets cardiovasculaires défavorables dominés par un inotropisme négatif marqué. Le sévoflurane, aussi bien toléré par les voies aériennes supérieures que l'halothane, a un profil hémodynamique favorable puisque dénué d'effet inotrope négatif [7]. C'est donc fort logiquement que le sévoflurane a remplacé l'halothane et qu'il n'est aujourd'hui nullement question de revenir en arrière.

RÉDUCTION DE LA MORBI/MORTALITÉ PÉRIOPÉRATOIRE

Cette thématique a été ouverte dans les années 1990 au décours d'études expérimentales ayant mis en évidence un effet cardio-protecteur des agents halogénés (encore appelé effet de préconditionnement). La plupart des études expérimentales a en effet montré, au cours de protocoles très stricts quant à la réalisation de l'ischémie myocardique en termes de durée et d'importance, que l'administration d'agents halogénés ayant débuté avant l'ischémie et maintenue après la levée de l'occlusion coronaire, avait réduit significativement la surface de la zone myocardique infarctée par rapport à un placebo [8,9]. Chez l'homme, pour des raisons éthiques évidentes, les effets de préconditionnement des agents halogénés sont beaucoup plus difficiles à mettre en évidence. Une méta-analyse récente n'ayant inclus que les 22 études utilisant les agents halogénés les plus récents (sévoflurane et desflurane) a conclu à une réduction de la mortalité (Odds ratio = 0,5 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,14 – 0,90) et de l'ischémie myocardique postopératoire (Odds ratio = 0,53 ; IC 0,32 – 0,86) par rapport à une anesthésie intraveineuse stricte [10]. Toutes ces études concernaient des patients cardiaques opérés d'une chirurgie cardiaque. Par contre, chez les patients cardiaques opérés d'une chirurgie non cardiaque, aucune donnée n'est actuellement disponible pour confirmer cet effet de préconditionnement. De plus il est actuellement impossible de savoir si entre le desflurane et le sévoflurane, l'un aurait un effet de préconditionnement supérieur à l'autre.

DELAI DE REVEIL

Finalement, s'il existe un critère de choix entre les différents halogénés, c'est peut-être la vitesse de réveil qui fera la différence. Pour que cet argument soit recevable, la stratégie thérapeutique préopératoire doit être clairement affichée : un réveil rapide est-il nécessaire ou souhaitable ou bien l'état de santé du patient et/ou l'intervention chirurgicale imposent-ils un réveil long et progressif. Une fois les besoins définis, l'analyse de la littérature ne peut être constructive que si la durée de l'anesthésie est connue. En effet les différences attendues entre les agents halogénés en termes de délais de réveil seront d'autant plus importantes que la durée d'anesthésie aura été longue. Cette affirmation est la conséquence directe des propriétés pharmacocinétiques de ces médicaments : plus le coefficient de solubilité dans le sang est faible, moins la quantité de médicaments captée dans l'organisme en fonction du temps est importante et plus la vitesse de réveil est rapide [11]. Ainsi en comparant deux groupes de patients anesthésiés par du desflurane ou de l'isoflurane pour une durée de chirurgie supérieure à 5 heures, le délai de réveil précoce (ouverture des yeux à la demande) et tardif (possibilité de donner son nom) était significativement plus rapide lorsque l'anesthésie avait été entretenue par le desflurane. De plus, les critères de sortie de la SSPI étaient plus rapidement obtenus chez les patients ayant été anesthésiés par le desflurane [12].

Qu'en est-il lorsque l'on compare les délais de réveil des trois agents halogénés dans le contexte de la chirurgie ambulatoire ? Une méta-analyse récente permet d'y voir plus clair, ses résultats principaux sont reproduits dans le **tableau 2** [13].

Tableau 2.- Délai de réveil comparé entre les trois agents halogénés ; isoflurane (I), sévoflurane (S) et desflurane (D). Les résultats sont exprimés en moyenne des différences avec l'intervalle de confiance à 95 %. * $p < 0,05$. Les différences sont présentées en faveur des agents indiqués entre crochets lorsque celles-ci sont significatives. (d'après Gupta et al. [13]).

Délai de réveil (min)	Iso vs Des	Iso vs Sevo	Sévo vs Des
Ouvrir les yeux		2,4 (1,8 – 2,9)* [S]	1,4 (-01 -2,9)
Répondre aux ordres	4,6 (1,1 – 8,2)* [D]	2,4 (1,8 – 2,9)* [S]	2,7 (1,2 – 4,1)* [D]
Remise à la rue	6,4 (-8,7 – 21,5)	5,1 (2,8 – 7,4)* [S]	2,0 (-16 – 12)
Sortie de l'hôpital		25 (0,4 – 50)* [S]	2,1 (-18 – 13)

- Isoflurane versus desflurane

Quatre études regroupant 277 patients se sont intéressées à cette comparaison. Une différence statistiquement significative n'a été trouvée que pour le stade précoce du réveil (ouverture des yeux et réponse aux ordres simples), la phase plus tardive du réveil survenant avec un délai comparable. La différence moyenne entre le desflurane et l'isoflurane restait modeste, de l'ordre de 4-5 minutes, toujours en faveur du desflurane.

- Isoflurane versus sévoflurane

Six études comprenant au total 634 patients ont été recensées. Une différence significative a été trouvée concernant le délai d'ouverture des yeux, la réponse aux ordres simples, l'obtention des critères de remise à la rue et enfin la sortie de l'hôpital. Les différences moyennes entre les deux agents étaient toujours faibles, mais en faveur du sévoflurane.

- Sévoflurane versus desflurane

Six études totalisant 246 patients ont été analysées. Les délais de réveil (ouverture des yeux, réponse aux ordres simples) étaient significativement plus courts chez les patients ayant reçu du desflurane. Cependant, la moyenne des différences était faible. Par contre, les délais de réveil plus tardifs étaient comparables entre les deux agents halogénés.

EFFETS DES AGENTS HALOGÉNÉS SUR L'ENVIRONNEMENT

La question est de savoir si les agents anesthésiques halogénés ont un effet significatif sur le réchauffement global. D'un point de vue politique, les Grenelles de l'environnement n'ont pas abordé ce sujet. Lorsque que l'on fait une recherche « pubmed », des milliers d'articles scientifiques ont été publiés dans le domaine industriel et agricole et presque rien concernant l'anesthésie. Cette constatation peut trouver deux explications principales : soit la relation entre effet de serre et agents anesthésiques est inexistante, soit cette relation n'a été que peu investiguée. L'analyse de la littérature médicale et en particulier anesthésique retrouve quand même quelques données, pas toujours récentes, permettant de se faire une opinion ou au moins d'ouvrir le débat.

La destruction des couches les plus basses de l'atmosphère (troposphère et stratosphère) est liée à la production de composés chlorofluorocarbonés (CFC) et de composés halogénés. La quantité de CFC libérée dans l'atmosphère, en lien avec une activité médicale, atteint 10 à 12 x 10³ tonnes par an soit 1 % de la quantité totale de CFC libérée avant les accords de Montréal [14] qui ont tenté de réduire leurs utilisations. On estime que la quantité d'agents halogénés libérés dans l'atmosphère chaque année est de l'ordre de 10⁴ tonnes, mais n'a pas fait l'objet de mesure de restriction. Les effets de ces composés peuvent se séparer en deux catégories : d'une part la destruction de la couche d'ozone dont l'importance est proportionnelle à la durée de vie de ces agents dans la stratosphère et d'autre part l'effet sur le réchauffement global dépendant de la durée de vie de ces agents dans la troposphère (**tableau 3**) [15]. Ces résultats confirment ceux retrouvés 10 ans plus tôt avec une méthodologie différente [16]. Il ressort de ces résultats que les agents halogénés sont globalement moins délétères que les CFC et leur contribution relative ne représente que 0,03 % du réchauffement climatique. Cependant, même si cette participation reste modeste, elle pourrait s'accroître dans les années futures du simple fait de l'application des accords de Montréal sur la restriction de l'utilisation des CFC. Il faut également noter que le sévoflurane serait le moins toxique de tous ces agents [17]. Les agents halogénés sont finalement peu contributifs au réchauffement global [18] et ce n'est pas sur cet argumentaire écologique que l'on va les remplacer par une anesthésie intraveineuse exclusive.

Tableau 3.- Durée de présence dans l'atmosphère (τ), quantité relative entrant dans l'atmosphère par rapport au CFC, potentiel de destruction de la couche d'ozone (PDO) et participation relative à l'effet de serre (PES) pour les composés chlorofluorocarbonés (CFC-11, CFC-12) et les 5 agents anesthésiques halogénés commercialisés [15].

Composé	τ (année)	Quantité relative (%)	PDO	PES
CFC-11	50	100	1,00	0,33
CFC-12	102	100	1,55	1,00
Halothane	6,6	13,2	1,56	0,02
Enflurane	8,2	16,2	0,04	0,08
Isoflurane	5,9	14,6	0,03	0,05
Desflurane	21,4	21,4	0,00	0,14
Sévoflurane	4,0	12,6	0,00	0,02

MODES D'ADMINISTRATION

L'administration des halogénés est le plus souvent encore réalisée au moyen d'un évaporateur conventionnel affichant le pourcentage de vapeur souhaité dans le gaz frais inspiré. Le développement technologique rapide des stations d'anesthésie autorise aujourd'hui un mode d'administration assistée se rapprochant dans son interface client de ce que l'on connaît depuis plus de 15 ans pour l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) ; on parle alors d'AINOC (pour Anesthésie INhalatoire à Objectif de Concentration).

Quel que soit le type de la station d'anesthésie, le seul paramètre pertinent permettant le pilotage de l'anesthésie est la fraction téléexpiratoire de l'agent halogéné. En effet, ni la fraction affichée sur l'évaporateur, ni la concentration inspirée ne peuvent être considérées comme des paramètres de première importance, car elles dépendent toutes les deux du débit de gaz frais. Il est important de comprendre que cette concentration téléexpiratoire est égale à la concentration cérébrale de l'agent halogéné, à l'équilibre. Enfin la concentration alvéolaire minimale (la CAM ou la MAC des anglo-saxons), parfois affichée sur certains respirateurs est un paramètre inutilisable en clinique, car cette concentration dépend de l'âge des patients (rarement pris en compte par le logiciel du respirateur), de la température centrale, de la concentration concomitante en protoxyde d'azote (le plus souvent pris en compte par le logiciel) et enfin et surtout de la concentration plasmatique de l'agent morphinomimétique administré dans le cadre d'une anesthésie dite balancée [19]. Cette interaction pharmacologique existe quel que soit l'agent halogéné et quel que soit l'agent morphinomimétique. Plus la concentration plasmatique de l'agent morphinomimétique est élevée, plus la concentration téléexpiratoire de l'agent halogéné nécessaire pour un obtenir un niveau d'anesthésie choisi est réduit. Cette relation est également vraie dans l'autre sens c'est-à-dire qu'avec une concentration élevée en vapeur anesthésique, les besoins en morphinomimétiques sont réduits.

ADMINISTRATION SANS OBJECTIF DE CONCENTRATION

Deux paramètres sont à la disposition du médecin pour ajuster la quantité d'halogéné délivrée au patient : le débit de gaz frais et la concentration affichée sur l'évaporateur. Schématiquement, pour approfondir l'anesthésie, c'est-à-dire augmenter la concentration téléexpiratoire de l'halogéné, 3 options sont possibles : 1) augmenter la concentration affichée sur l'évaporateur (sans toucher au débit de gaz frais) ; 2) augmenter le débit de gaz frais (sans toucher à la concentration affichée sur l'évaporateur) ; 3) augmenter le débit de gaz frais et la concentration affichée sur l'évaporateur. La question qui se pose est donc : quelle est de ces trois options celle qui permet d'approfondir l'anesthésie le plus vite possible au coût le plus faible (c'est-à-dire avec la consommation de liquide anesthésique le plus petit) ? La réponse a été apportée récemment par une équipe française [17]. L'objectif de cette étude était d'obtenir le plus rapidement possible une concentration téléexpiratoire en halogénés égale à 1 CAM à partir de deux schémas d'administration : débit de gaz frais à 10 l/min avec une fraction affichée sur l'évaporateur égale à 1 CAM + 20 % ; débit de gaz frais à 1 l/min avec une fraction affichée égale à la capacité maximale de l'évaporateur. Les résultats plaident pour la deuxième stratégie puisque la fraction téléexpiratoire ciblée a été atteinte chez tous les patients étudiés (10 pour chaque halogéné : isoflurane, sévoflurane et desflurane) en $2,1 \pm 0,9$ min (moyenne \pm DS), alors que celle-ci n'a été atteinte que chez 9 des 30 patients ayant bénéficié de la première stratégie. De plus avec le débit de gaz frais le plus bas, la consommation d'halogénés était quatre fois plus faible par rapport au débit de gaz frais le plus élevé. En d'autres termes et sur un plan pratique, dès l'introduction de l'agent halogéné, on fixe le débit de gaz frais à 1 l/min, voire moins, et on ouvre l'évaporateur à son maximum. Il est important de garder à l'esprit que dès que la concentration téléexpiratoire attendue est atteinte, il est urgent de réduire la concentration affichée sur l'évaporateur pour éviter tout risque de surdosage. De même, si au cours de l'anesthésie une augmentation de la concentration téléexpiratoire est requise, il n'est pas nécessaire de toucher au débit de gaz frais, il suffit d'ajuster la concentration téléexpiratoire en jouant simplement sur la fraction affichée sur l'évaporateur.

La fraction téléexpiratoire de l'agent halogéné peut être réduite pour alléger l'anesthésie ou réveiller le patient. Ici encore deux paramètres contrôlables par le médecin sont disponibles ; le débit de gaz frais et la concentration affichée sur l'évaporateur. Il est donc possible de réduire la concentration affichée sans faire varier le débit de gaz frais, d'augmenter le débit de gaz frais sans modifier la concentration affichée ou encore ouvrir le circuit en augmentant de débit de gaz frais associé à la fermeture de l'évaporateur. Le choix dépend de la vitesse avec laquelle on souhaite diminuer la fraction téléexpiratoire. Si la chute de la fraction téléexpiratoire doit être rapide, alors l'ouverture du circuit avec un débit de gaz frais à 10 L/min est la solution la plus adaptée. Par contre si on souhaite une décroissance plus lente, il est possible de garder un bas débit de gaz frais en fermant l'évaporateur.

ADMINISTRATION AVEC OBJECTIF DE CONCENTRATION

Trois stations d'anesthésie permettant ce mode d'administration ont été mises sur le marché. Il s'agit du respirateur Zeus™ des laboratoires Dräger-Medical, du Félix AINOC™ d'Air Liquide Santé et de l'Aisys™ de Datex-GE. La technologie de ces machines est différente : la première utilise une turbine (adaptée du respirateur Physioflex), les 2 autres un respirateur conventionnel. Dans le premier cas, l'agent halogéné est administré dans le circuit au travers d'un injecteur. Les 2 autres dispositifs utilisent les évaporateurs conventionnels. Le Felix comporte en fait deux mélangeurs 3 gaz mis parallèles dont l'un est connecté à l'évaporateur et pas l'autre. Dans tous les cas, l'utilisateur affiche la fraction téléexpiratoire souhaitée en agent halogéné ainsi qu'en oxygène (avec ou sans protoxyde d'azote). Grâce à un système électronique, la station ajuste automatiquement le débit de gaz frais et la fraction délivrée de l'agent halogéné afin d'obtenir le plus rapidement possible la cible (la fraction téléexpiratoire) choisie que ce soit lors d'une augmentation ou d'une diminution. Une seule étude expérimentale a porté sur les performances du respirateur Zeus [21]. Par rapport à un respirateur conventionnel, cette nouvelle machine a permis d'obtenir une cible choisie plus rapidement avec une économie en termes d'agents anesthésiques. Deux études cliniques ont comparé l'AINOC avec un ajustement manuel du débit de gaz frais et de la fraction délivrée [22,23]. La première étude n'a pas réussi à montrer que l'AINOC améliorerait la qualité de l'anesthésie par rapport à une anesthésie optimisée manuellement sur le BIS et la pression artérielle. Mais l'ajustement manuel nécessitait une vigilance extrême (15 ajustements des réglages par heure en moyenne !) alors que l'AINOC permettait de maintenir cette qualité d'anesthésie avec une réduction nette de la charge de travail [22]. Sur le plan pharmacoéconomique, aucune diminution de la consommation d'halogéné associée à l'administration en AINOC n'a été observée [23]. Cependant la période d'observation était limitée aux 40 premières minutes d'anesthésie. Or l'AINOC induit plutôt une augmentation de consommation pendant la phase initiale de distribution (wash-in phase), avant de diminuer cette consommation de pratiquement 2/3 grâce à un circuit très fermé. En d'autres termes, l'AINOC générant des économies d'autant plus importantes que l'anesthésie a été longue, ce mode d'administration pourrait trouver une place pour les chirurgies de longues durées. Sur un plan pragmatique, ces machines permettent de piloter l'anesthésie en se focalisant sur la fraction téléexpiratoire (qui est le seul élément important à prendre en compte), sans s'intéresser au débit de gaz frais ni à la fraction affichée. Ainsi, ce mode particulier est donc proche de celui développé par l'AIVOC à une différence près. Avec l'AIVOC la cible plasmatique ou cérébrale est choisie, mais non contrôlée, car on ne peut mesurer en routine la concentration finalement obtenue alors qu'avec l'AINOC, l'analyse continue de la fraction téléexpiratoire renseigne en permanence sur la concentration cérébrale obtenue.

REFERENCES

- [1] Laxenaire MC, Auroy Y, Péquignot F, Jouglà E, Lienhart A. Organisation et techniques de l'anesthésie. Ann Fr Anesth Réanim 1998 ;17 : 1317-23.
- [2] Franks NP. General anesthesia : from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. Nat Rev Neurosci 2008; 9 : 370-86.

- [3] Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM, Peragut JC, Gouin FM. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 107 : 202-12.
- [4] Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, Homanics GE, Kendig J, Orser B, Raines DE, Trudell J, Vissel B, Eger EI. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimal alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003, 97 : 718-40.
- [5] Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats; *Anesthesiology* 1994, 80 : 606-10.
- [6] Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993, 1244-9.
- [7] Wodey E, Pladys P, Copin C, Lucas MM, Carre P, Lelong B, Azis O, Ecoffey C. Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants : an echocardiographic study. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 795-800
- [8] Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obaml DH, Thamer V. Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 905-12
- [9] Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrock DA, Warltier DC. Sevoflurane reduces myocardial infarction size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1437-46
- [10] Landoni G, Biondi-Zoccai GCL, Zangrillo A, Elena B, D'Aviola S, Maechetti C. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007 ; 21 : 502-11
- [11] Debaene B. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques inhalés. *Conférences d'actualisation de la SFAR 2002*, pp 113
- [12] Beaussier M, Deriaz H, Abdelahim Z, Aissa F, Lienhart A. Comparative effects of desflurane and isoflurane on recovery after long-lasting anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998 ; 45 : 429-34
- [13] Gupta A, Strierer T, Zuckerman R, Sakima N, parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 632-41
- [14] United Nations Environment Programme (UNEP). Report of the eighth meeting of the parties to the Montreal Protocole on substances that deplete the ozone layer, Costa Rica, 1996.
- [15] Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Roth EP, Mors V, Zellner R. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 66-73.
- [16] Brown AC, Canosa-Mas CE, Parr AD, Pierce JM, Wayne RP. Tropospheric lifetimes of halogenated anaesthetics. *Nature* 1989 ; 341 : 635-7.
- [17] Hobbhahn J, Wiesner G, Taeger K. Occupational exposure and environmental pollution: the role of inhalation anesthetics with special consideration of sevoflurane. *Anaesthetist* 1998 ; 47 : S77-S86.
- [18] Ishizawa Y. General anesthetic gases and the global environment. *Anesth Analg* 2011 ; 112 : 213-7

- [19] Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 18-24.
- [20] Quénet E, Weil G, Billard V. Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhalés : débit de gaz frais ou fraction délivrée ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2008 ; 27 : 900-8.
- [21] Struys MMRF, Kalmar AF, De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, Buschke W. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Br J Anaesth* 2005 ; 94 : 306-17.
- [22] Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmacoeconomical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus anaesthesia machine. *Anaesthesia* 2009, 64 : 1229-35.
- [23] De Cooman S, De Mey N, Dewulf BBC, Carette R, Deloof T, Sosnowski M, De Wolf AM, Hendrickx JFA. Desflurane consumption during automated closed-circuit delivery is higher than when a conventional anesthesia machine is used with a simple vaporizer-O₂-N₂O fresh gas flow sequence. *BMC Anesthesiology* 2008, 8: 4.

