

# UTILISATION DES HALOGÉNÉS EN RÉANIMATION

**Jean-Etienne Bazin, Sébastien Perbet, Jean-Michel Constantin**  
Service d'Anesthésie Réanimation - CHU Estaing, 1 place Lucie Aubrac,  
63003 Clermont-Ferrand Cedex

## INTRODUCTION

La sédation fait partie intégrante de la thérapeutique des patients en unité de réanimation et la quasi-totalité des patients admis dans ces services, reçoit à un moment ou un autre de l'hospitalisation, une sédation qui peut être courte ou prolongée sur plusieurs jours. La sédation permet de diminuer la réaction au stress et l'anxiété, d'augmenter le confort et d'améliorer la tolérance à la ventilation mécanique, aux gestes invasifs et facilite les soins de nursing. De plus l'amnésie que procure la sédation permet de réduire les désordres psychologiques post-réanimation [1].

L'agent sédatif idéal doit agir rapidement, assurer une sédation efficace, ne pas s'accumuler dans l'organisme et permettre un retour rapide à la conscience lorsque son administration est arrêtée, être facilement administrable, avoir peu d'effets secondaires, ne pas avoir d'interaction médicamenteuse, tout en ayant un coût non prohibitif [2]. A l'heure actuelle, les médicaments les plus utilisés pour la sédation en réanimation sont des agents intraveineux. Ces agents sont souvent des hypnotiques associés à des morphiniques, midazolam ou propofol, sufentanil ou rémifentanil. Ces produits ne sont pas nécessairement dénués d'effets secondaires comme le syndrome métabolique observé avec le propofol [3], les effets respiratoires ou intestinaux des opiacés. Il reste donc une place pour trouver un agent de sédation idéal en réanimation. Les agents anesthésiques halogénés, très largement utilisés pour maintenir l'hypnose au cours de l'anesthésie, ont parfois été proposés, notamment dans certaines indications spécifiques comme le bronchospasme réfractaire de l'asthme aigu grave, en réanimation [4]. Cependant leur mode d'administration nécessitant un évaporateur et si possible un circuit fermé pour limiter le coût et la pollution, en a largement réduit la possibilité d'utilisation en réanimation.

## **1. UTILISATION DES ANESTHÉSIIQUES PAR INHALATION POUR LA SÉDATION**

Un des avantages majeurs de l'utilisation de ces agents pour la sédation est qu'ils ne sont quasiment pas métabolisés et sont éliminés par voie respiratoire. Cette absence de métabolisme conduit à un effet extrêmement reproductible de ces agents et à un contrôle très précis du niveau de sédation. De plus le réveil est rapide et prédictif. Plus récemment il a été montré que les agents anesthésiques inhalatoires avaient des effets cardio-protecteurs associés non seulement à une amélioration de la fonction myocardique en période postopératoire de chirurgie cardiaque, mais aussi en réduisant la durée de séjour en soins intensifs [5]. Aux concentrations habituellement utilisées pour la sédation, ces produits assurent de bonnes conditions de ventilation et une stabilité hémodynamique. Ils se rapprochent donc de l'agent sédatif idéal en réanimation [6]. Le premier essai randomisé contrôlé comparant une sédation par isoflurane à une sédation par midazolam en soins intensifs, a été réalisé en 1989 [7]. Plus récemment, il a été montré que l'utilisation du desflurane par rapport au propofol pour la sédation postopératoire en unité de soins intensifs était meilleure avec un réveil plus rapide et plus prédictif [8]. D'autres études ont comparé l'isoflurane [9, 10] ou le sévoflurane [11, 12] à des agents intraveineux et ont montré le bénéfice à utiliser ces agents même pour des durées de sédation prolongées [10].

Meiser et al ont comparé des sédations (niveau 2, Index bispectral à 60) chez 60 patients après chirurgie majeure soit par desflurane soit par propofol [8]. La durée de sédation et de ventilation était en moyenne de 10,6 heures et les auteurs ont comparé le temps nécessaire pour récupérer un index bispectral supérieur à 75, le temps d'extubation et la récupération des fonctions intellectuelles satisfaisantes par les patients. Le temps de réveil est plus rapide après sédation par desflurane, ainsi que le temps de première réponse, d'ouverture des yeux, de réponse aux ordres simples et d'extubation. Aucun effet secondaire particulier n'a été observé chez ces patients et le coût de la sédation par desflurane est nettement inférieur (moitié moins) que par propofol. Les auteurs concluent que les temps de réveil sont plus courts et surtout plus prédictibles après sédation par desflurane par rapport au propofol. Mais une fois de plus, les temps de sédation sont relativement courts (11 heures).

## **2. QUELS SONT LES FREINS À L'UTILISATION DES VAPEURS HALOGÉNÉES EN RÉANIMATION**

Plusieurs raisons peuvent expliquer la faible utilisation d'agents halogénés pour la sédation en réanimation. Tout d'abord, les ventilateurs de réanimation ne sont pas équipés de système de vaporisation des vapeurs halogénés. A l'inverse, les ventilateurs d'anesthésie ne possédaient pas jusqu'à maintenant toutes les performances ventilatoires de ceux de réanimation.

L'aspect consommation et pollution est loin d'être négligeable, et la non recirculation des gaz expirés dans les machines de réanimation ainsi que l'absence de système antipollution a probablement largement contribué à cette réticence à l'utilisation des halogénés en réanimation d'autant que les chambres de réanimation sont petites et ne bénéficient pas du même taux de renouvellement d'air qu'une salle d'interventions chirurgicales.

Enfin d'une manière générale, le personnel médical et surtout paramédical des services de réanimation, est peu familiarisé à l'utilisation des anesthésiques volatiles.

### 3. LE FILTRE ANACONDA®

Le dispositif AnaConDa® (Anaesthetic Conserving Device, Sedana Medical) peut être utilisé pour l'administration d'agents inhalatoires comme l'isoflurane ou le sévoflurane avec un ventilateur standard de réanimation [13]. L'AnaConDa® est un filtre échangeur de chaleur et d'humidité modifié, qui inclut un filtre anti-bactérien et une fine couche de charbon activé. L'anesthésique volatil est administré sous forme liquide par un pousse-seringue électrique et vaporisé à travers un petit tube poreux (buse) qui permet de diffuser la vapeur anesthésique sur une large surface. La vapeur est immédiatement introduite dans l'AnaConDa® par le flux de gaz inspiratoire qui sert de vecteur vers le poumon. La couche de charbon activé absorbe une partie de la vapeur anesthésique à l'expiration, celle-ci est désorbée en grande partie (80 %) à l'inspiration suivante. On dispose donc ainsi d'un évaporateur pouvant fonctionner sur un respirateur de réanimation standard, évitant les fuites de vapeur et fonctionnant comme un circuit fermé. On considère que la consommation en vapeur halogénée est identique à celle obtenue dans un circuit fermé avec un débit de gaz frais de l'ordre de 1,5 l par minute [14]. Des abaques basés sur des modèles pharmacocinétiques permettent de prédire de façon satisfaisante la concentration plasmatique d'halogéné (isoflurane ou sévoflurane) [15]. Nous avons réalisé une étude pharmacocinétique du sévoflurane lors d'une administration de 48 h par filtre AnaConDa®, les taux plasmatiques sont remarquablement stables durant toute la période d'administration et la décroissance à l'arrêt de l'administration est extrêmement rapide [16].

Ce dispositif a été utilisé pour la sédation de 20 patients de réanimation de 39 à 80 ans avec de l'isoflurane et comparé à une sédation par midazolam [17]. Le temps séparant l'arrêt de la sédation et l'extubation est en moyenne de 10 minutes avec l'isoflurane et de 252 min avec le midazolam. Aucun effet secondaire hémodynamique, rénal ou hépatique n'a été retrouvé pour des périodes de sédation allant de 12 à 96 h. Une sédation par sévoflurane a été comparée à une sédation par propofol en cross-over chez 17 patients et les auteurs rapportent plus de manipulations et de temps passé pour ajuster la sédation à un objectif (score de Ramsay supérieur ou égal à 4), mais les périodes de sédation sont de 2 heures [18].

Du fait de ses propriétés physico-chimiques, le sévoflurane paraît l'agent de choix ayant des propriétés pharmacocinétiques les plus adaptées à une induction et à un réveil rapide, sans accumulation après plusieurs heures d'administration. Cependant, le problème de l'accumulation de métabolites toxiques notamment des ions fluorures reste à documenter au-delà d'une ou deux dizaines d'heures. Bito et Ikeda ont montré que lors de l'administration prolongée (de 10 à 16 heures) de sévoflurane, il existait une augmentation des ions fluor inorganiques au niveau plasmatique de façon proportionnelle à la dose et à la durée d'administration [19]. Dans cette étude aucune insuffisance rénale n'a été observée. On sait que la production d'ions fluor à partir du sévoflurane survient au niveau hépatique et que très probablement ces ions ont le temps de se stabiliser avant d'arriver aux reins. Ils ne sont ainsi donc plus toxiques. Néanmoins des études sur de plus longues durées d'administration de sévoflurane sont nécessaires pour affirmer

cette absence d'effet sur la fonction rénale de la production d'ions fluor. Cette augmentation des ions fluors sans détérioration de la fonction rénale a été retrouvée plus récemment chez 64 patients bénéficiant d'une sédation postopératoire pouvant aller jusqu'à 24 h [20] et chez 10 patients de réanimation après une administration de sévoflurane de 48 h [21]. Des études plus approfondies sur la tolérance rénale et hépatique lors d'administration de longue durée, doivent encore être réalisées. Le dosage de fluors inorganiques après sédation prolongée par isoflurane pour des durées supérieures à 7 jours, a été réalisé chez 5 patients. Les concentrations ont été comprises entre 12 mmol.l<sup>-1</sup> et 29 mmol.l<sup>-1</sup>, bien inférieures aux 50 mmol.l<sup>-1</sup> reconnus comme pouvant avoir une toxicité rénale [22]. Des sédations thérapeutiques par AnaConDa® (traitement d'état de mal épileptique) avec de l'isoflurane ont été utilisées en pédiatrie chez des enfants pesant de 20 à 40 kg [23]. Sur un plan pratique, la vitesse du pousse-seringue est réglée selon des abaques tenant compte de la ventilation/minute des patients. L'administration d'halogénés peut aussi être réalisée lors de la ventilation non invasive, au cours d'un asthme aigu grave par exemple [24].

L'administration d'agents halogénés en réanimation nécessite le monitoring systématique de la concentration inspirée et expirée d'halogénés. Dans l'avenir on peut imaginer que des boucles d'auto régulation entre fraction expirée, halogénés et vitesse du pousse-seringue, seront utilisables. Les capacités de rétention de la vapeur halogénée par le filtre sont fonction de la concentration, de la fréquence respiratoire et du volume courant [25]. La fuite même modérée d'une partie de vapeur anesthésique nécessite la mise en place d'un filtre absorbant de charbon activé à la sortie des gaz du respirateur. Lors d'administrations de 12 à 96 h d'isoflurane, la consommation moyenne est de 2,1 ± 1 ml.h<sup>-1</sup>. La pollution moyenne retrouvée dans les chambres est de 0,1 ± 0,2 ppm [26].

## **CONCLUSION**

Il semble que les hypnotiques halogénés puissent prendre une place non négligeable dans la sédation des patients en réanimation, essentiellement pour la prédictibilité de leur niveau de sédation et la rapidité du réveil, pour leurs effets propres (cardio-protection, débit sanguin hépatique, maintien d'une ventilation, broncho dilatation...). Cependant des études plus approfondies sur la tolérance et les risques éventuels de toxicité lors d'administrations au long cours (supérieures à 24 heures) de ces produits chez des patients de réanimation s'imposent avant d'en généraliser l'emploi. La mise sur le marché d'un dispositif tel que l'Ana-ConDa® peut faciliter l'utilisation des anesthésiques halogénés en réanimation, qui jusqu'alors se heurtait à des problèmes pratiques d'administration sur les ventilateurs de soins intensifs mais ceci doit aussi s'accompagner d'une évolution « culturelle » des personnels de réanimation.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Jones C et al. Memory, delusions, and the development of acute post-traumatic stress disorder-related symptoms after intensive care. *Crit. Care Med*, 2001;29: 73-80.
- [2] Ostermann M. et al. - Sedation in the intensive care unit. *JAMA*, 2000;283:1451-9.
- [3] Kang TM - Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann. Pharmacother*, 2002;36:1453-6.
- [4] Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A - Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest*, 1990;97:698-701.

- [5] De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE - Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2004;101:9-20.
- [6] Kong KL, Bion JF - Sedating patients undergoing mechanical ventilation in the intensive care unit. Winds of change? *Br. J. Anaesth.*, 2003;90:267-9.
- [7] Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C - Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *BMJ*, 1989;298:1277-80.
- [8] Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hugler P, Laubenthal H. - Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *Br. J. Anaesth*, 2003;90:273-80.
- [9] Millane TA, Bennett E.D., Grounds R.M. - Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia*, 1992;47:768-74.
- [10] Spencer EM, Willatts S. - Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intens Care Med*, 1992;18(7):415-21.
- [11] Halpenny D - Sevoflurane sedation. *Can J Anaesth*, 2000;47:193-4.
- [12] Ibrahim AE, Ghoneim M, Kharasch ED, Epstein RH, Groudine SB, Ebert TJ, Binstock WB, Philip BK, Sevoflurane Sedation Study Group - Speed of recovery and side-effect profile of sevoflurane sedation compared with midazolam. *Anesthesiology*, 2001;94:87-94.
- [13] Enlund M. et al. - A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia*, 2001;56:429-432.
- [14] Tempia A., Olivei MC, Calza E, Lambert H, Scotti L, Orlando E, Livigni S, Guglielmotti E - The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth. Analg*, 2003;96:1056-61.
- [15] Belda JF, Soro M, Badenes R, Meiser A, Garcia ML, Aguilar G, Marti F. The predictive performance of a pharmacokinetic model for manually adjusted infusion of liquid sevoflurane for use with the anesthetic-conserving device (AnaConDa): A clinical Study. *Anesth Analg* 2008;106:1207-14.
- [16] Ponrouch M, Bourdeau D, Montagner A, Constantin JM, Sautou-Miranda V, Cayot-Constantin S, Chopineau J, Bazin JE. Administration prolongée de sevoflurane en réanimation : étude pharmacocinétique. *Ann Fr Anesth Rea*, R- 560;2007.
- [17] Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2004;32:2241-6.
- [18] Migliari M, Bellani G, Rona R, Isgro S, Vergnano B, Mauri Tommaso, Patroniti N, Pesenti A, Foti G. Short-term evaluation of sedation with sevoflurane administered by the anesthetic conserving device in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1240-6.
- [19] Bito H, Ikeda K - Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long-duration, low flow sevoflurane anesthesia. *Anesth. Analg*, 1994;79:946-51.
- [20] Röhm KD, Mengistu A, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN. Renal integrity in sevoflurane sedation in the intensive care unit with the anesthetic-conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation. *Anesth Analg* 2009;108:1848-54.
- [21] Bourdeaux D, Perbet S, Montagner A, Constantin JM, Guerin R, Cayot-Constantin S, Sautou-Miranda V, Chopineau J, Bazin JE. Cinétique des ions fluorures au cours de la sédation par sévoflurane en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008;27:S97.
- [22] Osborne MA, Eddleston JM, Mc Nicoll W. Inorganic fluoride concentration after long term sedation with isoflurane. *Intensive Care Med*. 1996;22:677-82.
- [23] Sackey PV, Martling CR, Radell PJ. Three cases of PICU sedation with isoflurane delivered by the "AnaConDa." *Pediatr Anesth*. 2005;15:879-85.
- [24] Constantin JM, Cayot-Constantin S, Guerin R, Bannier F, Bazin JE. Asthme aigu grave et ventilation non invasive : une place pour la sédation par agents halogénés ? *Reanim* 2008. 17,SP020.S11.
- [25] Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H, Sirtl C. Technical performance and reflection capacity of the anaesthetic conserving device - A bench study with isoflurane and sevoflurane. *J Clin Monit Comput* 2009;23:11-9.
- [26] Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med* 2005;33:585-90.