

Anesthésiques halogénés

I. Odin, N. Nathan

La classe thérapeutique des agents halogénés utilisés en anesthésie comporte l'halothane et l'enflurane, largement supplantés par les agents plus récents, isoflurane, desflurane et sévoflurane, moins solubles dans les tissus et mieux tolérés par le système cardiovasculaire. Les différences pharmacodynamiques entre ces trois derniers agents sont modestes et leur toxicité peut être considérée comme quasi nulle, y compris pour le sévoflurane malgré sa dégradation en composés A en présence des bases fortes contenues dans la chaux sodée. Le sévoflurane et le desflurane, agents les plus récents, sont caractérisés par une cinétique plus rapide. Les avantages cliniques qui en découlent, rapidité de l'induction et du réveil, maniabilité plus grande, doivent être pondérés par un coût d'utilisation en pratique quatre fois plus élevé que celui de l'isoflurane. Ces deux agents doivent donc être prioritairement utilisés en circuit fermé et les débits de gaz frais réduits aussi bas que possible. Cette réduction de débit de gaz frais ne diminue pas la maniabilité des agents les moins solubles comme le desflurane. Tous les agents halogénés, quel que soit leur coût, restent néanmoins des choix bien plus économiques que celui des agents intraveineux, d'autant qu'ils permettent un réveil plus ou aussi rapide. Le sévoflurane, de moindre âcreté et solubilité, peut être utilisé pour l'induction au masque chez l'adulte comme chez l'enfant. La pratique de l'induction au masque chez l'adulte bénéficie d'un intérêt récent, mais certains effets liés à la technique comme les effets hémodynamiques et la survenue parfois d'une activité cérébrale épileptiforme méritent d'être mieux évalués chez certains groupes de patients.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Halogéné ; Liposolubilité ; Concentration alvéolaire ; CAM ; Bas débit de gaz frais ; Hémodynamique ; Baroréflexe ; Réponse ventilatoire

Plan

■ Introduction	1
■ Propriétés physicochimiques	2
■ Pharmacocinétique : conséquences cliniques	3
Généralités	3
Solubilité et cinétique comparées des agents halogénés	3
Conséquence des différences cinétiques entre agents halogénés	_
lors de l'utilisation d'un circuit à bas débit de gaz frais	5 6
Cinétique et circuit fermé Effet deuxième gaz et effet concentration	6
	-
Stabilité dans la chaux sodée, métabolisme et toxicité	7
Dégradation	7
Métabolisme	7
Toxicité hépatique	8
Toxicité rénale	8
Autres toxicités	9
■ Mécanisme d'action	9
■ Effets pharmacodynamiques	9
Effet hypnotique et effet sur l'électroencéphalogramme	9
Effets analgésiques	10
Débit sanguin cérébral, pression intracrânienne et consommation	
d'oxygène cérébrale	10
Effets respiratoires	11
Effets cardiocirculatoires	11
Autres effets	13

Utilisation pratique	14
Induction	14
Entretien	15
Réveil	15
Coût et choix de l'agent halogéné	16
■ Conclusion	16

■ Introduction

La classe des agents par inhalation regroupe le protoxyde d'azote (N2O) et le xénon, de structure simple, ainsi que les agents halogénés de structure plus complexe. Les agents halogénés sont en effet des hydrocarbures dont certaines parties de la molécule sont substituées à des degrés divers par un atome halogène (brome, chlore et fluor), d'où leur nom. La nature, le nombre et la position de cet halogène conditionnent les propriétés pharmacocinétiques, les effets et la toxicité de ces agents. Globalement, les agents halogénés, surtout les plus récents, sont caractérisés par un index thérapeutique élevé lié à une faible toxicité. Outre la possibilité de mesurer en continu leurs concentrations alvéolaires, leur injection directe dans certains circuits d'anesthésie permet dorénavant d'effectuer une anesthésie par inhalation à objectif de concentration mesurée et non calculée comme cela est le cas pour les agents intraveineux. Leur élimination rapide par voie respiratoire et la faible solubilité des agents les plus récents permettent une adaptation rapide

du niveau d'anesthésie lors de l'entretien, ainsi qu'un réveil rapide et prédictible quelles que soient la durée d'anesthésie et les caractéristiques du patient.

Historiquement, la première utilisation des vapeurs anesthésiques est rapportée avec de l'éther en 1846 par Morton et en 1847 en France (même si ce produit n'est pas « halogéné » à proprement parler). Celle du chloroforme est publiée la même année. [24] Il faudra attendre pratiquement un siècle pour que soit commercialisé le méthoxyflurane (1962), abandonné depuis de nombreuses années du fait de sa toxicité rénale et surtout de sa faible maniabilité liée à une liposolubilité très élevée. L'halothane, dont les premières utilisations remontent à la fin des années 1950, n'est lui aussi plus guère utilisé du fait de sa toxicité et de ses effets cardiovasculaires délétères. L'enflurane, commercialisé en 1973, n'est quasiment plus administré pour des raisons similaires. Son odeur âcre en empêche de plus l'utilisation pour l'induction. L'isoflurane, commercialisé en France depuis 1984, le desflurane depuis 1990 et le sévoflurane depuis 1996 constituent actuellement les trois agents halogénés les plus fréquemment administrés.

■ Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques des agents halogénés (Tableau 1) et leur liposolubilité (évaluée par le coefficient de partage huile/eau) (Tableau 2) dépendent de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor mais surtout de brome, et à un moindre degré de chlore (Fig. 1). L'halothane, qui contient un atome de brome et de chlore, est plus liposoluble que l'isoflurane qui contient un atome de chlore et plusieurs de fluor. Ce dernier est plus liposoluble que le sévoflurane et le desflurane uniquement fluorés. La solubilité est en règle proportionnelle à la puissance anesthésique (loi de Meyer-Overton), ce qui suggère un site d'action hydrophobe et unitaire pour tous les agents halogénés. Des exceptions à la loi de Meyer-Overton existent cependant; elles sont liées à l'existence d'isomères (enflurane et isoflurane par exemple), à la localisation terminale de l'halogénation (effet convulsivant) ou à la taille du squelette de l'hydrocarbure (rupture d'effet liée à la taille). La liposolubilité conditionne aussi la cinétique (cf.

La structure physicochimique de l'halogéné conditionne également les règles d'administration. Ainsi, les méthyl-éthyléthers comme l'isoflurane, le desflurane et l'enflurane sont âcres, et leur utilisation lors de l'induction ne peut être

Figure 1. Structure chimique des agents halogénés.

- A. Halothane.
- **B.** Enflurane.
- C. Isoflurane.
- **D.** Sévoflurane.
- **E.** Desflurane.

envisagée sans risque d'irritation des voies respiratoires. Au contraire, l'halothane (classe des alkanes) et surtout le sévoflurane (isopropyl-éther) peuvent être administrés pour l'induction chez l'enfant, mais aussi plus récemment chez l'adulte, du fait de leur moindre âcreté (Fig. 1).

Enfin, la température d'ébullition et la pression de vapeur saturante, différentes entre les halogénés, conditionnent la calibration des vaporisateurs conventionnels. Le desflurane, dont la pression de vapeur saturante est proche de la pression atmosphérique et la température d'ébullition proche de la température ambiante, doit être administré avec un vaporisateur pressurisé et thermostaté (cf. infra). Un vaporisateur de conception plus originale, spécifique de la machine d'anesthésie Kion[®], permet depuis peu son administration sans avoir à maintenir constantes la pression et la température dans le vaporisateur. Chaque agent halogéné ne peut être administré que par l'intermédiaire de son vaporisateur spécifique pour éviter le risque de sur- ou sous-dosages. Les agents halogénés peuvent aussi être injectés directement dans le circuit comme dans le Physioflex® et le Zeus[®]. Les agents halogénés sont commercialisés sous forme liquide en flacons munis d'un « détrompeur », bouchon spécifique de chaque agent, afin d'éviter les erreurs de remplissage. Chaque millilitre de gaz sous forme liquide permet d'obtenir une quantité d'agent sous forme gazeuse variable selon le poids moléculaire de l'agent et sa température d'ébullition. Afin de déterminer le coût de l'anesthésie, un simple calcul des quantités de gaz utilisées peut être facilement obtenu

Tableau 1. Propriétés physicochimiques des agents par inhalation.

	Poids moléculaire (da)	Température d'ébullition (°C)	PVS (20 °C)	H/G
Halothane	197,381	50,2	243,97	224
Enflurane	184,491	56,5	171,97	96
Isoflurane	184,491	48,5	238,95	91
Sévoflurane	200,053	58,5	159,97	53
Desflurane	168,036	23,5	663,97	19
Protoxyde d'azote	44	-88,5	/	1,4

 $Da: Dalton; PVS: pression\ de\ vapeur\ saturante; H/G: coefficient\ de\ partage\ huile/gaz.$

Tableau 2. Coefficients de partage des agents anesthésiques par inhalation et pourcentage de métabolisme.

	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Desflurane	Sévoflurane	Protoxyde d'azote
Coefficient de partag	re					
Sang-gaz	2,54	1,8	1,46	0,42	0,68	0,47
Sang-cerveau	1,94	1,4	1,57	1,29	1,70	1,1
Sang-muscle	3,38	1,7	2,92	2,02	3,13	1,2
Sang-graisse	62	36	52	30	55	2,3
Métabolisme	20 %	2,4 à 8,5 %	0,2 %	0,02 %	2 à 5 %	0 %

à partir du débit de gaz frais et de la concentration utilisée grâce à la conversion en millilitre d'agent liquide. Ainsi, 1 ml de sévoflurane liquide se transforme en 183 ml de gaz, 1 ml de desflurane en 208 ml de gaz et 1 ml d'isoflurane en 194 ml de gaz.

■ Pharmacocinétique : conséquences cliniques

Généralités

La pharmacocinétique des agents halogénés peut être comparée à un simple transfert d'un compartiment à l'autre de l'organisme. Ces compartiments ont été modélisés sous forme de citernes par Mapleson au début des années 1960 (Fig. 2). Une fois l'anesthésique introduit dans l'organisme par voie respiratoire, les concentrations de l'agent anesthésique tendent à s'équilibrer du fait de son transfert entre les différents compartiments. Quel que soit le compartiment considéré, le passage de l'agent va dépendre de la différence entre les deux compartiments de la pression partielle de gaz (rôle de la concentration de gaz), de la solubilité de l'agent dans ce compartiment (effet du coefficient de partage) et du débit sanguin d'organe. À partir du compartiment alvéolaire, l'agent halogéné est transféré vers trois compartiments de transfert (Fig. 2). Le premier compartiment, constitué par le groupe des organes richement vascularisés de faible volume mais perfusés avec un débit élevé, est rapidement saturé; ce groupe inclut les organes cibles pour l'effet pharmacologique recherché ou non comme le cœur, le cerveau, les reins, le foie. Le deuxième compartiment comporte le groupe muscle-peau, assimilable à une citerne de plus grand volume mais de plus faible débit de perfusion. Ce compartiment, moins rapidement saturé, constitue une zone de stockage rapide de l'agent halogéné. Enfin, le troisième compartiment, dit « profond », de très grand volume mais très faiblement vascularisé, inclut le tissu graisseux. Cette schématisation permet de décrire le transfert de l'agent halogéné dans les différentes parties du corps et de comprendre la séquence de ses effets cliniques. Ainsi, le passage de l'agent anesthésique de l'alvéole vers le compartiment sanguin est proportionnel à la différence de pression partielle de part et d'autre de l'alvéole, à la capacité qu'a l'agent à traverser passivement les barrières cellulaires en fonction de sa solubilité (reflétée par le coefficient de partition sang-gaz) et à la ventilation alvéolaire. L'agent anesthésique se distribue ensuite du compartiment sanguin vers le compartiment des organes richement vascularisés (comme le cerveau), puis moins vascularisés (compartiment muscle-peau) et enfin faiblement vascularisés (comme les graisses).

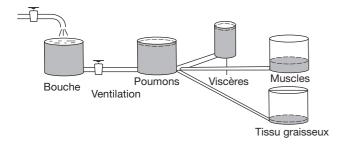
Cette modélisation pharmacocinétique permet de comprendre les variations de délai d'induction ou de durée d'anesthésie selon le contexte ou l'agent utilisé. Ainsi, l'induction de l'anesthésie par voie inhalatoire est plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte. Dans les poumons, la capacité résiduelle fonctionnelle des enfants étant plus faible, la dilution de l'agent

dans le compartiment pulmonaire est réduite, et l'augmentation des concentrations alvéolaires et donc la vitesse d'endormissement sont plus rapides. Cette différence entre l'adulte et l'enfant persiste même avec les agents les moins liposolubles. Le transfert du sang au cerveau se produit avec un délai quantifié par une constante de transfert, et se traduit cliniquement par un hystérésis, et donc par un délai d'action anesthésique d'environ une minute et demie incompressible lors de l'induction par voie inhalatoire ou des adaptations thérapeutiques. Malgré un volume important, le tissu graisseux ne peut capter qu'une faible quantité d'agent halogéné car il est perfusé avec un débit sanguin ne représentant qu'un très faible pourcentage du débit cardiaque. Ainsi, contrairement aux agents administrés par voie intraveineuse, l'accumulation de l'agent anesthésique dans le tissu graisseux est faible pour l'halothane et l'enflurane, et minime pour l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane, y compris chez les obèses chez lesquels le délai de réveil et la consommation en agents anesthésiques ne sont pas ou peu augmentés. [71] Ceci est observé même avec des agents plus liposolubles comme l'isoflurane.

Les conséquences pour l'évaluation de la profondeur d'anesthésie sont les suivantes. La concentration régnant à l'intérieur de l'alvéole s'équilibre progressivement avec les concentrations sanguines et tissulaires ; les concentrations d'agent par inhalation dans les différents compartiments de l'organisme sont donc proportionnelles. La concentration existant dans le cerveau, et donc la profondeur d'anesthésie, sont ainsi évaluées approximativement grâce à la mesure de la concentration alvéolaire de fin d'expiration en halogéné. Ce raisonnement n'est cependant valable qu'en situation d'équilibre, c'est-à-dire pendant la phase d'entretien de l'anesthésie, et non durant les phases d'endormissement et de réveil ou lors de variations rapides des concentrations d'agent halogéné du fait du phénomène d'hystérésis (cf. supra). Pendant l'induction ou immédiatement après les ajustements thérapeutiques, l'élévation des concentrations alvéolaires est en effet plus rapide que dans le cerveau et ne reflète pas la profondeur d'anesthésie. L'écart entre concentration alvéolaire et concentration artérielle est augmenté avec l'âge, l'existence d'une pathologie respiratoire et l'obésité. [54] Cette différence doit être prise en compte dans l'analyse clinique de la concentration de fin d'expiration. L'existence d'un écart important entre les concentrations inspirée et expirée en agent halogéné témoigne ainsi de l'absence d'état d'équilibre liée à une captation persistante de l'halogéné dans les différents compartiments de l'organisme. Lors d'une induction au masque, l'existence d'un gradient important entre ces deux concentrations suggère que la profondeur d'anesthésie n'est pas stable et peut s'alléger rapidement lors de l'arrêt d'administration de l'halogéné, par exemple pendant l'intubation.

Solubilité et cinétique comparées des agents halogénés

Plus un agent est soluble dans un tissu, plus il tend à se solubiliser et se distribuer dans les différents tissus de l'organisme, et donc moins sa pression partielle de gaz au sein du



Bouche Ventilation Viscères Muscles

Viscères Muscles

Tissu graisseux

В

Figure 2. Analogie hydraulique de Mapleson.

A. Agent anesthésique peu soluble.

B. Agent anesthésique très soluble.

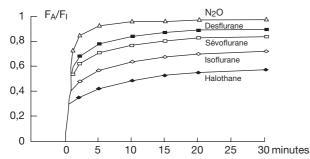


Figure 3. Cinétique des agents par inhalation administrés en circuit ouvert à 0,5 CAM: évolution de leur concentration alvéolaire (F_A) par rapport à leur concentration inspirée (F_I) .

tissu considéré est faible. Ainsi, avec les agents les moins liposolubles, comme le desflurane et le sévoflurane, l'augmentation des pressions partielles alvéolaires est plus rapide et plus élevée qu'avec des agents plus liposolubles comme l'isoflurane, l'enflurane et l'halothane, car ils entrent moins rapidement en solution. Le coefficient de partition sang-gaz n'est pas le seul facteur conditionnant la vitesse d'endormissement. Les coefficients de partition sang-muscle et sang-cerveau conditionnent aussi la vitesse et la stabilité de l'endormissement. Le délai de transfert sang-cerveau est plus rapide avec le desflurane dont le coefficient de partition sang-cerveau est le plus faible de tous les agents halogénés (Tableau 2). Les effets cérébraux du desflurane évalués par l'électroencéphalogramme (EEG) sont ainsi obtenus plus rapidement que ceux du sévoflurane et de l'isoflurane dont les coefficients de partition sang-cerveau sont plus élevés. [13, 91] De même, la redistribution de l'agent vers les autres compartiments à débit de perfusion élevé conditionne probablement la vitesse d'endormissement et la stabilité de l'anesthésie lors de l'induction, particulièrement avec le sévoflurane dont la solubilité dans le muscle est similaire à celle de l'isoflurane. Le rôle des coefficients de partition, particulièrement sang-gaz, dans la vitesse d'endormissement a ainsi probablement été surévalué. En effet, la concentration inspirée et la technique utilisée sont deux facteurs aussi importants à prendre en considération pour prédire la vitesse d'induction. Ainsi, malgré un coefficient de partition sang-gaz du sévoflurane 2,1 fois inférieur à celui de l'isoflurane, l'induction avec 3,6 concentration alvéolaire minimale (CAM) de sévoflurane n'est pas deux fois plus rapide qu'avec 3,6 CAM d'isoflurane, mais seulement une fois et demie. [141] L'impact de la liposolubilité est encore plus modeste pour de faibles concentrations d'halogénés. Ainsi, avec 1,7 CAM de sévoflurane, le délai de perte de conscience atteint en moyenne 121 secondes, alors qu'avec 1,7 CAM

d'isoflurane la perte de conscience n'est atteinte qu'en 145 secondes. ^[161] Enfin, le délai de perte de conscience est le même avec l'halothane ou le sévoflurane lorsque les concentrations délivrées par le vaporisateur sont augmentées par paliers croissants. ^[119]

Lors de l'induction anesthésique, la croissance des concentrations alvéolaires mesurées par le rapport de fraction alvéolaire des gaz (FA) sur la fraction inspirée (FI) décrit une courbe pseudo-exponentielle. La pente de la courbe est plus prononcée avec les gaz moins liposolubles et la valeur du pseudo-plateau, témoin de la captation des gaz dans les différents compartiments, est plus proche de l'unité (Fig. 3). [157, 158] À l'inverse, un écart élevé entre concentrations alvéolaire et inspirée est observé de façon prolongée pour les agents les moins liposolubles et se traduit par un rapport F_A/F_I plus éloigné de 1 lors de la phase de pseudo-plateau du fait d'une captation continue de l'agent anesthésique dans les différents compartiments de l'organisme (notamment le compartiment muscle-peau). Celui-ci constitue le lieu de stockage principal de l'agent anesthésique par inhalation, en raison d'une solubilité plus importante des agents par inhalation dans ces tissus par comparaison à la solubilité dans le sang (Tableau 2) et d'un débit sanguin d'organe relativement élevé. Ainsi, plus le coefficient de partage sang/muscle est élevé, plus la captation et le stockage sont importants (Tableau 2). L'importance de la captation tissulaire, et donc du stockage des agents halogénés, est quantifiée en pratique clinique par l'écart entre les concentrations inspirées et celles de fin d'expiration. Cette accumulation d'agent anesthésique se traduit aussi cliniquement par une consommation plus élevée en gaz anesthésique et par un délai d'élimination plus long, donc un réveil comparativement retardé.

Lors du réveil, la décroissance des concentrations d'halogénés au niveau alvéolaire est quantifiée par la diminution du rapport entre la concentration alvéolaire instantanée (FA) et celle obtenue lors de l'arrêt de l'administration de l'halogéné (FAO). Ce rapport F_A/F_{AO} décroît plus vite avec les gaz moins liposolubles (Fig. 4). [37] Cette décroissance peut être accélérée par le métabolisme de l'agent en cas d'utilisation d'halothane dont les courbes de décroissance sont proches de celles d'agents moins liposolubles comme l'isoflurane. [15] La vitesse d'élimination de l'agent halogéné peut être évaluée par la demi-vie contextuelle d'élimination, comme avec les agents intraveineux, et surtout par le temps de décroissance de 90 % des concentrations alvéolaires initiales (Fig. 5). [10] Ainsi évalué, pour des anesthésies de plus de 2 heures, le temps de décroissance augmente avec la durée d'administration du sévoflurane, mais pas avec celle du desflurane ou du N2O. [41] L'explication qui peut être avancée est celle d'un coefficient de partition sang-muscle du

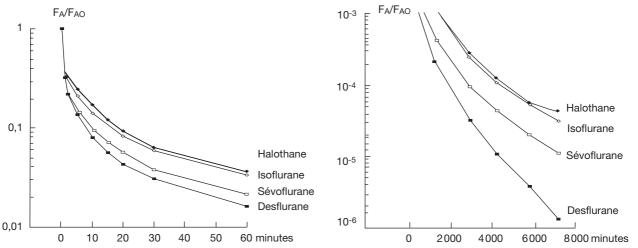


Figure 4. Cinétique des agents par inhalation lors du réveil : évolution de la concentration alvéolaire (F_A) des agents anesthésiques par inhalation par rapport à la concentration présente à l'arrêt de leur administration (F_{AO}) .

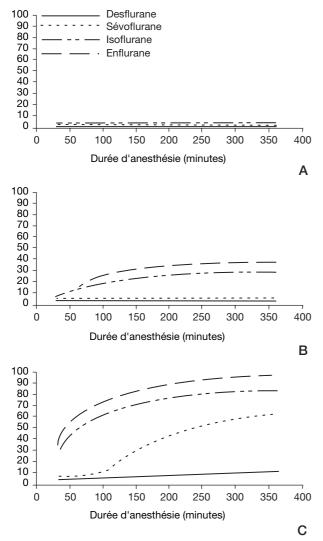


Figure 5. Demi-vie contextuelle et temps de décroissance de 90 % des agents anesthésiques par inhalation.

- A. Temps de demi-décroissance (minutes).
- B. Temps de décroissance de 80 % (minutes).
- C. Temps de décroissance de 90 % (minutes).

sévoflurane plus élevé. Dans tous les cas, les demi-vies contextuelles de tous les agents halogénés, y compris celles de l'halothane et de l'isoflurane, sont largement inférieures à celles de tous les agents hypnotiques intraveineux. L'objectif du clinicien reste l'obtention, non d'une concentration réduite de moitié, mais d'une concentration alvéolaire de réveil (CAM d'éveil, cf. infra) après élimination de 70 % voire 90 % de l'agent halogéné selon qu'un morphinique a été ou non associé. Le délai d'obtention de cette concentration d'éveil dépend aussi de la concentration alvéolaire existant en fin d'anesthésie. Pour des anesthésies de 1 à 2 heures, les délais d'obtention des concentrations d'éveil sont peu différents entre les agents halogénés quelle que soit leur solubilité, sous réserve que les concentrations alvéolaires mesurées à la fin de l'anesthésie soient modérées (0,8 CAM), car l'agent anesthésique n'a pas été stocké dans le compartiment muscle-peau (Fig. 6). [41] En revanche, pour des concentrations élevées pendant l'entretien de l'anesthésie, l'avantage des agents moins solubles dans le compartiment musculaire devient manifeste car l'accumulation est alors plus faible. Ainsi, avec le desflurane, le délai de réveil ne dépend ni des concentrations utilisées, ni de sa durée d'administration. À l'inverse, après administration de sévoflurane au-delà de 120 minutes, les délais de réveil deviennent dépendants de la durée d'anesthésie et se rapprochent de ceux obtenus après administration d'isoflurane. [42]

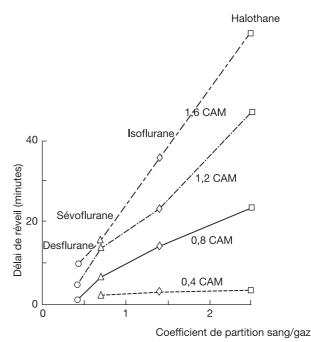


Figure 6. Influence de la concentration alvéolaire (CAM) des agents halogénés et de leur durée d'administration sur le délai de réveil.

Conséquence des différences cinétiques entre agents halogénés lors de l'utilisation d'un circuit à bas débit de gaz frais

La cinétique des gaz décrite ci-dessus n'est applicable qu'en circuit ouvert où la concentration des gaz inspirés égale celle délivrée par le vaporisateur. Lors de l'utilisation d'un circuitfiltre, la cinétique des gaz est alors influencée par trois facteurs supplémentaires. La concentration inspirée varie ainsi avec la concentration délivrée par le vaporisateur (FD) comme précédemment, mais aussi avec le débit de gaz balayant le vaporisateur, le volume du circuit et la quantité de gaz réinhalée (réinhalation). En début d'utilisation et en l'absence de connexion au patient, l'augmentation des concentrations en vapeurs anesthésiques est d'autant plus lente que le volume du circuit est élevé et le débit de gaz frais faible. Le délai d'obtention des concentrations inspirées désirées peut être évalué par la constante de temps du circuit (rapport du volume du circuit sur le débit de gaz frais). En pratique, la concentration inspirée atteint 95 % de la concentration délivrée par le vaporisateur au bout de trois constantes de temps. Par exemple, pour un circuit de volume moyen de 4 l, F_I sera égale à 95 % de la concentration lue sur le vaporisateur au bout de 3 minutes lorsque le débit de gaz frais atteint 4 l.min⁻¹ et au bout de 1 minute pour un débit de gaz frais de 12 l.min⁻¹. Cette inertie a pour avantage d'éviter le surdosage en agent anesthésique, mais pour inconvénient de ralentir les variations des concentrations inspirées et donc la vitesse d'allègement de l'anesthésie ou son approfondissement. Cette inertie conditionne aussi le délai de préparation du circuit lorsque l'on veut effectuer une induction au masque avec un circuit avec réinhalation à bas débit de gaz frais.

La réinhalation des gaz expirés est le troisième facteur supplémentaire influençant la cinétique des gaz lors de l'utilisation d'un circuit à bas débit de gaz frais. En effet, du fait de la captation alvéolaire, les gaz expirés, appauvris en agents anesthésiques, viennent se mélanger aux gaz frais et à ceux persistant dans le circuit. Les concentrations inspirées tendent donc à être diminuées par les concentrations expirées de façon d'autant plus marquée que les agents sont liposolubles et ont été captés par l'organisme. Dès lors, on comprend que la réinhalation est un phénomène important à prendre en compte pour les agents les plus liposolubles. À l'inverse, pour un agent comme le sévoflurane et surtout le desflurane, les conséquences de la réinhalation sont faibles. L'interaction volume du circuit, débit de gaz frais et réinhalation est schématisée par l'évolution

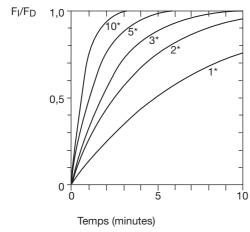


Figure 7. Cinétique des agents par inhalation administrés avec un circuit-filtre : évolution du rapport concentration inspirée (F_I) par la concentration délivrée par le vaporisateur (F_D).

du rapport F_I/F_D. Celui-ci se rapproche de 1 d'autant plus rapidement que le débit de gaz frais est élevé (Fig. 7), [39] que la réinhalation est faible (fonction elle-même de la liposolubilité et du débit cardiaque du patient). Lors des adaptations thérapeutiques, l'objectif du médecin est d'obtenir une valeur donnée de concentration alvéolaire, et non une concentration inspirée, tout en évitant des débits de gaz frais trop élevés afin de limiter le surcoût et la pollution. L'évolution des rapports F_D/F_A en fonction du temps permet d'effectuer le réglage idéal de la F_D, concentration délivrée par le vaporisateur, en fonction de la concentration alvéolaire voulue. Ce rapport varie avec la liposolubilité de l'agent et le débit de gaz frais (Fig. 8). [41] Pour un débit de gaz frais de 1 lmin⁻¹, avec un agent peu liposoluble comme le desflurane, ce rapport est proche de 3. Il est alors possible d'augmenter la concentration délivrée à trois fois la concentration alvéolaire cible car la valeur maximale délivrée par le vaporisateur atteint 18 %, soit environ trois fois la CAM. La concentration alvéolaire cible peut être alors obtenue en quelques cycles respiratoires. Ceci n'est pas possible avec les agents plus liposolubles comme l'isoflurane ou l'halothane car le rapport F_D/F_A correspondant est supérieur à dix et il faudrait une concentration maximale délivrée par le vaporisateur supérieure à 10 %, ce qui est impossible compte tenu de sa calibration maximale à 5 %. Avec l'halothane et l'isoflurane, l'utilisateur est donc obligé d'augmenter le débit de gaz frais pour approfondir plus rapidement l'anesthésie. Le rapport F_D/F_A se rapproche progressivement d'un pseudo-plateau (donc d'un équilibre) qui est d'autant rapide et proche de 1 que l'agent est moins liposoluble. Ceci permet d'envisager une réduction du débit de gaz frais et de la concentration délivrée par le vaporisateur d'autant plus rapidement que l'agent est peu liposoluble.

Pendant l'entretien de l'anesthésie avec le sévoflurane et surtout le desflurane, le débit de gaz frais peut être réduit rapidement à des valeurs correspondant à la consommation du patient, en règle générale inférieures à 1 l.min⁻¹. La mise à disposition de rotamètres électroniques sur les machines d'anesthésie permet de diminuer avec une grande précision ces débits à des valeurs très basses sans risque d'administration de mélange hypoxique. C'est avec le desflurane et le sévoflurane que les économies permises par le circuit-filtre sont maximales tout en conservant une efficacité et une rapidité des adaptations thérapeutiques et donc une maniabilité supérieure à celle obtenue avec les agents les plus liposolubles. [9] La réinhalation limite les effets de l'hyperventilation utilisée parfois pour approfondir l'anesthésie. Du fait d'une moindre réinhalation, avec les agents moins liposolubles, l'hyperventilation permet théoriquement d'approfondir l'anesthésie car les gaz expirés sont moins appauvris en gaz anesthésiques.

Cinétique et circuit fermé

Le Physioflex® et très récemment le Zeus® sont pour le moment les seuls respirateurs à circuit fermé permettant de faire de l'anesthésie à objectif de concentration expirée ou inspirée. [108] Lors de sa mise en fonction, l'utilisateur règle, selon les besoins du patient, la concentration en agent anesthésique, soit inspirée, soit de fin d'expiration. Les caractéristiques du circuit et l'injection directe de l'agent anesthésique à l'intérieur du circuit permettent d'obtenir quasi instantanément des concentrations cibles alvéolaires ou inspirées sans modifier le débit de gaz frais et sans être tributaire de la réinhalation. L'utilisation des agents faiblement solubles ne présente alors un intérêt clinique que par leur élimination plus rapide lors du réveil, notamment après une anesthésie de longue durée.

Effet deuxième gaz et effet concentration

L'effet deuxième gaz représente les modifications de composition d'un mélange de gaz dans l'alvéole liées à une diffusion plus importante d'un des deux gaz au niveau de la membrane alvéolaire. C'est pourquoi le N₂O, gaz très diffusible, diffuse plus vite de l'alvéole au compartiment sanguin lorsqu'il est ajouté dans un deuxième temps à un mélange de gaz contenant de l'halothane ou de l'enflurane. La concentration alvéolaire de l'halothane est donc d'autant augmentée, ce qui permet d'accélérer la vitesse d'induction anesthésique. Cet effet a été aussi décrit pour un gaz moins soluble comme le desflurane. Cependant, l'effet deuxième gaz est probablement moins marqué avec les agents les moins liposolubles comme le sévoflurane. Par conséquent, le N2O est associé d'emblée au mélange de gaz inhalé lorsque l'induction est réalisée avec du sévoflurane par voie inhalatoire. Compte tenu de son mécanisme, l'effet deuxième gaz est théoriquement plus marqué pour

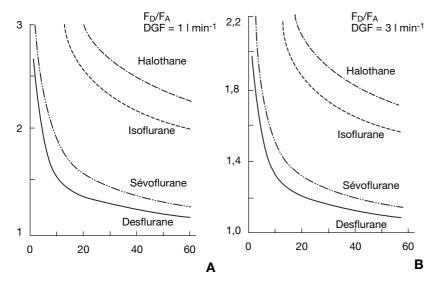


Figure 8. Variation en fonction du temps du rapport entre la concentration que doit délivrer le vaporisateur (F_D) pour obtenir une concentration alvéolaire donnée (F_A) avec les agents anesthésiques par inhalation lors de l'utilisation d'un circuit-filtre avec des débits de gaz frais (DGF) de 1 lmin⁻¹ (A) et 3 lmin⁻¹ (B).

un gaz plus soluble (comme le N_2O) en présence d'un gaz moins soluble (comme le desflurane). C'est paradoxalement le contraire qui a été observé. $^{[137]}$

L'effet concentration décrit l'influence de la concentration inspirée de l'agent par inhalation sur la valeur de sa concentration alvéolaire et sa vitesse d'obtention. L'augmentation de la concentration inspirée se traduit par l'obtention d'une concentration alvéolaire plus élevée et ceci plus rapidement. La valeur de F_A/F_I atteint donc plus vite une valeur proche de 1. Cet effet concentration permet d'expliquer pourquoi, malgré une liposolubilité supérieure au desflurane, les concentrations alvéolaires de N_2O s'élèvent plus rapidement que celle du desflurane (Fig. 2).

■ Stabilité dans la chaux sodée, métabolisme et toxicité

Les agents halogénés sont des xénobiotiques et à ce titre peuvent être toxiques. Cependant, cette toxicité est essentiellement marquée pour les agents les plus anciens comme l'halothane et l'enflurane. La toxicité peut être liée à l'agent luimême et surtout à ses produits de dégradation ou de métabolisme.

Dégradation

Les bases fortes, hydroxyde de sodium et hydroxyde de potassium, contenues dans la chaux sodée ou la chaux barytée dégradent tous les agents halogénés. Le contact de la chaux avec le desflurane, et à un moindre degré avec l'enflurane et l'isoflurane, peut aboutir à la formation de monoxyde de carbone (CO). La formation de CO survient essentiellement en cas d'utilisation de chaux barytée asséchée, beaucoup moins avec la chaux sodée, seule commercialisée en France et qui contient environ 15 % d'humidité. [49] La dégradation de l'agent halogéné en CO aboutit aussi à la formation de trifluorométhane. Ce dernier est absorbé par une lumière infrarouge de même longueur d'onde que l'enflurane et peut être détecté par les analyseurs de gaz utilisés en pratique clinique. Dans les cas où l'analyseur de gaz utilise plusieurs longueurs d'ondes de lumière (analyseur polychromatique), le diagnostic de contamination du circuit avec du CO doit être évoqué lorsque l'analyseur révèle la présence de plusieurs gaz halogénés ou d'enflurane. [153] Lorsque le moniteur utilise une seule longueur d'onde de lumière, les concentrations en agent halogéné mesurées par l'analyseur sont très supérieures à celles réellement existantes à l'intérieur du circuit. En pratique clinique habituelle, la formation du CO n'aboutit qu'à une exposition de quelques ppm sans conséquence sur le taux de carboxyhémoglobine. Des cas d'intoxication au CO ont été cependant rapportés après utilisation de desflurane et de chaux barytée complètement asséchée par un débit de gaz frais maintenu pendant tout le week-end. Aucune intoxication au CO n'a été rapportée avec la chaux sodée dans des conditions correctes d'utilisation, notamment en France. Les agents halogénés ne produisent pas de CO lorsque l'absorption de dioxyde de carbone (CO₂) est réalisée grâce à des granules d'hydroxyde de calcium. Ce type de produit dénué de bases fortes est désormais commercialisé en France. Les principaux inconvénients en sont le coût supérieur et la moindre efficacité d'absorption du CO₂.

Si la dégradation de l'halothane et du sévoflurane par les bases fortes de la chaux sodée ne produit pas de CO, elle aboutit cependant à la formation de deux composés voisins appartenant à la classe des oléfines, le composé BCDE pour l'halothane et le composé A ou fluorométhyl-2,2-difluoro-1-(trifluorométhyl)vinyl-éther pour le sévoflurane. Ces deux produits sont dénués d'activité anesthésique. Parallèlement, le sévoflurane hydrolysé peut produire de l'acide hydrofluorique et du formaldéhyde puis du méthanol qui réagit avec le composé A pour former du composé B. Par comparaison au sévoflurane, la dégradation de l'halothane par la chaux sodée est faible, environ 60 fois inférieure. [40] Celle du sévoflurane dépend de sa concentration dans le circuit, de la température et de l'hydratation de la chaux. Expérimentalement, en présence de CO₂,

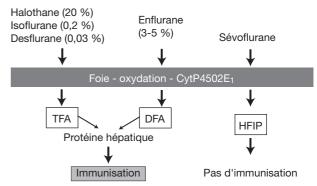


Figure 9. Pourcentage et voie métabolique simplifiée des agents halogénés.

TFA: acide trifluoroacétique; DFA: acide difluoroacétique; HFIP: hexafluoro-isopropanol.

10 % de sévoflurane sont dégradés au bout de 4 heures dans un circuit fermé contenant de la chaux humide. Au bout de 8 heures, 20 % sont dégradés. Dans des conditions cliniques où la chaux est hydratée à 15 % (hydratation de la chaux lors de sa première utilisation) et où la température avoisine 22 °C, 4,5 vol % du sévoflurane sont dégradés en 1 heure pour des concentrations initiales de sévoflurane de 4,5 à 8,8 vol %. Par comparaison, seul 0,35 vol % de desflurane est dégradé lorsque ce dernier est administré à une concentration de 2,1 vol %. Si l'élévation de température de la chaux en cours d'anesthésie entre 38 et 47 °C conduit théoriquement à une augmentation de dégradation de sévoflurane, cette augmentation est contrebalancée par l'augmentation d'hydratation de la chaux. Ainsi, après 2 heures d'anesthésie, la concentration de composés A et B décroît dans le circuit.

Métabolisme

Le métabolisme des agents halogénés est variable selon l'agent considéré (Fig. 9). L'halothane est l'agent le plus métabolisé (20 %) par comparaison avec l'enflurane (3 à 8 %), le sévoflurane (5 %), l'isoflurane (0,2 à 0,5 %) et le desflurane (0,05 %). Le lieu de métabolisme peut être rénal (pour le méthoxyflurane et probablement l'enflurane) ou hépatique. Le lieu principal du métabolisme de l'enflurane, de l'isoflurane, du desflurane et du sévoflurane est le foie, où l'agent subit une déalkylation et une déshalogénation par les microsomes hépatiques, aboutissant à la formation d'ions fluorures (de brome et chlore pour l'halothane) et d'un métabolite intermédiaire dénué d'activité hypnotique. Ce métabolite est un hexafluoroisopropanol (HFIP) pour le sévoflurane, un acide trifluoroacétique pour l'halothane, l'isoflurane et le desflurane, et un acide difluoroacétique pour l'enflurane. Les enzymes impliquées dans le métabolisme sont sous la dépendance, soit du cytochrome P450 3E₄ pour le méthoxyflurane, soit du cytochrome P450 2 E₁ pour le sévoflurane. Ce dernier cytochrome est présent majoritairement dans les microsomes hépatiques et non rénaux chez l'homme, contrairement à ce qui est observé chez l'animal comme le rat. [66, 77, 79] L'HFIP subit une glucuronidation avant d'être excrété dans les urines ; l'acide trifluoroacétique et l'acide difluoroacétique sont aussi éliminés par voie urinaire après une réaction de conjugaison visant à les rendre hydrosolubles. La quantité de métabolites formés est proportionnelle au pourcentage métabolisé. Les fluorures, quant à eux, sont majoritairement fixés à l'os et pour une plus faible part éliminés par le rein. Les taux de fluorures sériques peuvent dépasser des valeurs de 50 µmoles.l⁻¹ sans être associés à une quelconque toxicité, sauf pour l'enflurane et le méthoxyflurane car ces valeurs témoignent alors d'une intense défluorination rénale. Les concentrations plasmatiques mesurées sous-évaluent les concentrations intrarénales de fluor; le taux élevé de ces dernières peuvent alors expliquer la toxicité rénale tubulaire du méthoxyflurane. L'activité du cytochrome 2E₁, variable selon les sujets, est augmentée chez l'obèse et en cas de stéatose hépatique. Elle n'est pas augmentée par l'administration de barbituriques.

Deux aspects particuliers du métabolisme des halogénés doivent être signalés. L'halothane est le seul agent pour lequel une réaction de réduction intervient en situation d'hypoxie. Ce métabolisme serait responsable de la toxicité hépatique de l'halothane (cf. infra). Les produits de dégradation des agents halogénés, bien que dénués d'activité hypnotique, subissent aussi un métabolisme. L'intérêt de l'analyse de la production et du métabolisme de ces produits résulte de leur toxicité potentielle. Le composé A, issu de la dégradation du sévoflurane, est métabolisé dans le foie par une glutathion-S-transférase puis par une dipeptidase et une gamma glutamyl transférase; les composés formés vont alors subir une nouvelle détoxification dépendant soit d'une bêtalyase, soit d'une N-acétyltransférase. Le blocage différentiel de ces enzymes permet d'analyser les modifications biologiques associées à l'administration du produit. Le composé BCDE issu de la dégradation de l'halothane est métabolisé par des voies similaires à celles du composé A. [52]

Toxicité hépatique

La toxicité hépatique des agents halogénés résulte de deux mécanismes. La toxicité hépatique de type II d'origine immunoallergique est liée à la production d'acide trifluoroacétique, produit du métabolisme de l'halothane, de l'isoflurane et du desflurane, et d'acide difluoroacétique, issu du métabolisme de l'enflurane. Ces dérivés terminaux du métabolisme se comportent comme des haptènes qui forment avec les protéines cytosoliques hépatiques un néoantigène pour lequel l'organisme produit des immunoglobulines G spécifiquement dirigées contre les hépatocytes. [131] Plus le métabolisme de l'agent halogéné est important, plus la quantité de néoantigènes formés est importante et plus le risque d'hépatite cytolytique est élevé. [114] Ainsi, en cas d'utilisation d'halothane qui est métabolisé à 20 %, son incidence est-elle d'environ 1/10 000 anesthésies chez l'adulte. Elle serait plus faible chez l'enfant, de l'ordre de 1/200 000, bien que le métabolisme de l'halothane ne diffère pas entre l'enfant et l'adulte. [146] Avec les autres agents halogénés, la fréquence de cette hépatite de type II est très faible et n'est à l'origine que de publications sous forme de cas isolés d'autant plus rares que le métabolisme de l'agent est faible. Bien qu'exceptionnel avec les agents utilisés aujourd'hui, le diagnostic doit être évoqué devant la survenue d'une fièvre élevée 3 à 5 jours après une anesthésie, de nausées, vomissements, d'un rash cutané et d'un ictère, particulièrement chez la femme obèse et/ou après anesthésies répétées. L'évolution est généralement fatale en l'absence de transplantation hépatique. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie hépatique qui révèle une nécrose centrolobulaire et la recherche dans le sang d'immunoglobulines G antiprotéines cytosoliques par un test enzyme-linked immunosorbent assay dont la sensibilité n'est que de 79 %. [95] Le caractère croisé de l'immunisation interdit toute utilisation ultérieure d'agent halogéné à l'exception théorique du sévoflurane dont le produit du métabolisme est un hexafluoro-isopropanol théoriquement non immunisant.

À l'exception de l'halothane, aucune toxicité hépatique directe non immunoallergique n'a été décrite avec les autres agents halogénés, y compris le sévoflurane administré avec un bas débit de gaz frais. [59] Après anesthésie avec de l'halothane, jusqu'à 12 % des patients peuvent présenter une cytolyse hépatique biologique. L'élévation de l'α glutathion S-transférase, marqueur très sensible de toxicité hépatique observée chez 35 à 50 % des patients après anesthésie à l'halothane, pourrait suggérer une atteinte infraclinique d'incidence bien supérieure. [162] En fait, cette toxicité peut s'exprimer cliniquement sous forme d'un ictère postopératoire dans 1/282 à 1/4 000 des cas. Les lésions hépatiques résulteraient de la formation excessive de radicaux libres (produits par l'alternance bas débit hépatique-reperfusion) non épurés par le glutathion dont les stocks sont réduits lors du métabolisme anaérobie de l'halothane. [111] Ce mécanisme de toxicité hépatique de l'halothane n'est pour le moment pas formellement démontré, mais il permettrait d'expliquer pourquoi les autres halogénés ne sont pas toxiques pour le foie car leur métabolisme est faible et ne fait pas intervenir une voie réductrice en situation anaérobie. De plus, ils n'altèrent pas le débit de perfusion hépatique.

Toxicité rénale

Parmi les agents halogénés actuellement commercialisés, seul l'enflurane a une néphrotoxicité prouvée. Après anesthésie prolongée avec de l'enflurane, une tubulopathie proximale peut survenir malgré des fluorémies basses. Cette tubulopathie se manifeste cliniquement par un trouble de concentration des urines qui peut évoluer vers l'insuffisance rénale aiguë. Les patients traités par isoniazide dits « acétyleurs lents » sont plus sensibles à la toxicité de l'enflurane que les patients dits « acétyleurs rapides ». La toxicité de l'enflurane n'est pas expliquée à ce jour. Un métabolisme intrarénal de l'enflurane par un cytochrome P450 en concentration importante dans le rein pourrait expliquer une toxicité analogue à celle du méthoxyflurane. Cette tubulopathie n'est en effet observée qu'après anesthésie prolongée avec de l'enflurane dont l'élimination liée au métabolisme pourrait alors être accrue. Le sévoflurane est essentiellement éliminé par voie respiratoire et seule une faible part est métabolisée grâce à un cytochrome P4502E₁ essentiellement dans le foie et non le rein comme chez le rat. [77] Ainsi, bien que son métabolisme induise des concentrations sanguines de fluorures jadis réputées toxiques (50 umoles.l⁻¹), aucune tubulopathie n'a à ce jour été rapportée après utilisation de sévoflurane en circuit ouvert. En cas d'utilisation d'un circuit permettant la réinhalatation des gaz, le composé A issu de la dégradation du sévoflurane a été tenu responsable de tubulopathie sévère chez le rat. [35] Chez l'homme, des altérations biologiques minimes comme l'élévation urinaire de β2 microglobuline, de N-acétyl glucosaminidase, de α et π glutathion transférase, une glycosurie et une protéinurie, témoins d'une atteinte tubulaire infraclinique, ont été rapportées par plusieurs auteurs. Ces modifications biologiques sont de faible intensité et sont totalement réversibles de façon spontanée dans les 5 jours suivant l'anesthésie. De plus, elles n'ont pas été associées à une élévation de l'urée et de la créatinine sériques, et sont considérées sans signification clinique. Elles laissent planer un doute sur la toxicité potentielle du composé A dans certaines situations cliniques à risque comme chez l'insuffisant rénal et en cas d'administration concomitante d'autres produits néphrotoxiques. Le mécanisme de ces altérations biologiques reste non résolu. La dégradation et le métabolisme du composé A aboutit cependant à la formation de dérivés alkanes et alkènes dont la toxicité est connue (cf. supra). Le blocage du transport anionique de ces dérivés à l'intérieur du tubule rénal par le probénécide empêche la survenue de cette toxicité chez le rat ainsi que la protéinurie et l'excrétion de β2 microglobuline, marqueurs d'atteinte tubulaire, chez l'homme. [61] Ces dérivés, toxiques chez le rat, ont été clairement identifiés chez l'homme, mais le rapport des concentrations en métabolites toxiques/non toxiques est moindre chez l'homme que chez le rat. [78] Ces dérivés alkanes et alkènes sont en effet métabolisés par une bêtalyase prédominante dans le rein chez le rat, contrairement à ce qui est observé chez l'homme. [80] Ces éléments permettraient d'expliquer la différence de toxicité entre les espèces. La production plus importante de composé A par la chaux sodée sèche justifie de ne pas assécher les circuits avec un débit de gaz frais prolongé. [49] Plus récemment, la suppression des bases fortes contenues dans la chaux comme l'hydroxyde de potassium et surtout la soude permet de diminuer voire supprimer complètement la dégradation des halogénés en composé A pour le sévoflurane, composé BCDE pour l'halothane et en monoxyde de carbone pour le desflurane, l'enflurane et l'isoflurane. [102] L'utilisation de ce type de chaux permettrait de mettre un terme à toute la polémique concernant les effets toxiques des produits de dégradation des halogénés par la chaux sodée. Son coût largement plus élevé et son pouvoir d'absorption du CO2 de 50 % inférieur constituent cependant un frein à son utilisation, d'autant que la toxicité de ces produits de dégradation reste non démontrée. [58] De plus, si à ce jour la toxicité rénale du composé A reste sujet à controverse, dans aucune des publications y compris celles qui concluent à une toxicité du composé A les auteurs n'observent de trouble de concentration des urines ou d'altération de la créatinine ou de l'urée sanguines. [43] De

plus, la relation de cause à effet n'est pas démontrée. Ainsi, la présence de ces marqueurs d'atteinte tubulaire pourrait aussi résulter de la nature de l'intervention, de l'association à une hypotension ou une hypovolémie. [34, 57] La protéinurie, la glycosurie et l'albuminurie sont similaires après des anesthésies avec du sévoflurane, du desflurane ou du propofol administrés pendant 2 à plus de 8 heures. [34, 76] Les modifications biologiques mineures suggérant une atteinte tubulaire ne sont pas accentuées par l'administration de kétorolac. [85] Après chirurgie associée à une incidence élevée de dysfonction rénale postopératoire comme la chirurgie cardiaque, les perturbations de la fonction rénale évaluées par les variations de créatininémie sont similaires lorsque l'anesthésie a été entretenue par du propofol, de l'isoflurane et du sévoflurane. [135] Enfin, le sévoflurane a été administré pour l'anesthésie de patients souffrant d'insuffisance rénale modérée sans induire d'aggravation de la fonction rénale. Cette dernière restait similaire à celle observée chez des patients anesthésiés avec de l'isoflurane. [21, 22, 60]

Autres toxicités

Si les agents halogénés peuvent induire dans des conditions expérimentales de culture cellulaire ou sur des modèles animaux des anomalies chromosomiques ou des anomalies embryonnaires, ces modèles expérimentaux n'ont aucune relevance clinique. Ceci explique qu'aucun effet tératogène ou mutagène des agents halogénés n'a pu à ce jour être démontré chez des femmes enceintes anesthésiées avec des agents halogénés ou travaillant dans un bloc opératoire.

■ Mécanisme d'action

Les techniques d'imagerie médicale, tomographie à émission de positons et imagerie par résonance magnétique, ont permis de montrer que les agents halogénés modifiaient l'activité métabolique cérébrale de zones cérébrales spécifiques, comme le thalamus et la formation réticulée. [2] Ces modifications suggèrent que l'effet anesthésique des agents halogénés résulte d'une modification du fonctionnement physiologique des neurones cérébraux de zones spécifiques. Outre cette activité corticale, les agents halogénés inhibent aussi l'activité neuronale de la moelle en bloquant la transmission synaptique des voies somesthésiques et motrices. L'effet hypnotique global des agents halogénés résulte de l'effet conjoint sur les structures médullaires et supramédullaires. En effet, la CAM des halogénés est augmentée chez l'animal lorsque sa circulation médullaire a été isolée et n'est plus soumise à l'effet des agents anesthésiques.

Dans le neurone, les agents halogénés inhibent in vitro la transmission de l'influx dans la synapse, et à plus fortes concentrations la propagation axonale de l'influx nerveux. [68, 86] Cette inhibition se traduit par une diminution de libération de catécholamines, de glutamate [44] ou au contraire une augmentation de glutamate dans certaines populations neuronales. Cette dernière pourrait expliquer l'effet excitant ou des convulsions induites par certains halogénés comme l'enflurane. Les halogénés utilisés pour l'anesthésie potentialisent l'effet inhibiteur de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) sur la fréquence de décharge spontanée des neurones corticaux. [3] À l'inverse, les agents halogénés dénués d'effet anesthésique n'ont pas cette propriété. Les agents halogénés augmentent, de plus,

la sensibilité des récepteurs du GABA à leurs agonistes et prolongent la désensibilisation de ces récepteurs. [90] Cette action sur le récepteur du GABA se traduit cliniquement par une potentialisation des halogénés par les benzodiazépines. D'autres récepteurs sont aussi impliqués. Ainsi, les agents anesthésiques halogénés désensibilisent le récepteur nicotinique à l'acétylcholine (récepteur appartenant à la même famille que le récepteur GABAergique) à l'inverse des agents halogénés non anesthésiques. [121] Un effet similaire est observé pour les récepteurs muscariniques. Les neurones gliaux pourraient aussi participer à l'effet hypnotique des halogénés, comme le suggère l'augmentation de captation du glutamate par les astrocytes. [100] Les modifications de fonctionnement des neurones corticaux et gliaux induites par les agents halogénés pourraient être liées aux modifications de flux de potassium (augmentation de la conductance ionique de ses canaux, courant de fuite) et/ou à une hyperpolarisation membranaire. [124, 125, 151]

Plusieurs hypothèses ont été mises en avant pour expliquer les mécanismes d'action des halogénés sur la membrane. La relation existant entre liposolubilité et puissance d'un anesthésique halogéné, connue sous le nom de loi de Meyer-Overton, suggérait une action directe des agents halogénés sur les membranes cellulaires. Cette hypothèse d'un site d'action hydrophobe et unitaire des halogénés, certes séduisante, souffre de nombreuses exceptions. Comment expliquer ainsi la différence d'efficacité des isomères (enflurane et isoflurane), l'effet convulsivant induit par la localisation terminale de l'halogénation ou la rupture d'effet liée à l'augmentation de taille du squelette de l'hydrocarbure? Elle ne permet pas non plus d'expliquer le déterminisme génétique de l'action des halogénés à l'origine des différences interindividuelles ou celles liées au sexe. Le site d'action membranaire des halogénés reste inconnu. Plusieurs sites d'action, notamment protéiques, pourraient expliquer l'action anesthésique des agents halogénés. [101] Deux hypothèses sont actuellement prédominantes. En modifiant la conformation de la double couche lipidique, les agents halogénés pourraient modifier le fonctionnement de certains récepteurs membranaires de nature protéique, comme celui des lysophosphatidates, [16] et ainsi la transmission transmembranaire du signal. L'absence d'effet de la conformation stéréospécifique de l'agent halogéné contredit cette théorie. [38] Selon une autre hypothèse, la fixation intramembranaire directe de l'agent sur les protéines (voire à l'intérieur) des canaux ioniques serait à l'origine de la modification de fonctionnement du récepteur au GABA ou à l'acétylcholine.

■ Effets pharmacodynamiques

Effet hypnotique et effet sur l'électroencéphalogramme

Les effets hypnotiques des agents halogénés sont dosedépendants et quantifiés par la CAM. La CAM se définit comme la concentration alvéolaire pour laquelle 50 % des patients ne bougent pas lors de l'incision chirurgicale (Tableau 3). Plus adaptée aux objectifs cliniques, la CAM95 représente la concentration pour laquelle 95 % des patients ne bougent pas lors de l'incision chirurgicale. La CAM95 atteint 1,2 à 1,3 CAM. D'autres CAM ont été décrites, spécifiques de chaque objectif clinique, comme la CAM de réveil (égale à 0,3 CAM) ou celle

Tableau 3. Concentration alvéolaire minimale des halogénés.

	Adulte	+ 60 % protoxyde d'azote	Nouveau-né	0 mois - 1 an	Enfant	Sujets âgés
Halothane	0,75 %	0,29 %		1 %	0,9 %	0,64 %
Enflurane	1,68 %	0,6 %	/		2-2,5 % b	1,55 %
Isoflurane	1,15 %	0,5 %	1,6	1,87	1,6 %	1, 05 %
Sévoflurane	2,05 %	1 %	3 %	3 %	2,6 %	1,45 %
Desflurane Protoxyde d'azote	6 % (7,25 % ^a) 104 %	2,83 % (4 % ^a)	9,16 %	10 %	8 %	5,17 %

^a de 18 à 3 ans.

^b âge > 3 ans.

bloquant la réponse hémodynamique à l'intubation (CAM-BAR égale à 1,5 CAM). La CAM est réduite avec l'âge et varie selon l'âge des enfants (Tableau 3). La CAM est diminuée en cas d'hypothermie et chez la femme enceinte. [117] La CAM est réduite par l'adjonction de N₂O et de morphiniques. L'effet du N₂O sur la CAM est additif et la concentration alvéolaire efficace en présence de N2O doit être calculée pour éviter les surdosages. Au-delà d'une concentration alvéolaire de 50 %, un effet antagoniste a cependant été retrouvé, justifiant de ne pas administrer de telles concentrations de N2O. L'adjonction de morphiniques a, au contraire, un effet synergique dosedépendant avec effet plafond. Cette synergie entre halogéné et morphinique permet de réduire la concentration en halogéné, son coût et leur risque d'accumulation pendant une anesthésie balancée. Cependant, les morphiniques n'étant pas hypnotiques, il ne faut pas diminuer la concentration de fin d'expiration en dessous d'un certain seuil du fait des risques de mémorisation. Ce seuil de concentration, qui n'a été évalué que pour l'isoflurane, est approximativement de 0,6 CAM. [33]

Les effets sur l'activité électrique du cerveau dépendent de la concentration d'agent halogéné. Ainsi, pour des doses croissantes d'anesthésiques volatils, le rythme α est progressivement remplacé par des ondes lentes δ , puis des phases de silence électrique apparaissent pour une concentration de 4 % pour l'halothane, 3 % pour l'isoflurane. Ces données électrophysiologiques peuvent être mises à profit pour mesurer la profondeur d'anesthésie, notamment avec l'index bispectral (BIS). Cependant, la mesure peut en être faussée car l'enflurane est épileptogène à partir de 2,5 % et lors de l'induction avec du sévoflurane, dans des conditions d'hypocapnie ou d'hyperventilation, ont été décrites des activités pointes-ondes non dissociables de celles observées lors d'une crise comitiale (audelà d'environ 2 CAM, cf. infra). [144, 160] Cette activité peut se traduire par une augmentation artificielle des valeurs du BIS. De plus, le N₂O ne modifie pas le BIS, ce qui rend l'évaluation de l'approfondissement de l'anesthésie avec le BIS discutable lorsque les effets du N₂O s'ajoutent à ceux des halogénés. ^[23] Enfin, une augmentation des concentrations d'isoflurane peut se traduire par une élévation paradoxale des valeurs du BIS. [29] La probabilité de prédiction du niveau de sédation ou de la réaction à l'incision chirurgicale grâce au BIS est moins pertinente lors de l'administration de sévoflurane par comparaison au propofol. [65, 83] Ces éléments expliquent que le monitorage par le BIS d'une anesthésie avec les halogénés soit d'indication limitée dès lors que la concentration de fin d'expiration est mesurée. L'utilisation du BIS a été proposée lors de l'induction anesthésique avec les halogénés car, pendant l'induction, les concentrations de fin d'expiration ne permettent pas d'estimer la concentration cérébrale. Malheureusement, la mesure du BIS ne permet pas de prédire la survenue de mouvements lors de l'induction et de l'intubation. Cependant, grâce à l'utilisation du BIS, la consommation d'agents halogénés ainsi que le délai de réveil seraient réduits. [159] La réduction du délai de réveil grâce à l'utilisation du BIS serait cependant insuffisante pour éviter le passage en salle de surveillance postinterventionnelle de patients anesthésiés avec du sévoflurane. [1] La profondeur d'anesthésie peut être aussi évaluée par l'analyse des potentiels évoqués auditifs de moyenne latence qui sont inhibés de façon dose-dépendante par les agents halogénés. L'analyse globale du tracé permet d'obtenir un index dont les performances sont elles aussi inférieures à celle de la concentration de fin d'expiration pour évaluer le niveau de sédation ou la réaction motrice à l'incision chirurgicale. [83]

L'apparition d'une activité pointe-onde lors de l'administration de sévoflurane et d'enflurane est observée à forte concentration. Aux concentrations utilisées lors de l'entretien de l'anesthésie, Artru et al. ne mettent pas en évidence d'activité pointe-onde chez des patients de neurochirurgie. [6] Lors de leur utilisation pour l'entretien de l'anesthésie, l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane ne sont pas considérés comme proconvulsivants.

Les agents halogénés comme le $\rm N_2O$ allongent la latence des potentiels auditifs de moyenne latence de façon proportionnelle à leur concentration.

Les agents halogénés comme le N_2O allongent la latence et diminuent l'amplitude des potentiels évoqués moteurs et somesthésiques de moyenne latence, ce qui en limite l'utilisation lorsqu'un monitorage médullaire est nécessaire pour la chirurgie du rachis ou de la moelle. Au-delà de 1 CAM, ces potentiels disparaissent. Cet effet médullaire témoignant d'un effet combiné des halogénés aux niveaux spinal et cortical est d'ailleurs mis en pratique clinique par la notion de CAM. Il permettrait, par ailleurs, d'expliquer la meilleure immobilité chirurgicale lorsque l'anesthésie est entretenue par des agents halogénés plutôt que par des anesthésiques intraveineux.

Effets analgésiques

Les halogénés ne sont pas considérés comme ayant un effet analgésique. Cependant, il existe une potentialisation entre anesthésiques halogénés et morphiniques pour obtenir l'immobilité chirurgicale (cf. notion de CAM). Les agents halogénés pourraient contrôler l'intégration du phénomène douloureux car le sévoflurane comme l'halothane réduisent le débit sanguin cérébral évalué par tomographie à émission de positons, spécifiquement dans le thalamus. Paradoxalement, les halogénés auraient au contraire des effets antianalgésiques à une concentration de 0,1 CAM. [163]

Débit sanguin cérébral, pression intracrânienne et consommation d'oxygène cérébrale

Les agents halogénés augmentent globalement le débit sanguin cérébral du fait de leur effet vasodilatateur. Cet effet est plus marqué avec l'halothane (x 2) et l'enflurane (x 1,5). Chez l'adulte, la régulation du débit sanguin cérébral en réponse aux variations de PaCO2 est maintenue avec l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane jusqu'à 2 CAM, mais pas avec l'enflurane et l'halothane utilisés aux concentrations cliniques. [113] Ainsi, en présence d'une hyperventilation modérée et d'une pression artérielle moyenne stable, le débit sanguin cérébral est maintenu pour 1 CAM de ces agents anesthésiques. [84] Le maintien de l'autorégulation en réponse à l'hypercapnie est cependant limité, notamment chez l'enfant, dès 1,5 CAM de desflurane. [94] Ainsi, le seuil d'hypercapnie pour lequel l'autorégulation du débit sanguin cérébral est abolie atteint en moyenne 56 mmHg. [96] Lors d'une induction au masque, l'altération de l'autorégulation liée aux fortes concentrations de sévoflurane et à l'hypercapnie secondaire à l'hypoventilation contre-indique formellement cette technique d'induction chez les patients souffrant d'une hypertension intracrânienne.

En présence d'agents halogénés comme l'isoflurane, l'adjonction de N₂O augmente le débit sanguin cérébral chez les sujets sains comme chez ceux opérés de tumeurs cérébrales. Les conséquences de cette augmentation supplémentaire de débit sanguin cérébral induite par les halogénés et le N2O sont variables et dépendent de la réserve de compliance du tissu cérébral à l'intérieur de la boîte crânienne. En l'absence de pathologie cérébrale ou d'élévation de la pression intracrânienne, les possibilités d'expansion cérébrale rendent l'administration de N2O et des halogénés sans conséquence sur la pression intracrânienne. À l'inverse, en présence d'une élévation préalable de la pression intracrânienne, l'augmentation de débit sanguin cérébral induite par l'association N2O-halogénés peut s'accompagner d'une élévation de pression intracrânienne au-delà des réserves de compliance. Ainsi, Todd et al. rapportent une élévation de pression intracrânienne supérieure à 24 mmHg chez les patients opérés de tumeurs cérébrales et recevant l'association isoflurane-N₂O. [142] En l'absence de monitorage et notamment en urgence, une hypertension intracrânienne constitue donc une contre-indication formelle à l'administration des agents halogénés. Inversement, en l'absence d'effet de masse au scanner, l'administration de desflurane ou d'isoflurane ne s'accompagne pas d'élévation de la pression intracrânienne chez des patients opérés de tumeurs cérébrales supratentorielles. [53]

La répartition du débit sanguin cérébral dans les différentes zones du cerveau est modifiée par les agents halogénés. Des

études réalisées en tomographie à émission de positons suggèrent une redistribution sous-corticale du flux sanguin et une réduction du débit dans le thalamus et les amygdales cérébelleuses, le lobe pariétal à 1 CAM de sévoflurane puis frontal à 2 CAM.

L'enflurane peut augmenter la pression intracrânienne indépendamment de ses effets sur le débit et le volume sanguin cérébral, via l'augmentation de volume du liquide céphalorachidien. $^{[7]}$ Cet effet observé initialement avec le desflurane n'a pas été retrouvé plus récemment dans des conditions d'hypocapnie modérée avec et sans N_2O , ce qui permet de ne pas contre-indiquer cet agent pour la chirurgie des tumeurs cérébrales sans effet de masse.

Tous les agents halogénés diminuent la consommation d'oxygène cérébrale ainsi que la consommation de glucose parallèlement à la diminution d'activité électrique et, à ce titre, sont considérés comme des neuroprotecteurs cérébraux. [88, 99] Expérimentalement, cet effet neuroprotecteur a été démontré par une récupération plus rapide des stocks d'adénosine triphosphate intracellulaire et une moindre extension des lésions induites par l'ischémie. En pratique clinique, cet effet neuroprotecteur des agents halogénés n'a pas été rapporté.

Effets respiratoires

Les agents halogénés dépriment la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie de façon dose-dépendante. La réponse à l'hypoxie est altérée dès 0,1 CAM d'agent halogéné et disparaît au-delà de 1,1 CAM d'halogénés. Cet effet justifie le maintien de l'oxygénothérapie dans les 30 minutes suivant une anesthésie. L'altération de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est la plus marquée pour le desflurane et l'enflurane, intermédiaire pour l'isoflurane, la moindre pour le sévoflurane et l'halothane. La PaCO2 en ventilation spontanée, témoin de ces effets, atteint, en l'absence de morphiniques et de stimulation chirurgicale, en moyenne 50-55 mmHg pour 1 CAM d'isoflurane et de desflurane, 45 mmHg pour 1 CAM de sévoflurane et d'halothane, et 60 mmHg pour 1 CAM d'enflurane. [12] Ces effets diminuent avec la durée d'exposition et la stimulation chirurgicale. Au-delà de 1 CAM, l'halothane a un effet dépresseur moindre que le sévoflurane mais les patients ayant une diminution supérieure à 30 % de la ventilation minute sont moins nombreux lorsque 2 CAM de sévoflurane sont administrées par comparaison à 2 CAM d'halothane. Cette altération de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est plus marquée chez les patients souffrant de BPCO ou d'insuffisance respiratoire chez lesquels l'anesthésie ne peut dans la majorité des cas être réalisée en ventilation spontanée, d'autant que le seuil d'apnée est lui aussi augmenté.

Les agents halogénés modifient la mise en jeu des différents muscles respiratoires en agissant sur les centres respiratoires. La diminution de la force contractile du diaphragme, moins marquée que celle des muscles intercostaux, est responsable d'une respiration paradoxale. Cette dernière est plus faible lors de l'utilisation d'halothane et de sévoflurane par comparaison aux autres agents anesthésiques. Malgré une hypercapnie similaire sous sévoflurane et halothane, la réduction plus marquée de la ventilation minute et de la fréquence respiratoire sous sévoflurane suggère un effet différent sur les centres respiratoires du nourrisson. [12] L'obtention d'un pic de débit expiratoire plus rapide sous sévoflurane pourrait expliquer ces différences. La diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle est responsable d'atélectasies et d'une hypoxémie. [31] À faible concentration, la diminution de volume courant induite par l'altération de la force contractile du diaphragme est contrebalancée par l'augmentation de la fréquence respiratoire mais, au-delà de 1 CAM, le volume minute diminue. La diminution de volume pulmonaire résultant de celle de la capacité résiduelle fonctionnelle induit une élévation des résistances respiratoires et une augmentation de travail respiratoire. Ces altérations peuvent être particulièrement mal tolérées chez les patients ayant un travail respiratoire de base élevé, comme les patients souffrant de bronchopathie chronique obstructive, de sténose trachéale ou chez les nourrissons.

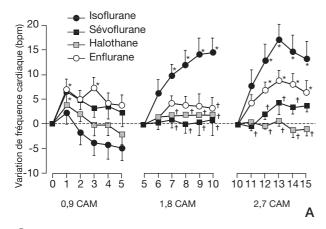
Les agents anesthésiques halogénés sont bronchodilatateurs. Chez l'animal, en cas de bronchospasme d'origine immunoallergique, 1 CAM de sévoflurane et d'halothane ont les mêmes effets bronchodilatateurs. Lorsque la bronchoconstriction est induite par l'histamine, l'halothane aurait un effet bronchodilatateur plus marqué du fait d'une inhibition plus importante des courants calciques entrants. [62] À l'inverse, d'autres auteurs retrouvent un effet bronchodilatateur moins marqué avec l'halothane par comparaison au desflurane et au sévoflurane lorsque la bronchoconstriction est déclenchée par du leucotriène C₄. [150] Le desflurane a, selon certains auteurs, un effet bronchodilatateur moins marqué que les autres agents halogénés, probablement du fait de son caractère irritant pour les voies respiratoires. Ce caractère irritant du desflurane, plus marqué chez les patients fumeurs, est dose-dépendant et ne se traduit pas par une moindre tolérance du masque laryngé. [56] En pratique clinique, il n'existe pas d'argument formel pour privilégier spécifiquement un agent halogéné chez l'asthmatique.

Sur des préparations in vitro de poumon isolé, les agents anesthésiques par inhalation dépriment de façon dose-dépendante la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Cet effet n'est pas retrouvé chez l'animal entier ou chez l'homme, ni avec l'isoflurane, le desflurane ou le sévoflurane lors de chirurgie avec exclusion pulmonaire. [74, 75, 147]

Effets cardiocirculatoires

Effets généraux

Les agents halogénés diminuent la pression artérielle de façon dose-dépendante. Cet effet dépend d'un effet vasodilatateur périphérique qui est plus marqué pour l'isoflurane et le sévoflurane que pour le desflurane. La chute de pression artérielle observée sous halothane est liée à son effet dépresseur myocardique car il n'est pas vasodilatateur. Cet effet vasodilatateur peut avoir deux conséquences, notamment en présence de concentrations élevées d'halogénés : d'une part la réduction de la postcharge du ventricule gauche permet de maintenir le débit cardiaque malgré l'effet inotrope négatif des halogénés ; d'autre part, une tachycardie réactionnelle survient au-delà de 1,5 CAM de sévoflurane et d'isoflurane par mise en jeu de la réponse baroréflexe lorsque celle-ci est conservée, notamment chez le sujet jeune. À l'inverse, cette tachycardie est moins marquée chez les sujets âgés du fait d'une moindre activité du baroréflexe liée à l'âge. Cette tachycardie réactionnelle est la plus intense avec l'isoflurane et le sévoflurane (Fig. 10). [112] Sous isoflurane, elle peut atténuer les effets de l'hypotension contrôlée. Lors de l'induction au masque avec du sévoflurane sans adjuvant ni prémédication, cette tachycardie réactionnelle pourrait être associée à l'activité pointe-onde cérébrale décrite par certains auteurs. Elle constitue une limite d'utilisation de cette technique chez des sujets à risque coronarien, mais son incidence réelle n'est pas connue. La tachycardie réactionnelle observée au-delà de 1 CAM de desflurane a été attribuée à une stimulation sympathique déclenchée par l'effet irritant de cet éther sur les bronches. [149] Cette réaction, elle aussi plus volontiers observée chez le sujet jeune, est bloquée par l'administration de morphiniques, de clonidine, de β-bloquant et de N₂O. Elle ne témoigne pas d'un allègement de l'anesthésie et doit conduire à une diminution des concentrations délivrées par le vaporisateur. En dehors de ces tachycardies réactionnelles, les halogénés diminuent la fréquence cardiaque par plusieurs mécanismes : effet bathmotrope négatif direct des halogénés sur le nœud sinoauriculaire (à l'origine de rythmes jonctionnels d'échappement particulièrement pour l'halothane, le desflurane et le sévoflurane), effet parasympathomimétique (particulièrement avec l'halothane lors de l'induction chez l'enfant justifiant une prémédication parasympatholytique), [20] effet sympatholytique. Des bradycardies sévères (voire une asystolie) ont été rapportées lors d'inductions associant un morphinique d'action rapide (comme le rémifentanil) avec du sévoflurane à fortes concentrations. L'explication qui peut être avancée n'est pas un effet plus marqué sur le tissu de conduction, mais plutôt un réel surdosage lié au mode d'administration (fortes concentrations d'agent



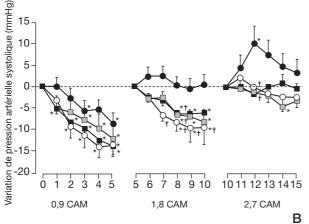


Figure 10. Effet des agents halogénés sur la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque à 0,9, 1,8 et 2,7 CAM (A, B).

halogéné), à la synergie entre opiacés et halogénés sur la fréquence cardiaque, ainsi qu'à la cinétique rapide de l'agent halogéné et du morphinique. [27]

Lors de l'entretien de l'anesthésie pour des concentrations moindres d'agents halogénés, la fréquence cardiaque est plus basse sous sévoflurane que sous isoflurane lorsque la pression artérielle est maintenue constante en faisant varier la concentration alvéolaire autour de 1 CAM. [55] Certains auteurs retrouvent une chute tensionnelle plus marquée avec l'isoflurane qu'avec le sévoflurane malgré un effet vasodilatateur similaire. [126, 127, 140] L'effet vasodilatateur du desflurane est moins marqué que celui de l'isoflurane.

Malgré ces différences relevées dans des conditions d'utilisation spécifiques, les études cliniques multicentriques associant halogénés, morphiniques et $\rm N_2O$ ne retrouvent aucune différence de pression artérielle et de fréquence cardiaque chez des patients coronariens et/ou hypertendus chez lesquels l'entretien de l'anesthésie est réalisé avec de l'isoflurane, du sévoflurane ou du desflurane. [14, 128, 132]

Chez l'enfant de moins de 1 an, les effets du sévoflurane sur la pression artérielle sont moins marqués que ceux de l'halothane. Cependant, lors d'administration de sévoflurane, la pression artérielle moyenne diminue car la fréquence cardiaque de base physiologiquement plus élevée ne peut augmenter. [89] En présence d'une cardiopathie congénitale chez l'enfant, les épisodes d'hypotension sévère sont deux fois plus fréquents sous halothane que sous sévoflurane malgré l'utilisation plus importante de médicaments vasopresseurs. [129] Ce maintien de la pression artérielle sous sévoflurane est lié à un effet dépresseur myocardique moindre, voire absent par comparaison à l'halothane (cf. infra).

Réponse baroréflexe et système nerveux autonome

Les agents halogénés dépriment la réponse baroréflexe. La diminution de la pente de la réponse baroréflexe et le déplacement de son zéro (seuil inférieur de mise en jeu) vers des pressions plus basses participent à la mauvaise tolérance hémodynamique des halogénés chez les patients en état de choc. Cette altération de la réponse baroréflexe est plus importante avec l'halothane et l'enflurane qu'avec l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane. Avec l'isoflurane comme avec le sévoflurane, la sensibilité de la réponse baroréflexe est réduite de 50 à 60 % et ne récupère qu'au bout de 120 minutes en présence d'une hypertension, et au bout de 60 minutes en cas d'hypotension. [105] Pendant l'entretien de l'anesthésie, les agents halogénés diminuent l'activité du système nerveux sympathique, y compris lorsque les concentrations de sévoflurane sont augmentées brutalement. [103] Cependant, lors d'une induction par inhalation avec du sévoflurane chez l'adulte, l'augmentation majeure de fréquence cardiaque qui est observée pourrait s'expliquer par une activation du système sympathique ou une diminution plus marquée de l'activité du système parasympathique. Cet effet observé aussi chez l'enfant permet de se passer de la prémédication parasympatholytique jusqu'alors nécessaire avec l'halothane. [20]

Contractilité et débit cardiaque

Les agents halogénés ont un effet inotrope négatif direct sur les fibres myocardiques. L'altération de la contractilité résulte d'une diminution de la durée du potentiel d'action de la fibre myocardique secondaire à une réduction de 25 % des flux calcique entrant et potassique sortant. [118] Cet effet est plus marqué pour l'halothane et l'enflurane que pour l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane, dont les effets cardiovasculaires sont proches. La diminution de contractilité s'accompagne d'une diminution de consommation d'oxygène du myocarde. En dehors de toute variation de fréquence cardiaque, le débit cardiaque est maintenu sous isoflurane, desflurane et sévoflurane jusqu'à 2 CAM malgré la réduction de contractilité grâce à la diminution de postcharge liée à l'effet vasodilatateur. L'élévation de fréquence cardiaque pour les plus fortes concentrations participe au maintien du débit cardiaque. Le maintien du débit cardiaque et de la fonction systolique lors de l'administration du desflurane dépend aussi du maintien ou de l'activation du système sympathique. Ainsi, lorsqu'un β-bloquant est administré, la fonction systolique est plus altérée sous desflurane que sous sévoflurane ou isoflurane. La fonction diastolique est aussi diminuée sous halogénés de façon indépendante de l'activité du système nerveux autonome, probablement parce que, lors de la relaxation, les halogénés ralentissent le recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique. Le moindre effet vasodilatateur du desflurane explique une diminution de fonction diastolique légèrement plus marquée qu'avec l'isoflurane et le sévoflurane.

Chez l'enfant et le nouveau-né, lors d'une anesthésie avec 1 et 1,5 CAM de sévoflurane, l'index cardiaque et la contractilité du myocarde évalués par échocardiographie sont conservés, contrairement à ce qui est observé avec l'halothane. [152] Cet argument hémodynamique, plus que l'argument pharmacocinétique, justifie l'utilisation préférentielle du sévoflurane dans cette indication.

Automaticité, conduction, troubles du rythme

Le desflurane et l'isoflurane diminuent le potentiel d'action des cellules automatiques du nœud auriculaire de façon similaire mais de façon moindre que l'halothane. [120] Les agents halogénés peuvent altérer la conduction intracardiaque. Cet effet est le plus marqué avec l'enflurane et l'halothane, et moindre pour les autres agents halogénés avec lesquels il n'apparaît que pour des concentrations supérieures à 2 CAM. La période réfractaire effective est diminuée avec le desflurane alors qu'elle est allongée avec l'isoflurane. [120] Le desflurane et l'isoflurane ont un effet similaire sur le nœud auriculoventriculaire. [120]

L'halothane et à un moindre degré l'enflurane sensibilisent le myocarde à l'effet proarythmogène de l'adrénaline. Cet effet, à l'origine de troubles du rythme ventriculaire, n'est pas ou rarement observé avec l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane. La survenue de ces anomalies, bien qu'exceptionnelle, implique de changer de technique anesthésique.

Cliniquement, l'incidence des troubles du rythme ventriculaire chez les patients coronariens soumis à une anesthésie « balancée » est similaire que l'agent halogéné soit de l'isoflurane, du desflurane ou du sévoflurane. [128] Chez l'enfant, l'incidence des troubles du rythme est plus faible sous sévoflurane que sous halothane. Ainsi, au cours de la chirurgie otorhino-laryngologique, seul un enfant sur 22 développe un rythme nodal sous sévoflurane, alors que sous halothane on observe un rythme nodal ou des extrasystoles ventriculaires chez 12 enfants sur 18. [67, 103] Plus récemment, Loeckinger et al. ont observé un allongement de l'espace QT pendant l'anesthésie avec du sévoflurane chez des nourrissons de moins de 6 mois. [93] Cet allongement potentiellement responsable de troubles du rythme ventriculaire paroxystiques justifierait une surveillance cardiovasculaire prolongée jusqu'à sa normalisation. En pratique, cette recommandation n'a de conséquence clinique qu'en cas d'allongement congénital de l'espace QT ou chez les nourrissons porteurs de cardiopathie congénitale.

Une CAM de sévoflurane n'a pas d'effet sur la période réfractaire des voies de conduction auriculoventriculaire ou des voies accessoires en cas de syndrome de Wolff-Parkinson-White. [134] Avec l'enflurane, l'allongement de la conduction se fait préférentiellement dans cette voie accessoire, l'intervalle de couplage entre les deux voies n'étant pas modifié. Chez les patients souffrant d'un tel trouble conductif, l'utilisation de l'enflurane pourrait donc être privilégiée. À l'inverse, avec l'isoflurane et l'halothane, l'allongement de l'intervalle de couplage peut favoriser la survenue d'arythmie et une tachycardie de réentrée.

Circulations coronaire et locales

Sur cœur isolé, les agents halogénés provoquent une vasodilatation de la circulation coronaire et le débit coronaire est augmenté par recrutement de la réserve coronaire. Toujours dans des conditions expérimentales, l'effet vasodilatateur prédomine sur la macrocirculation avec l'isoflurane, alors qu'avec le sévoflurane la vasodilatation intéresse aussi la microcirculation. Parallèlement, la consommation d'oxygène du myocarde est diminuée, ce qui confère aux agents halogénés un effet cardioprotecteur comme en témoigne la diminution de production de lactates mesurés dans le sinus coronaire. En pratique, les risques d'ischémie coronaire dépendent aussi des effets hémodynamiques généraux, raison pour laquelle l'enflurane et l'halothane ne sont pas recommandés pour l'anesthésie des sujets coronariens. Avec l'isoflurane, l'effet vasodilatateur prédominant sur la macrocirculation a été tenu responsable de syndromes de vol coronaire, mais uniquement chez les sujets présentant une atteinte coronaire tritronculaire. [106] À l'exception de cette circonstance particulière, les effets cliniques de l'isoflurane, du desflurane et du sévoflurane sur la pression artérielle et le pourcentage d'ischémie périopératoire chez les patients coronariens sont similaires. [36] Ainsi, chez les patients coronariens opérés d'une chirurgie cardiaque ou non, les variations hémodynamiques et les épisodes périopératoires d'ischémie coronaire sont de même intensité et durée pour ces trois agents anesthésiques administrés pour l'entretien de l'anesthésie. Par comparaison à l'étomidate, 8 % de sévoflurane associés à 3 µg.kg⁻¹ de fentanyl permettent l'induction de l'anesthésie avec un délai et des conditions hémodynamiques et respiratoires similaires chez des patients opérés en chirurgie cardiaque. [30] Les halogénés comme l'halothane, l'isoflurane et le desflurane pourraient enfin être utilisés pour effectuer un « préconditionnement » du myocarde lors de la chirurgie cardiaque afin d'améliorer la performance myocardique à l'arrêt de la circulation extracorporelle. [97, 148] Lors de la reperfusion après ischémie coronaire chez le chien, la récupération de la fonction systolique est plus rapide sous sévoflurane que sous propofol lorsque cette fonction est évaluée par la fraction de raccourcissement de surface. [97] Des observations similaires sont rapportées avec le desflurane et l'isoflurane. Des études récentes mais de faible effectif confirment une amélioration des performances myocardiques après chirurgie coronaire lorsque des halogénés comme le sévoflurane et le desflurane sont utilisés pendant toute l'anesthésie. Le type d'agent et la concentration à utiliser préférentiellement dans cette indication restent à préciser.

Les effets des agents halogénés sur les autres circulations périphériques ont été peu étudiés. Les agents halogénés altèrent la vasoréactivité de l'artère mésentérique à la noradrénaline et à l'acétylcholine. Plusieurs travaux rapportent une diminution du pH intramuqueux après administration d'halogénés comme le sévoflurane et l'isoflurane, suggérant une ischémie mésentérique dont l'origine (effets généraux ou locaux de l'agent halogéné, effet de la chirurgie et du saignement associé) n'est pas établie. [130] L'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane altèrent peu ou pas le débit sanguin hépatique, contrairement à ce qui est observé avec l'halothane. [72, 115, 148]

Autres effets

Effets sur les fibres musculaires

Les agents halogénés potentialisent les curares par un effet direct musculaire. L'effet du N2O éventuellement associé est mineur par comparaison à celui des agents halogénés. La potentialisation des curares est variable avec l'agent halogéné et le type de curare utilisé. Les résultats des différentes études publiées sont souvent contradictoires. C'est le cas par exemple du rocuronium et de l'isoflurane pour lesquels certains retrouvent une potentialisation de 60 % et d'autres aucune, alors que la majorité des auteurs observe une potentialisation des curares plus marquée pour l'isoflurane par comparaison à l'halothane et à l'enflurane. [133, 155, 156] Le desflurane et le sévoflurane euxmêmes potentialisent de façon plus importante que l'isoflurane la curarisation induite par le cisatracurium et le rocuronium. [154-156] La cinétique très lente des gaz dans le compartiment musculaire pourrait expliquer ces discordances de résultats entre halogénés, et entre les études pour un même halogéné. Cette potentialisation se traduit par une diminution ou un espacement des doses administrées en bolus ou en perfusion continue pour maintenir constant un niveau donné de relâchement musculaire. Cette réduction peut atteindre 40 à 50 %, notamment avec l'isoflurane et le sévoflurane. La grande variabilité des résultats publiés ne peut que faire recommander une adaptation des doses en fonction d'un monitorage strict de la curarisation. De même, l'allongement de la durée d'action des curares après bolus unique ou à l'arrêt de la perfusion est très variable selon les sources. Là encore, le monitorage de la curarisation est requis, notamment pour décider ou pas de réinjecter les curares ou de les antagoniser en fin d'intervention. En fin d'intervention, la néostigmine agit au bout d'un délai deux fois supérieur en présence d'agent halogéné comme le sévoflurane et l'isoflurane. [123]

Les agents halogénés participent à l'immobilité chirurgicale en déprimant l'activité des neurones moteurs spinaux. [122] Cet effet des agents halogénés limite la survenue de mouvements pendant l'intervention, notamment chez les patients pour lesquels la curarisation doit être limitée comme ceux souffrant de myasthénie.

Tous les agents anesthésiques halogénés peuvent déclencher une crise d'hyperthermie maligne chez les patients dits « HMS » porteurs du gène de l'hyperthermie maligne, comme chez ceux souffrant de myopathie comme le *central core disease* ou la maladie de Duchenne de Boulogne (ainsi qu'un grand nombre de maladies musculaires héréditaires). La crise peut survenir de façon retardée. Ainsi, un délai de 180 minutes a-t-il été retrouvé lors d'une anesthésie au desflurane. [64] Chez ces patients, tous les agents halogénés sont formellement contre-indiqués.

Tous les agents halogénés relâchent la musculature lisse utérine de façon proportionnelle à leur concentration. À concentration modérée (< 2 CAM), cet effet est similaire entre les différents halogénés, y compris avec le sévoflurane. Les fortes concentrations obtenues après une induction par inhalation peuvent induire un défaut de rétraction utérine favorisant le saignement. [108]

Le relâchement de la musculature lisse de l'œil participe, avec la réduction de production d'humeur aqueuse, à la diminution de pression intraoculaire observée avec tous les halogénés.

Lorsque 8 % de sévoflurane sont utilisés pour l'induction, l'élévation de pression intraoculaire liée à l'intubation peut être supprimée par l'association d'une petite dose de morphiniques. [32, 47]

Effets émétisants

Tous les agents halogénés sont émétisants. Après administration de sévoflurane et de desflurane, l'incidence des nausées et des vomissements postopératoires est plus élevée qu'après celle de propofol, qui a des propriétés antiémétiques, mais moindre qu'après celle d''isoflurane ou d'halothane, probablement pour des raisons cinétiques. [98] L'utilisation des halogénés augmenterait le risque émétique. Ainsi, selon une méta-analyse, l'incidence des vomissements postopératoires augmente de 20 à 40 % (celle des nausées de 9 à 20 %) lorsque du sévoflurane est utilisé pour l'induction de l'anesthésie par comparaison au propofol. [69] Lors de la chirurgie ambulatoire, l'incidence des nausées et des vomissements postopératoires est plus fréquente 30 minutes après une anesthésie induite et entretenue avec du sévoflurane par comparaison au propofol, mais au bout de 90 minutes la différence disparaît. [28] Lorsque l'agent halogéné est seulement utilisé pour l'entretien de l'anesthésie, l'incidence des nausées et des vomissements est extrêmement variable et atteint de 10 à 67 % des patients. [8, 73] Par comparaison avec le propofol, l'augmentation d'incidence des nausées et des vomissements après administration d'agents halogénés est transitoire et disparaît après 2 à 4 heures car l'effet antiémétique du propofol est concentration-dépendant. [5] Dans une étude prospective chez 1 180 patients, Apfel et al. ne retrouvent pas de différence d'incidence de risque émétique entre l'isoflurane, l'enflurane ou le sévoflurane. [5] Dans cette étude, l'incidence des nausées-vomissements précoces est proportionnelle à la durée d'administration des agents volatils. Les antiémétiques comme le dropéridol, les inhibiteurs de la 5-hydroxytryptamine ou les corticoïdes à faibles doses permettent, seuls ou en association, une réduction de 50 à 98 % de l'incidence de cet effet secondaire qui dépend aussi du type de chirurgie, du terrain et de l'administration de morphiniques. Le faible coût et l'efficacité du dropéridol permettent en pratique d'utiliser les agents halogénés seuls ou associés à du N₂O (y compris en cas d'antécédents émétiques postopératoires) et de ne pas privilégier l'utilisation du propofol dans cette indication.

Coagulation

Contrairement à l'isoflurane, l'halothane et le sévoflurane inhibent in vitro l'agrégation plaquettaire et inhibent la synthèse de thromboxane A_2 plaquettaire. Les conséquences en termes de risque hémorragique périopératoire n'ont été ni démontrées, ni évaluées.

Dose-test, anesthésie péridurale et anesthésiques halogénés

Lors de la réalisation d'anesthésie locorégionale sous anesthésie générale avec du sévoflurane chez l'adulte ou chez l'enfant, le passage intravasculaire de l'anesthésique local doit être dépisté par la diminution d'amplitude de l'onde T. Une réduction de 25 % de l'onde T a en effet une meilleure sensibilité et spécificité que l'élévation de fréquence cardiaque ou de pression artérielle. [138, 139]

■ Utilisation pratique

Induction

Parmi les agents anesthésiques, seuls l'halothane et surtout le sévoflurane peuvent être utilisés lors de l'induction chez l'adulte et chez l'enfant. L'effet irritant du desflurane contre-indique formellement son utilisation comme agent d'induction. L'effet irritant de l'isoflurane est moindre qu'avec le desflurane, mais le plus long délai d'induction rend cette technique moins maniable pour la pratique clinique. Si l'induction au masque chez l'enfant est très largement utilisée depuis longtemps,

l'induction au masque chez l'adulte est une pratique récente. Peu utilisée, elle permet cependant, dans l'extrême majorité des cas, une stabilité hémodynamique et des conditions d'intubation excellentes tout en conservant la ventilation spontanée. Ceci constitue un avantage en cas d'intubation difficile. Les complications respiratoires secondaires observées lors de l'induction par inhalation avec du sévoflurane ont la même fréquence que lors d'une induction intraveineuse et la majorité des auteurs retrouve une même acceptation de la technique dès lors qu'il est demandé au patient d'inspirer une capacité vitale forcée d'un mélange contenant 50 % de N₂O et 8 % de sévoflurane. Cette technique dite « de la capacité vitale » permet d'accélérer la vitesse de perte de conscience qui varie alors entre 20 et 60 secondes.

La majorité des utilisateurs emploie dès l'induction leur circuit-filtre, ce qui permet de réduire la consommation d'agents halogénés. En effet, le circuit ainsi saturé d'halogénés est utilisé pour l'entretien de l'anesthésie dès l'induction. Cette pratique évite d'avoir à saturer l'espace mort du circuit secondairement comme c'est le cas après une induction intraveineuse. Une valve spécifique, la valve SIBI®, permet de réaliser la préoxygénation et la préparation du circuit sans utiliser le circuit accessoire. Cette valve réduit la pollution du bloc opératoire.

Bien que simple en apparence, cette technique nécessite un minimum d'apprentissage car le délai au bout duquel il est possible d'intuber est variable entre les sujets (4 à 5 minutes) et il n'existe pour le moment aucun moyen objectif autre que le sens clinique de l'opérateur pour juger du moment optimal de l'intubation ou de l'insertion du masque laryngé. La valeur téléexpiratoire des concentrations en halogéné ne permet pas de déterminer ce délai car elle reflète mal les concentrations cérébrales pendant l'induction (cf. supra). Les publications déterminant les CAM d'intubation ou de pose de masque laryngé sont toutes effectuées en condition stationnaire et donc n'ont pas de relevance clinique lors de l'intubation. Le BIS ne permet pas lui non plus de prédire quels sujets vont ou non bouger lors de l'intubation. Seuls des critères cliniques parfois subjectifs tels que le délai écoulé depuis le début de l'induction, la position centrée des pupilles, un myosis (inconstant) et le relâchement du maxillaire inférieur permettent de juger du moment adéquat pour intuber le patient.



Des adjuvants ont été proposés lors de l'induction au masque avec le sévoflurane pour améliorer ou raccourcir les délais de perte de conscience, d'intubation ou de pose de masque laryngé. L'adjonction de N₂O au mélange permet de réduire le délai d'intubation et la concentration alvéolaire théorique d'intubation. [104] Une moindre incidence de phénomènes d'excitation lors de l'induction liée à l'association de N2O au sévoflurane est observée chez l'enfant mais pas toujours chez l'adulte. [20, 116] L'utilisation conjointe de morphiniques associés au sévoflurane peut être proposée pour améliorer les conditions d'induction. Les concentrations idéales de morphiniques et leur moment d'administration dépendent de l'objectif clinique. L'objectif théorique est de réduire la CAM de l'halogéné et d'accélérer la vitesse d'induction tout en gardant une stabilité hémodynamique et une ventilation efficace. L'adjonction de morphiniques ne permet pas d'accélérer le délai de perte de conscience. Les morphiniques permettent certes de diminuer la CAM d'intubation du sévoflurane à 2 % environ, mais parallèlement la synergie d'action sur la commande respiratoire entre opioïdes et agents halogénés est responsable d'apnées chez un nombre élevé de patients, y compris pour des concentrations de morphiniques faibles. [27] L'avantage principal des petites concentrations de morphiniques est d'obtenir une stabilité hémodynamique supérieure et d'éviter l'élévation de fréquence cardiaque induite par la technique ou l'intubation. [109] Lorsque les concentrations de morphiniques sont plus importantes, une chute de pression artérielle et de fréquence cardiaque est observée chez 30 % des patients de façon similaire à l'association propofol-alfentanil. [110] Des cas d'asystolie ont été également décrits. Enfin, l'incidence d'apnée voire la fermeture de glotte induite par les fortes concentrations de morphiniques rendent alors cette technique peu différente de l'induction par voie intraveineuse et un curare peut s'avérer nécessaire.







Lors de l'induction anesthésique avec 8 % de sévoflurane, des modifications de l'EEG sous forme d'activité pointes-ondes ont été décrites chez l'adulte et chez l'enfant. Ces modifications surviennent de façon préférentielle lorsque la concentration de fin d'expiration s'élève au-dessus de 2 CAM, en présence d'une hypocapnie spontanée ou provoquée par une hyperventilation intentionnelle, et seraient paradoxalement moins fréquentes en présence de N₂O. Ces modifications électriques peuvent être associées à des mouvements cloniques. Quelques cas de crises tonicocloniques généralisées ont été observés chez des patients prédisposés, voire ont permis de diagnostiquer une tumeur cérébrale latente. Chez les sujets prédisposés, cette activité n'est pas limitée à la zone épileptogène, ce qui suggère un risque de manifestation électrique paroxystique y compris chez les sujets sains. [63] L'incidence de ces anomalies est pour le moment mal connue, notamment chez l'adulte. Dans une étude prospective, Conreux et al. l'enregistrent chez deux enfants sur 18, alors que Constant et al. ne l'observent chez aucun enfant. [19, 20] L'utilisation d'une benzodiazépine comme agent de prémédication pourrait expliquer la discordance entre ces deux études. De plus, aucune corrélation entre cette activité électrique paroxystique et des anomalies résiduelles lors du réveil n'a pu être établie. Cette activité électrique cérébrale paroxystique survient au même moment que l'augmentation de fréquence cardiaque et l'élévation de la pression artérielle, comme c'est le cas lors des sismothérapies. La relation de cause à effet existant entre cette activité électrique et la tachycardie (voire la poussée hypertensive) observée en moyenne dans les 2 minutes suivant le début de l'induction reste cependant à établir. Clairement, chez les patients souffrant d'antécédents d'épilepsie, il semble donc préférable de ne réserver la technique d'induction au masque avec 8 % de sévoflurane qu'aux situations où l'induction par voie intraveineuse n'est pas possible. Il est alors licite d'élever le seuil épileptogène de ces patients grâce à l'administration préopératoire d'une benzodiazépine.

Enfin, chez le coronarien et l'insuffisant cardiaque, cette technique n'a pour le moment pas été validée.

Avec l'induction au masque, le coût d'une anesthésie, même de courte durée, est inférieur à celui d'une anesthésie avec du propofol sous réserve d'un contrôle strict du débit de gaz frais et de la durée de préparation du circuit. [50, 107] Ainsi, après l'induction avec un circuit-filtre, en réduisant le débit de gaz frais à 1 l.min⁻¹ et en fermant le vaporisateur, la décroissance lente des concentrations expirées jusqu'à la CAM est obtenue en 20 minutes en moyenne. Cette technique dite d'overcoasting, qui limite la délivrance des halogénés à la stricte période de l'induction, permet ainsi une réduction nette des coûts pour des anesthésies de courte durée.

Si la pratique de l'induction par inhalation a des avantages majeurs chez l'enfant, les indications spécifiques de cette technique chez l'adulte restent à définir. Plusieurs auteurs rapportent l'intérêt de cette technique en cas d'intubation difficile. [26, 50]

Entretien

Actuellement, l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane sont majoritairement utilisés après une induction intraveineuse pour l'entretien de l'anesthésie. Leurs faibles différences pharmacodynamiques expliquent que leur choix dépende de leurs différences pharmacocinétiques contrebalancées par leur coût direct et indirect (cf. infra). L'argument cinétique, très largement utilisé pour justifier un abandon de l'halothane et de l'isoflurane, résulte d'une schématisation héritée de la seule analyse des coefficients de partition sang-gaz des différents agents. La réalité est plus complexe et le délai d'obtention de concentrations alvéolaires adaptées soit à l'anesthésie soit au réveil dépend de nombreux paramètres. Ceux-ci peuvent être modulés pour obtenir des effets cliniques superposables quel que soit l'agent utilisé dans nombre de circonstances (cf. supra).

Le coût direct de l'anesthésie peut en effet être multiplié par quatre. Le prix de l'entretien et d'une adaptation thérapeutique peuvent atteindre une somme élevée dès lors que la gestion des gaz frais n'est pas rigoureuse ou qu'un circuit sans réinhalation est utilisé. Les moindres effets de la réinhalation justifient une gestion différente des ajustements thérapeutiques selon l'agent. Avec de l'isoflurane, l'augmentation rapide des concentrations de fin d'expiration ne peut être obtenue qu'en augmentant de façon simultanée la concentration délivrée par le vaporisateur et le débit de gaz frais. Du fait de la plus faible captation périphérique du sévoflurane et surtout du desflurane, [87] augmenter au maximum la concentration délivrée par le vaporisateur permet une adaptation thérapeutique rapide sans avoir à augmenter le débit de gaz frais. De plus, ce dernier peut être réglé à des valeurs très basses, inférieures à 1 l.min⁻¹, suffisantes pour compenser la consommation du patient et les fuites.

L'utilisation du N_2O en association avec les halogénés reste justifiée du fait de son effet additif sur la CAM de ces derniers. L'adjonction de 50 % de N_2O permet de réduire de moitié la consommation des agents halogénés et donc d'autant le coût d'utilisation des plus chers d'entre eux. La réduction du risque de mémorisation et celle du délai de réveil pour les agents les plus solubles constituent un avantage clinique indéniable. [45, 46]

Aucun agent halogéné ne possède d'autorisation de mise sur le marché spécifique pour un type de chirurgie donné. En pratique clinique, l'isoflurane reste indiqué dans l'extrême majorité des cas pour l'entretien de l'anesthésie générale balancée. Cependant, lorsque des concentrations élevées d'halogénés sont nécessaires, l'isoflurane s'accumule et un délai de réveil supérieur est prévisible. L'utilisation d'agents peu solubles comme le desflurane ou le sévoflurane peut donc se justifier lorsque l'anesthésiste doit réaliser une hypotension contrôlée. Plus encore, la grande maniabilité des agents peu solubles permet d'adapter le niveau d'anesthésie plus rapidement. Ainsi, l'adaptation du niveau d'anesthésie plus rapide avec du desflurane qu'avec de l'isoflurane permet une moindre utilisation des hypotenseurs associés. [9] Bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée, un contrôle moins rapide des variations de pression artérielle est prévisible avec l'isoflurane, lors de la chirurgie du phéochromocytome par exemple ou pour diminuer la poussée hypertensive liée à un stimulus nociceptif chez un hypertendu. De même, en pratique clinique, l'allègement de l'anesthésie, nécessaire en cas de chute de tension artérielle majeure, est obtenu moins rapidement avec l'isoflurane. Clairement, bien que toujours utilisable, l'isoflurane n'a plus, pour ces raisons, une place privilégiée en pratique dans les indications suivantes : chirurgie du phéochromocytome ; hypotension contrôlée; patient pour lequel des modifications hémodynamiques majeures sont attendues comme chez le patient hypertendu; contrôle du retentissement hémodynamique lors de la chirurgie comportant des clampages vasculaires carotidien ou aortique. Ainsi, le desflurane utilisé pour contrôler les à-coups de pression artérielle lors de la chirurgie aortique permet le maintien des performances hémodynamiques [48] et un contrôle rapide des chiffres tensionnels.

Si l'utilisation d'agents faiblement liposolubles a peu de conséquences sur la durée de séjour en salle de réveil, un retentissement psychomoteur lié à la persistance de faibles concentrations d'halogénés est en faveur de l'utilisation d'agents moins solubles lors de la chirurgie ambulatoire.

Réveil

Le délai et la qualité du réveil dépendent en partie du choix de l'agent anesthésique. Lors d'anesthésie de longue durée, le desflurane ne s'accumule pas, alors que le sévoflurane et surtout l'isoflurane tendent à être stockés de façon proportionnelle à la durée d'anesthésie et à la concentration utilisée en peropératoire. [41, 42] Par conséquent, le délai d'élimination du desflurane, et donc le délai de réveil, ne dépendent pas de la durée d'anesthésie, au contraire de l'isoflurane et à un moindre degré du sévoflurane. Pour des durées d'anesthésie de l'ordre de 3 heures chez les patients obèses, les moindres effets résiduels du desflurane se traduisent par une meilleure oxygénation

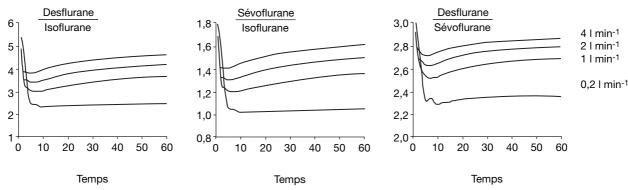


Figure 11. Consommation relative de desflurane, isoflurane et desflurane pour des débits de gaz frais de 4, 2, 1 et 0,2 lmin⁻¹.

qu'après administration d'isoflurane. [71] Chez des sujets âgés, la différence de délai de réveil après isoflurane et desflurane n'est que de 3 à 10 minutes et sans bénéfice réel sur la fonction respiratoire, la durée de séjour en salle de surveillance postinterventionnelle ou les fonctions supérieures évaluées par le Mini Mental Status Test. [17, 70] Lors d'anesthésies de courte durée, la différence entre les trois agents est faible et sans conséquence clinique pratique puisque dans la majorité des études publiées le choix de l'agent ne modifie pas la durée de séjour en salle de réveil. Pour des anesthésies de longue durée seulement, il semble donc logique de privilégier le desflurane et de ne plus utiliser l'isoflurane. Ces données doivent être pondérées car le type de morphinique et la prémédication, notamment avec du midazolam chez l'enfant, peuvent avoir plus d'influence sur le délai de réveil que le choix de l'agent par inhalation. [145]

En conclusion, la moindre somnolence et la récupération plus rapide des fonctions supérieures avec les agents de moindre solubilité comme le desflurane constituent un avantage net permettant, par exemple, de récupérer plus vite une meilleure autonomie en cas d'anesthésie ambulatoire ou d'utiliser correctement une pompe d'autoadministration de morphine.

Chez l'enfant, des phénomènes d'agitation sévère ont été décrits après anesthésie avec du desflurane, de l'isoflurane et surtout avec du sévoflurane. Après anesthésie avec du sévoflurane, 30 à 80 % des enfants peuvent être atteints selon la sévérité du phénomène. [25, 81, 143] Ces mêmes enfants anesthésiés avec du propofol ne manifestent aucune excitation au réveil. [143] Par comparaison avec l'halothane avec lequel une agitation est observée chez seulement 11,5 % des enfants, 40 % de ceux ayant reçu du sévoflurane manifestent ces symptômes au réveil. [4] L'incidence de l'agitation au réveil après sévoflurane et desflurane serait similaire. [18] Ces phénomènes, d'autant plus fréquents que l'enfant est jeune et d'âge préscolaire, sont atténués par une prémédication avec du midazolam ou 2 µgkg⁻¹ de clonidine. [4, 81, 82]

Coût et choix de l'agent halogéné

Les différences de coût entre agents halogénés constituent le critère de choix principal pour la majorité des anesthésies. À l'échelle individuelle, bien que l'augmentation des dépenses par anesthésie ne soit pas majeure, celle-ci devient importante à l'échelle d'un département d'anesthésie. Les dépenses pharmaceutiques liées aux agents halogénés sont en effet les dépenses les plus importantes d'un service d'anesthésie. [51] Lorsque le produit est administré avec un circuit-filtre, l'élévation de coût au millilitre ne se répercute pas de façon directe et proportionnelle sur le coût de l'anesthésie du fait des différences d'une part de CAM, d'autre part de réinhalation entre halogénés mais aussi de débit de gaz frais. Ainsi, par comparaison à l'isoflurane, l'augmentation moyenne de coût atteint un facteur 3,3 pour le sévoflurane à 3,9 pour le desflurane lorsqu'un circuit-filtre est utilisé avec un débit de gaz frais de 1,8 Îmin⁻¹. [136] En appliquant les tarifs alloués à un département d'anesthésie d'un centre hospitalier universitaire, ces consommations de gaz correspondent à des coûts de 2,3 euros pour l'isoflurane, 7,5 euros pour le sévoflurane et 9 euros pour le desflurane administrés pendant 100 à 122 minutes. Cette augmentation de coût peut être variable selon les pratiques (notamment en cas d'utilisation de débit de gaz frais très faible). Ainsi, en circuit fermé avec un débit de gaz frais de 0,2 lmin⁻¹, les consommations de sévoflurane et d'isoflurane sont équivalentes et celles de desflurane deux fois supérieures à celles de l'isoflurane et du sévoflurane (Fig. 11). [92] Ceci implique un surcoût théorique quatre fois supérieur à celui de l'isoflurane, surcoût similaire pour les deux agents les plus récents. La réduction de coût liée à la diminution des débits de gaz frais est beaucoup plus importante pour les agents les moins solubles que pour les agents plus solubles. [92] Pour un débit de gaz frais de 1 lmin⁻¹, la différence de consommation entre le sévoflurane et l'isoflurane atteint un rapport d'environ 1,3, et celle entre le desflurane et l'isoflurane un rapport de 3. Cette modélisation implique un surcoût de 5,4 pour le sévoflurane et de 6 pour le desflurane. [92] Cette différence ne se justifie que si l'intérêt clinique est réel. Ce dernier reste cependant subjectif et son bénéfice n'a pas été chiffré. Plus que les différences de délai de réveil ou de durée de séjour en salle de surveillance postinterventionnelle, seule une sécurité plus grande d'utilisation justifie le choix d'un agent plus cher. Ainsi, la moindre occupation de la salle de surveillance postinterventionnelle induite par l'utilisation des agents de cinétique rapide, comme le desflurane, ne peut influencer les coûts en personnels (qui restent fixes), mais augmente la disponibilité des personnels soignants pour prendre en charge les patients les plus graves. [11] Enfin, la sécurité et la maniabilité d'une induction au masque constituent un argument de plus grand poids que le coût pour justifier l'utilisation du sévoflurane chez l'enfant.

■ Conclusion

Parmi les agents halogénés, seuls l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane méritent d'être conservés dans l'arsenal thérapeutique de l'anesthésie. En pratique clinique habituelle, les différences pharmacodynamiques de ces trois agents sont minimes. Comparés à l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane sont essentiellement caractérisés par une cinétique plus rapide mais sont aussi plus coûteux. Ces deux agents doivent donc être prioritairement utilisés en circuit fermé en association à une gestion rigoureuse des débits de gaz frais. Tous les agents halogénés, quel que soit leur coût, restent néanmoins des choix beaucoup plus économiques et permettent un réveil le plus souvent plus rapide que les agents intraveineux qu'ils soient utilisés pour l'entretien ou pour l'induction de l'anesthésie. Une plus grande maniabilité plus que la rapidité du réveil constitue l'argument essentiel pour privilégier l'administration de sévoflurane et surtout de desflurane à celle d'isoflurane. La moindre âcreté et la moindre solubilité du sévoflurane permettent de l'utiliser pour l'induction au masque chez l'adulte comme chez l'enfant. La pratique de l'induction au masque chez l'adulte bénéficie d'un intérêt récent, mais certains effets liés à la technique méritent d'être mieux évalués chez certains groupes de patients.

Points essentiels

- La nature, le nombre et la position des atomes d'halogène conditionnent les propriétés pharmaceutiques, les effets et la toxicité des anesthésiques halogénés. Les propriétés physicochimiques des agents halogénés et leur liposolubilité (évaluée par le coefficient de partage huile/eau) dépendent de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor mais surtout de brome et, à moindre degré, de chlore.
- Une température d'ébullition et une pression de vapeur saturante différentes entre les halogénés conditionnent la calibration des vaporisateurs conventionnels. Ainsi, chaque agent halogéné ne peut être administré que par l'intermédiaire de son vaporisateur spécifique afin d'éviter le risque de sur- ou sous-dosage.
- L'importance de la captation tissulaire, et donc du stockage des agents halogénés, est quantifiée en pratique clinique par l'écart entre les concentrations inspirées et celles de fin d'expiration.
- Lors de l'utilisation d'un circuit-filtre, la cinétique des gaz est influencée par la concentration délivrée par le vaporisateur, le débit de gaz balayant le vaporisateur, le volume du circuit et la quantité de gaz réinhalée.
- Les bases fortes, hydroxyde de sodium et hydroxyde de potassium, contenues dans la chaux sodée ou la chaux barytée dégradent tous les agents halogénés. La formation de monoxyde de carbone survient essentiellement en cas d'utilisation de chaux barytée asséchée.
- L'effet hypnotique global des agents halogénés résulte de l'effet conjoint sur les structures médullaires et supramédullaires. Les effets hypnotiques des agents halogénés sont dose-dépendants et quantifiés par la concentration alvéolaire minimale (CAM).
- Les agents halogénés augmentent le débit sanguin cérébral du fait de leur effet vasodilatateur. Cet effet est plus marqué avec l'halothane (x 2) et l'enflurane (x 1,5). L'enflurane peut augmenter la pression intracrânienne indépendamment de ses effets sur le débit et le volume sanguin cérébral, via l'augmentation de volume du liquide céphalorachidien.
- Les agents halogénés dépriment la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hyporie de façon dose-dépendante. La réponse à l'hypoxie est altérée dès 0,1 CAM d'agent halogéné et disparaît au-delà de 1,1 CAM d'halogénés.
- Les agents halogénés diminuent la pression artérielle de façon dose-dépendante. Cet effet dépend d'un effet vasodilatateur périphérique qui est plus marqué pour l'isoflurane et le sévoflurane que pour le desflurane. Les agents halogénés dépriment la réponse baroréflexe. Cette altération de la réponse baroréflexe est plus importante avec l'halothane et l'enflurane qu'avec l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane.
- Avec l'isoflurane, l'effet vasodilatateur prédominant sur la macrocirculation a été tenu responsable de syndromes de vol coronaire, mais uniquement chez les sujets présentant une atteinte coronaire tritronculaire.
- L'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane altèrent peu ou pas le débit sanguin hépatique, contrairement à ce qui est observé avec l'halothane.
- Les agents halogénés potentialisent les curares par un effet direct musculaire. La potentialisation des curares est variable selon l'agent halogéné et le type de curare utilisés.
- Tous les agents halogénés relâchent la musculature lisse utérine de façon proportionnelle à leur concentration. À concentration modérée (< 2 CAM), cet effet est similaire entre les différents halogénés.
- Le relâchement de la musculature lisse de l'œil participe, avec la réduction de production d'humeur aqueuse, à la diminution de pression intraoculaire observée avec tous les halogénés.

■ Références

- Ahmad S, Yilmaz M, Marcus RJ, Glisson S, Kinsella A. Impact of bispectral index monitoring on fast tracking of gynecologic patients undergoing laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 2003;98:849-52.
- [2] Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn* 2000;**9**:370-86.
- [3] Antkowiak B. Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABA(A) receptor. *Anesthesiology* 1999;91:500-11.
- [4] Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997;87:1298-300.
- [5] Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002;**88**:659-68.
- [6] Artru AA. Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with halothane or enflurane in dogs. Anesthesiology 1983;58:533-9.
- [7] Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ. Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 1997;85:587-92.
- [8] Ashworth J, Smith I. Comparison of desflurane with isoflurane or propofol in spontaneously breathing ambulatory patients. *Anesth Analg* 1998;87:312-8.

- [9] Avramov MN, Griffin JD, White PF. The effect of fresh gas flow and anesthetic technique on the ability to control acute hemodynamic responses during surgery. *Anesth Analg* 1998;87:666-70.
- [10] Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1997;85:681-6.
- [11] Beaussier M, Decorps A, Tilleul P, Megnigbeto A, Balladur P, Lienhart A. Desflurane improves the throughput of patients in the PACU. A cost-effectiveness comparison with isoflurane. *Can J Anaesth* 2002;**49**:339-46.
- [12] Brown K, Aun C, Stocks J, Jackson E, Mackersie A, Hatch D. A comparison of the respiratory effects of sevoflurane and halothane in infants and young children. *Anesthesiology* 1998;89:86-92.
- [13] Bruhn J, Ropcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000;**92**:715-26.
- [14] Campbell C, Nahrwold ML, Miller DD. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane when administered with nitrous oxide for surgical procedures of intermediate duration. *Can J Anaesth* 1995;42: 884-90.
- [15] Carpenter RL, Eger 2nd EI, Johnson BH, Unadkat JD, Sheiner LB. Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans? *Anesth Analg* 1987;66:1-8.
- [16] Chan CK, Durieux ME. Differential inhibition of lysophosphatidate signaling by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1997;86:660-9.
- [17] Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2001;93:1489-94.

- [18] Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2002;94:1178-81.
- [19] Conreux F, Best O, Preckel MP, Lhopitault C, Beydon L, Pouplard F, et al. Effets électroencephalographiques du sévoflurane à l'induction chez le jeune enfant: étude prospective sur 20 cas. Ann Fr Anesth Reanim 2001;20:438-45.
- [20] Constant I, Dubois MC, Piat V, Moutard ML, McCue M, Murat I. Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children. *Anesthesiology* 1999;91:1604-15.
- [21] Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, Artru AA, Reichle FM, Michalowski P, et al. Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology* 2002;97:578-84.
- [22] Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H, et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995;81:569-75.
- [23] Coste C, Guignard B, Menigaux C, Chauvin M. Nitrous oxide prevents movement during orotracheal intubation without affecting BIS value. *Anesth Analg* 2000;91:130-5.
- [24] Cousin MT. Le cent-cinquantenaire du chloroforme. Un agent anesthésique plus merveilleux et terrible encore que l'éther. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;**16**:1037-44.
- [25] Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* 2000;**10**:419-24.
- [26] Cros AM, Chopin F, Lopez C, Kays C. Induction anesthésique avec le sévoflurane chez le patient adulte avec des signes prédictifs d'une intubation difficile. Ann Fr Anesth Reanim 2002;21:249-55.
- [27] Dahan A, Nieuwenhuijs D, Olofsen E, Sarton E, Romberg R, Teppema L. Response surface modeling of alfentanil-sevoflurane interaction on cardiorespiratory control and bispectral index. *Anesthesiology* 2001;94:982-91.
- [28] Dashfield AK, Birt DJ, Thurlow J, Kestin IG, Langton JA. Recovery characteristics using single-breath 8% sevoflurane or propofol for induction of anaesthesia in day-case arthroscopy patients. *Anaesthesia* 1998;53:1062-6.
- [29] Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C. Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth* 2000:84:33-7.
- [30] Djaiani GN, Hall J, Pugh S, Peaston RT. Vital capacity inhalation induction with sevoflurane: an alternative to standard intravenous induction for patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001;15:169-74.
- [31] Don HF, Wahba WM, Craig DB. Airway closure, gas trapping, and the functional residual capacity during anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 36:533-9.
- [32] Duman A, Ogun CO, Okesli S. The effect on intraocular pressure of tracheal intubation or laryngeal mask insertion during sevoflurane anaesthesia in children without the use of muscle relaxants. *Paediatr Anaesth* 2001:11:421-4.
- [33] Dwyer R, Bennett HL, Eger 2nd EI, Peterson N. Isoflurane anesthesia prevents unconscious learning. *Anesth Analg* 1992;**75**:107-12.
- [34] Ebert TJ, Arain SR. Renal responses to low-flow desflurane, sevoflurane, and propofol in patients. *Anesthesiology* 2000;**93**:1401-6.
- [35] Ebert TJ, Frink 2nd EJ, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:601-10.
- [36] Ebert TJ, Kharasch ED, Rooke GA, Shroff A, Muzi M. Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane Ischemia Study Group. *Anesth Analg* 1997;85:993-9.
- [37] Eger 2nd EI. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. Anesth Analg 1992;75:S3-S7.
- [38] Eger 2nd EI, Halsey MJ, Koblin DD, Laster MJ, Ionescu P, Konigsberger K, et al. The convulsant and anesthetic properties of cistrans isomers of 1,2-dichlorohexafluorocyclobutane and 1,2dichloroethylene. *Anesth Analg* 2001;93:922-7.
- [39] Eger 2nd EI, Ionescu P, Koblin DD, Weiskopf RB. Compound A: solubility in saline and olive oil; destruction by blood. *Anesth Analg* 1996;83:849-53.

- [40] Eger 2nd EI, Ionescu P, Laster MJ, Gong D, Weiskopf RB, Kerschmann RL. Quantitative differences in the production and toxicity of CF2= BrCl versus CH2F-O-C(= CF2)(CF3) (compound A): the safety of halothane does not indicate the safety of sevoflurane. Anesth Analg 1997;85:1164-70.
- [41] Eger 2nd EI, Johnson BH. Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane, and sevoflurane: a test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats. *Anesth Analg* 1987;66: 977-82.
- [42] Eger 2nd EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, et al. The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic charasteristics of compound A in volunteers. *Anesth Analg* 1998;86: 414-21.
- [43] Eger 2nd EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997;**84**:160-8.
- [44] Eilers H, Kindler CH, Bickler PE. Different effects of volatile anesthetics and polyhalogenated alkanes on depolarization-evoked glutamate release in rat cortical brain slices. *Anesth Analg* 1999;88: 1168-74.
- [45] Einarsson S, Bengtsson A, Stenqvist O, Bengtson JP. Emergence from isoflurane/N₂O or isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1292-9.
- [46] Einarsson SG, Cerne A, Bengtsson A, Stenqvist O, Bengtson JP. Respiration during emergence from anaesthesia with desflurane/N₂O vs. desflurane/air for gynaecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1192-8.
- [47] Eltzschig HK, Darsow R, Schroeder TH, Hettesheimer H, Guggenberger H. Effect of tracheal intubation or laryngeal mask airway insertion on intraocular pressure using balanced anesthesia with sevoflurane and remifentanil. *J Clin Anesth* 2001;13:264-7.
- [48] Eyraud D, Benmalek F, Teugels K, Bertrand M, Mouren S, Coriat P. Does desflurane alter left ventricular function when used to control surgical stimulation during aortic surgery? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:737-43.
- [49] Fang ZX, Eger 2nd EI. Factors affecting the concentration of compound A resulting from the degradation of sevoflurane by soda lime and Baralyme in a standard anesthetic circuit. *Anesth Analg* 1995;**81**:564-8.
- [50] Favier JC, Da Conceicao M, Genco G, Bidallier I, Fassassi M, Steiner T, et al. Intubation fibroscopique sous sévoflurane chez l'adulte avec un masque facial endoscopique en cas d'intubation difficile. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;**22**:96-102.
- [51] Feiss P, Demontoux MH, Colin D. Anesthetic gas and vapor saving with minimal flow anesthesia. Acta Anaesthesiol Belg 1990;41:249-51.
- [52] Finkelstein MB, Baggs RB, Anders MW. Nephrotoxicity of the glutathione and cysteine conjugates of 2-bromo-2-chloro-1,1difluoroethene. J Pharmacol Exp Ther 1992;261:1248-52.
- [53] Fraga M, Rama-Maceiras P, Rodino S, Aymerich H, Pose P, Belda J. The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral arteriovenous oxygen content difference in normocapnic patients with supratentorial brain tumors. *Anesthesiology* 2003;98:1085-90.
- [54] Frei FJ, Zbinden AM, Thomson DA, Rieder HU. Is the end-tidal partial pressure of isoflurane a good predictor of its arterial partial pressure? Br J Anaesth 1991;66:331-9.
- [55] Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 1992;76:85-90.
- [56] Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ. Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000;93:404-8.
- [57] Hara T, Fukusaki M, Nakamura T, Sumikawa K. Renal function in patients during and after hypotensive anesthesia with sevoflurane. *J Clin Anesth* 1998;10:539-45.
- [58] Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Kanno M, Satoh T. The carbon dioxide absorption capacity of Amsorb is half that of soda lime. *Anesth Analg* 2001;93:221-5.
- [59] Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. Comparison of plasma alpha glutathione S-transferase concentrations during and after low-flow sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1226-9.
- [60] Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency. *Anesth Analg* 2001;92:650-5.

- [61] Higuchi H, Wada H, Usui Y, Goto K, Kanno M, Satoh T. Effects of probenecid on renal function in surgical patients anesthetized with lowflow sevoflurane. *Anesthesiology* 2001;94:21-31.
- [62] Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H. Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. *Anesthesiology* 1982; 56:107-11.
- [63] Hisada K, Morioka T, Fukui K, Nishio S, Kuruma T, Irita K, et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13:333-7.
- [64] Hoenemann CW, Halene-Holtgraeve TB, Booke M, Hinder F, Daudel F, Reich A, et al. Delayed onset of malignant hyperthermia in desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2003;96:165-7.
- [65] Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001;95:1151-9.
- [66] Iyer RA, Anders MW. Cysteine conjugate beta-lyase-dependent biotransformation of the cysteine S-conjugates of the sevoflurane degradation product compound A in human, nonhuman primate, and rat kidney cytosol and mitochondria. *Anesthesiology* 1996;85:1454-61.
- [67] Johannesson GP, Floren M, Lindahl SG. Sevoflurane for ENT-surgery in children. A comparison with halothane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:546-50.
- [68] Jones MV, Harrison NL. Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol* 1993;70:1339-49.
- [69] Joo HS, Perks WJ. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. Anesth Analg 2000;91:213-9.
- [70] Juvin P, Servin F, Giraud O, Desmonts JM. Emergence of elderly patients from prolonged desflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1997;85:647-51.
- [71] Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2000;91:714-9.
- [72] Kanaya N, Nakayama M, Fujita S, Namiki A. Comparison of the effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on indocyanine green clearance. Br J Anaesth 1995;74:164-7.
- [73] Karlsen KL, Persson E, Wennberg E, Stenqvist O. Anaesthesia, recovery and postoperative nausea and vomiting after breast surgery. A comparison between desflurane, sevoflurane and isoflurane anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:489-93.
- [74] Karzai W, Haberstroh J, Priebe HJ. The effects of increasing concentrations of desflurane on systemic oxygenation during one-lung ventilation in pigs. *Anesth Analg* 1999;89:215-7.
- [75] Kerbaul F, Bellezza M, Guidon C, Roussel L, Imbert M, Carpentier JP, et al. Effects of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in anaesthetized piglets. *Br J Anaesth* 2000;85:440-5.
- [76] Kharasch ED, Frink Jr. EJ, Artru A, Michalowski P, Rooke GA, Nogami W. Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2001;93: 1511-20.
- [77] Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995;82:689-99.
- [78] Kharasch ED, Jubert C. Compound A uptake and metabolism to mercapturic acids and 3,3,3-trifluoro-2-fluoromethoxypropanoic acid during low-flow sevoflurane anesthesia: biomarkers for exposure, risk assessment, and interspecies comparison. *Anesthesiology* 1999;91: 1267-78
- [79] Kharasch ED, Thummel KE. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993;79:795-807.
- [80] Kharasch ED, Thorning D, Garton K, Hankins DC, Kilty CG. Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1997;86:160-71.
- [81] Kulka PJ, Bressem M, Tryba M. Clonidine prevents sevofluraneinduced agitation in children. Anesth Analg 2001;93:335-8.
- [82] Kulka PJ, Bressem M, Wiebalck A, Tryba M. Prophylaxe des "Postsevoflurandelirs" mit Midazolam. Anaesthesist 2001;50:401-5.
- [83] Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, et al. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001;95:364-70.

- [84] Kuroda Y, Murakami M, Tsuruta J, Murakawa T, Sakabe T. Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1997; 87:527-32
- [85] Laisalmi M, Eriksson H, Koivusalo AM, Pere P, Rosenberg P, Lindgren L. Ketorolac is not nephrotoxic in connection with sevoflurane anesthesia in patients undergoing breast surgery. Anesth Analg 2001;92:1058-63.
- [86] Larsen M, Grondahl TO, Haugstad TS, Langmoen IA. The effect of the volatile anesthetic isoflurane on Ca(2+) -dependent glutamate release from rat cerebral cortex. *Brain Res* 1994;**663**:335-7.
- [87] Lee DJ, Robinson DL, Soni N. Efficiency of a circle system for short surgical cases: comparison of desflurane with isoflurane. *Br J Anaesth* 1996;76:780-2.
- [88] Lenz C, Frietsch T, Futterer C, Rebel A, Van Ackern K, Kuschinsky W, et al. Local coupling of cerebral blood flow to cerebral glucose metabolism during inhalational anesthesia in rats: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1999;91:1720-3.
- [89] Lerman J, Sikich N, Kleinman S, Yentis S. The pharmacology of sevoflurane in infants and children. *Anesthesiology* 1994;80:814-24.
- [90] Li X, Pearce RA. Effects of halothane on GABA(A) receptor kinetics: evidence for slowed agonist unbinding. J Neurosci 2000;20:899-907.
- [91] Lockhart SH, Cohen Y, Yasuda N, Freire B, Taheri S, Litt L, et al. Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane, and halothane from rabbit brain: an in vivo NMR study. *Anesthesiology* 1991;74:575-80.
- [92] Lockwood GG, White DC. Measuring the costs of inhaled anaesthetics. Br J Anaesth 2001;87:559-63.
- [93] Loeckinger A, Kleinsasser A, Maier S, Furtner B, Keller C, Kuehbacher G, et al. Sustained prolongation of the QTc interval after anesthesia with sevoflurane in infants during the first 6 months of life. *Anesthesiology* 2003;98:639-42.
- [94] Luginbuehl IA, Karsli C, Bissonnette B. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide is preserved during hypocapnia in children anesthetized with 1.0 MAC, but not with 1.5 MAC desflurane. *Can J Anaesth* 2003; 50:166-71.
- [95] Martin JL, Kenna JG, Pohl LR. Antibody assays for the detection of patients sensitized to halothane. *Anesth Analg* 1990;70:154-9.
- [96] McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1205-9.
- [97] Meissner A, Weber TP, Van Aken H, Zbieranek K, Rolf N. Recovery from myocardial stunning is faster with desflurane compared with propofol in chronically instrumented dogs. *Anesth Analg* 2000;91: 1333-8.
- [98] Meretoja OA, Taivainen T, Raiha L, Korpela R, Wirtavuori K. Sevoflurane-nitrous oxide or halothane-nitrous oxide for paediatric bronchoscopy and gastroscopy. Br J Anaesth 1996;76:767-71.
- [99] Mielck F, Stephan H, Buhre W, Weyland A, Sonntag H. Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. Br J Anaesth 1998;81:155-60.
- [100] Miyazaki H, Nakamura Y, Arai T, Kataoka K. Increase of glutamate uptake in astrocytes: a possible mechanism of action of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1997;86:1359-66.
- [101] Morgan PG, Sedensky M, Meneely PM. Multiple sites of action of volatile anesthetics in *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:2965-9.
- [102] Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, McCrystal CB, Jones DS, Fee JP. Amsorb: a new carbon dioxide absorbent for use in anesthetic breathing systems. *Anesthesiology* 1999;91:1342-8.
- [103] Muzi M, Ebert TJ. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1995; 82:919-25.
- [104] Muzi M, Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology* 1996;85:536-43.
- [105] Nagasaki G, Tanaka M, Nishikawa T. The recovery profile of baroreflex control of heart rate after isoflurane or sevoflurane anesthesia in humans. *Anesth Analg* 2001;93:1127-31.
- [106] Nakamura K, Toda H, Hatano Y, Mori K. Comparison of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. *Can J Anaesth* 1993;**40**:257-61.
- [107] Nathan N, Peyclit A, Lahrimi A, Feiss P. Comparison of sevoflurane and propofol for ambulatory anaesthesia in gynaecological surgery. *Can J Anaesth* 1998;45:1148-50.

- [108] Nathan N, Sperandio M, Erdmann W, Westerkamp B, Van Dijk G, Scherpereel P, et al. Le PhysioFlex®: un ventilateur de circuit fermé autorégulé d'anesthésie par inhalation à objectif de concentration. Ann Fr Anesth Reanim 1997;16:534-40.
- [109] Nathan N, Vandroux D, Benrhaiem M, Marquet P, Preux PM, Feiss P. Low alfentanil concentrations improve hemodynamic and intubating conditions during induction with sevoflurane. *Can J Anaesth* 2004;51: 382-7
- [110] Nathan N, Vial G, Benrhaiem M, Peyclit A, Feiss P. Induction with propofol target-concentration infusion vs 8% sevoflurane inhalation and alfentanil in hypertensive patients. *Anaesthesia* 2001;56:251-7.
- [111] Nielsen VG, Tan S, Kirk KA, Baird MS, McCammon AT, Samuelson PN, et al. Halothane and xanthine oxidase increase hepatocellular enzyme release and circulating lactate after ischemiareperfusion in rabbits. *Anesthesiology* 1997;87:908-17.
- [112] Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K. Haemodynamic and catecholamine changes during rapid sevoflurane induction with tidal volume breathing. *Can J Anaesth* 1997;**44**:1066-70.
- [113] Nishiyama T, Sugai N, Hanaoka K. Cerebrovascular CO_2 reactivity in elderly and younger adult patients during sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997;**44**:160-4.
- [114] Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger EI, Reed GF, Martin JL. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997;84:173-8.
- [115] O'Riordan J, O'Beirne HA, Young Y, Bellamy MC. Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. Br J Anaesth 1997;78:95-6.
- [116] O'Shea H, Moultrie S, Drummond GB. Influence of nitrous oxide on induction of anaesthesia with sevoflurane. Br J Anaesth 2001;87:286-8.
- [117] Palahniuk RJ, Shnider SM, Eger EI. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology* 1974;41: 82-3.
- [118] Park WK, Pancrazio JJ, Suh CK, Lynch C. Myocardial depressant effects of sevoflurane. Mechanical and electrophysiologic actions in vitro. *Anesthesiology* 1996;84:1166-76.
- [119] Piat V, Dubois MC, Johanet S, Murat I. Induction and recovery characteristics and hemodynamic responses to sevoflurane and halothane in children. *Anesth Analg* 1994;**79**:840-4.
- [120] Raatikainen MJ, Trankina MF, Morey TE, Dennis DM. Effects of volatile anesthetics on atrial and AV nodal electrophysiological properties in guinea pig isolated perfused heart. *Anesthesiology* 1998;89:434-42.
- [121] Raines DE. Anesthetic and nonanesthetic halogenated volatile compounds have dissimilar activities on nicotinic acetylcholine receptor desensitization kinetics. *Anesthesiology* 1996;84:663-71.
- [122] Rampil IJ, King BS. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. Anesthesiology 1996;85:129-34.
- [123] Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH. Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol. *Can J Anaesth* 2001;48:351-5.
- [124] Ries CR, Puil E. Ionic mechanism of isoflurane's actions on thalamocortical neurons. *J Neurophysiol* 1999;**81**:1802-9.
- [125] Ries CR, Puil E. Mechanism of anesthesia revealed by shunting actions of isoflurane on thalamocortical neurons. J Neurophysiol 1999;81: 1795-801.
- [126] Rodig G, Keyl C, Wiesner G, Philipp A, Hobbhahn J. Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model. *Br J Anaesth* 1996;**76**:9-12.
- [127] Rodig G, Wild K, Behr R, Hobbhahn J. Effects of desflurane and isoflurane on systemic vascular resistance during hypothermic cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11:54-7.
- [128] Rooke GA, Ebert T, Muzi M, Kharasch ED. The hemodynamic and renal effects of sevoflurane and isoflurane in patients with coronary artery disease and chronic hypertension. Sevoflurane Ischemia Study Group. Anesth Analg 1996;82:1159-65.
- [129] Russell IA, Miller HW, Gregory G, Balea MC, Cassorla L, DeSilva A, et al. The safety and efficacy of sevoflurane anesthesia in infants and children with congenital heart disease. *Anesth Analg* 2001;92:1152-8.
- [130] Sato K, Kawamura T, Wakusawa R. Hepatic blood flow and function in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000;90:1198-202.
- [131] Satoh H, Fukuda Y, Anderson DK, Ferrans VJ, Gillette JR, Pohl LR. Immunological studies on the mechanism of halothane-induced hepatotoxicity: immunohistochemical evidence of trifluoroacetylated hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther 1985;233:857-62.

- [132] Searle NR, Martineau RJ, Conzen P, Al-Hasani A, Mark L, Ebert T, et al. Comparison of sevoflurane/fentanyl and isoflurane/fentanyl during elective coronary artery bypass surgery. Sevoflurane Venture Group. Can J Anaesth 1996;43:890-9.
- [133] Shanks CA, Fragen RJ, Ling D. Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78:649-51.
- [134] Sharpe MD, Cuillerier DJ, Lee JK, Basta M, Krahn AD, Klein GJ, et al. Sevoflurane has no effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. *Anesthesiology* 1999;90:60-5.
- [135] Story DA, Poustie S, Liu G, McNicol PL. Changes in plasma creatinine concentration after cardiac anesthesia with isoflurane, propofol, or sevoflurane: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 2001;95: 842-8.
- [136] Suttner S, Boldt J, Schmidt C, Piper S, Kumle B. Cost analysis of targetcontrolled infusion-based anesthesia compared with standard anesthesia regimens. *Anesth Analg* 1999;88:77-82.
- [137] Taheri S, Eger 2nd EI. A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. Anesth Analg 1999;89:774-80.
- [138] Tanaka M, Goyagi T, Kimura T, Nishikawa T. The efficacy of hemodynamic and T wave criteria for detecting intravascular injection of epinephrine test doses in anesthetized adults: a dose-response study. *Anesth Analg* 2000;**91**:1196-202.
- [139] Tanaka M, Kimura T, Goyagi T, Ogasawara K, Nitta R, Nishikawa T. Evaluating hemodynamic and T wave criteria of simulated intravascular test doses using bupivacaine or isoproterenol in anesthetized children. *Anesth Analg* 2000;**91**:567-72.
- [140] Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, Seki S, Namiki A. The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans. *Anesth Analg* 1996;82:821-6.
- [141] Ti LK, Pua HL, Lee TL. Single vital capacity inhalational anaesthetic induction in adults--isoflurane vs sevoflurane. Can J Anaesth 1998;45: 949-53
- [142] Todd MM, Warner DS, Sokoll MD, Maktabi MA, Hindman BJ, Scamman FL, et al. A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. Propofol/fentanyl, isoflurane / nitrous oxide, and fentanyl/nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993;78: 1005-20
- [143] Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishguro Y, Nakata Y, et al. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg* 2000;**91**:563-6.
- [144] Vakkuri A, Jantti V, Sarkela M, Lindgren L, Korttila K, Yli-Hankala A. Epileptiform EEG during sevoflurane mask induction: effect of delaying the onset of hyperventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:713-9.
- [145] Valley RD, Freid EB, Bailey AG, Kopp VJ, Georges LS, Fletcher J, et al. Tracheal extubation of deeply anesthetized pediatric patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg* 2003;96: 1320-4.
- [146] Walton B. Halothane hepatitis in children. Anaesthesia 1986;41:575-8.
- [147] Wang JY, Russell GN, Page RD, Jackson M, Pennefather SH. Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane on arterial oxygenation during one lung ventilation. Br J Anaesth 1998;81:850-3.
- [148] Warltier DC, al-Wathiqui MH, Kampine JP, Schmeling WT. Recovery of contractile function of stunned myocardium in chronically instrumented dogs is enhanced by halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1988;69:552-65.
- [149] Weiskopf RB, Moore MA, Eger 2nd EI, Noorani M, McKay L, Chortkoff B, 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.
- [150] Wiklund CU, Lindsten U, Lim S, Lindahl SG. Interactions of volatile anesthetics with cholinergic, tachykinin, and leukotriene mechanisms in isolated Guinea pig bronchial smooth muscle. *Anesth Analg* 2002; 95:1650-5.
- [151] Winegar BD, Owen DF, Yost CS, Forsayeth JR, Mayeri E. Volatile general anesthetics produce hyperpolarization of aplysia neurons by activation of a discrete population of baseline potassium channels. *Anesthesiology* 1996;**85**:889-900.

- [152] Wodey E, Pladys P, Copin C, Lucas MM, Chaumont A, Carre P, et al. Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: an echocardiographic study. *Anesthesiology* 1997;87:795-800.
- [153] Woehlck HJ, Dunning MB, Kulier AH, Sasse FJ, Nithipataikom K, Henry DW. The response of anesthetic agent monitors to trifluoromethane warns of the presence of carbon monoxide from anesthetic breakdown. J Clin Monit 1997;13:149-55.
- [154] Wright PM, Hart P, Lau M, Brown R, Sharma ML, Gruenke L, et al. The magnitude and time course of vecuronium potentiation by desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1995;82:404-11.
- [155] Wulf H, Kahl M, Ledowski T. Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;**80**:308-12.
- [156] Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D. Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:526-32.
- [157] Yasuda N, Lockhart SH, Eger 2nd EI, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-98.

- [158] Yasuda N, Lockhart SH, Eger 2nd EI, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;**72**:316-24.
- [159] Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annila P, Korttila K. EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery. Acta Anaesthesiol Scand 1999;43:545-9.
- [160] Yli-Hankala A, Vakkuri A, Sarkela M, Lindgren L, Korttila K, Jantti V. Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 1999;91:1596-603.
- [161] Yurino M, Kimura H. Vital capacity breath technique for rapid anaesthetic induction: comparison of sevoflurane and isoflurane. *Anaesthesia* 1992;47:946-9.
- [162] Zaric D, Larsen SF, Jacobsen E, Olesen KH, Ranek L. Halothane hepatitis in a prospective study of postoperative complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:529-32.
- [163] Zhang Y, Eger 2nd EI, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2000;91:462-6.

I. Odin, Interne des Hôpitaux.

N. Nathan, Professeur des Universités (nathan@unilim.fr).

Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Centre hospitalier universitaire Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Odin I., Nathan N. Anesthésiques halogénés. EMC (Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-285-A-10, 2005.



Arbres décisionnels



Iconographies supplémentaires



Vidéos / Animations



Documents légaux



Information au patient



Informations supplémentaires



Autoévaluations

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici

4 iconographies supplémentaires

Icono supplémentaire 12

Pharmacocinétique du sévoflurane pour l'induction au masque en circuit ouvert sans modification des débits de gaz frais ou de concentration délivrée. La concentration d'intubation sans morphinique (4,7 %) est atteinte en environ 5 minutes. En présence de morphinique, la concentration cérébrale d'intubation du sévoflurane (2 %) est atteinte en 2 minutes mais au-delà il existe un surdosage important en halogénés qui peut être responsable d'effets hémodynamiques.

Cliquez ici

1 vidéo/animation

Cliquez ici

4 iconographies supplémentaires

Icono supplémentaire 13

Pharmacocinétique du sévoflurane : circuit avec réinhalation, débit de gaz frais minimal et fermeture du vaporisateur. La concentration d'intubation au niveau cérébral en présence de morphiniques est atteinte en 2 minutes. Cette gestion des gaz n'est possible qu'en cas de bonne étanchéité du masque facial.

Cliquez ici

Icono supplémentaire 14

Pharmacocinétique du sévoflurane : circuit avec réinhalation, réduction simple et rapide du débit de gaz frais et de la concentration délivrée par le vaporisateur. La concentration de sévoflurane à 2 minutes est la même que celle obtenue avec le cas présenté dans l'iconosup13. Cette gestion des gaz permet de compenser les fuites en cas d'étanchéité insuffisante du masque facial.

Cliquez ici

Icono supplémentaire 15

Pharmacocinétique du sévoflurane : circuit avec réinhalation réduction lente du débit de gaz frais et de la concentration délivrée par le vaporisateur. La consommation de sévoflurane est supérieure aux cas présentés dans les iconosup13 et 14 sans gain particulier de concentration cérébrale de sévoflurane.

Cliquez ici