

Plan

- Historique
- Propriétés de l'agent anesthésique inhalé idéal
- Mécanisme d'action
- Vaporisateurs
- Pharmacologie
 - Pharmacocinétique
 - MAC
 - Effets secondaires
- Propriétés des différents gaz anesthésiques
 - Halogénés
 - Protoxyde d'azote
 - Xénon
- Protection myocardique et des autres organes
- Répercussions environnementales

Cas #1

Une résidente organise un party pour accueillir les nouveaux résidents en anesthésie. Elle s'occupe de la nourriture et des rafraîchissements. Elle lance un défi aux résidents d'anesthésie...Elle leur demande d'amener un médicament d'anesthésie pour égayer le party!

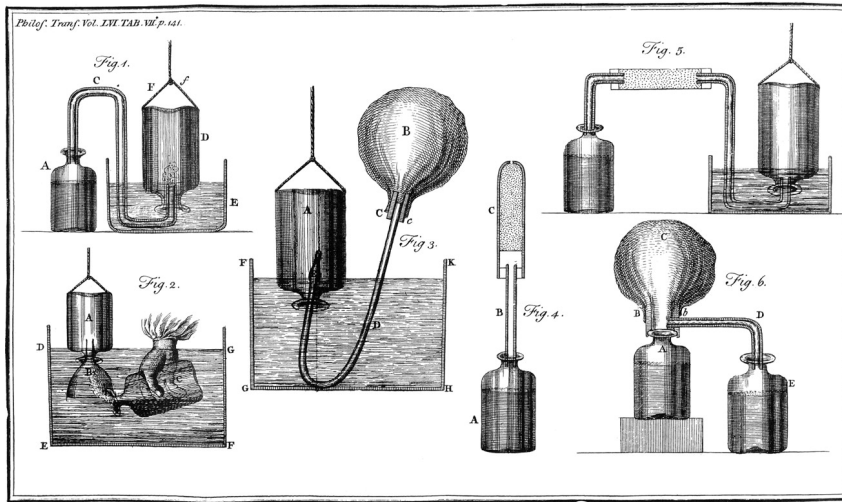
Qui gagnerait ?

Historique

- Protoxyde d'azote – Gaz hilarant
- Ether
- Chloroforme
- Propriétés de l'agent inhalé idéal
- Agents ininflammable
 - Halothane – alkane halogéné
 - Isoflurane – ether halogéné
 - Sevoflurane et desflurane

Protoxyde d'azote

(Gaz hilarant)




- Oxyde nitreux
- Découvert en 1772 par le botaniste Joseph Priestley
- Ininflammable
- Propriétés analgésiques et dissociatives
- Thomas Beddoes et James Watt ont rendu l'utilisation du protoxyde d'azote en 1794
(*Machine to produce factitious air*)

Protoxyde d'azote

(Gaz hilarant)

A GRAND EXHIBITION
OF THE EFFECTS PRODUCED BY INHALING
NITROUS OXIDE, EXHILERATING, OR
LAUGHING GAS!

WILL BE GIVEN AT *The Masonic Hall*
Wednesday EVENING, 15th



50 GALLONS OF GAS
will be
prepared and administered
to all in the audience
who desire to inhale it.

MEN will be invited from the audience, to protect those under the influence of the Gas from injuring themselves or others. This course is adopted that no apprehension of danger may be entertained. Probably no one will attempt to fight.

THE EFFECT OF THE GAS is to make those who inhale it, either
LAUGH, SING, DANCE, SPEAK OR FIGHT, &c. &c.
according to the leading trait of their character. They seem to retain consciousness enough not to say or do that which they would have occasion to regret.

N. B. The Gas will be administered only to gentlemen of the first respectability. The object is to make the entertainment in every respect, a genteel affair.

Those who inhale the Gas once, are always anxious to inhale it the second time. There is not an exception to this rule.
No language can describe the delightful sensation produced. Robert Southey, (poet) once said that "the atmosphere of the highest of all possible heavens must be composed of this Gas."
For a full account of the effect produced upon some of the most distinguished men of Europe, see Hooper's Medical Dictionary, under the head of Nitrogen.

Date: 1845 #403, Buck Hill Associates, Johnburg, N.Y.

- Devient une drogue récréationnelle pour les nobles d'Angleterre (*Laughing gaz party*)
- Utilisé en chirurgie mineure
- Potentiel anesthésique trop faible pour chirurgie majeure
- Associé à gaz anesthésiant plus puissant pour sa rapidité d'action et potentiel analgésique



Ether

(Vitriol doux)

- *Ether was discovered in 1270 AD by Raymundus Lullius and was later synthesized by Valerius Cordus in the mid 1500s. The debate as to who actually performed the first ether anesthetized surgery will probably never end. The two main doctors who claim to have done so are William Morton and Crawford Long. The first recorded use of ether for this purpose was published by Morton in 1846 after he aided Dr. John Warren in successfully removing two tumors from the neck of a man named Edward Abbott. Abbott remarked that he was aware of the procedure, yet he felt no pain.*

Ether

(Vitriol doux)

- Diéthyl éther
- Essais cliniques entre 1842-1847
principalement par Crawford Long et W.T.G. Morton
- **Inflammable**
- **Début d'action lent**
- **Fin d'action tardive**





Chloroforme

- On 4 November 1847, the Scottish obstetrician James Young Simpson discovered the anaesthetics qualities of chlorofo when he and his friends were experimenting with different substances on themselves in search for a replacement for ether as a general aneshetic. He was so astounded by the success of his own trial that the next morning he hired a chemist and within the next few days was administering it to his patients during chilbirth. The use of chloroform during surgery expanded rapidly thereafter in Europe. In the 1850s, chloroform was used during the birth of Queen Victoria's last two children.

Chloroforme

- Trihalométhane
- Incolore et avec une senteur sucrée caractéristique.
- Utilisé au départ comme solvant
- Devenu populaire comme drogue récréationnelle
- Cause des arythmies malignes (*sudden sniffer's death*)



Propriétés de l'agent inhalé idéal

Physical properties

1. **Non-flammable**, non-explosive at room temperature
2. Stable in light.
3. Liquid and vaporisable at room temperature i.e. low latent heat of vaporisation.
4. Stable at room temperature, with a long shelf life
5. Stable with soda lime, as well as plastics and metals
6. **Environmentally friendly** - no ozone depletion
7. Cheap and easy to manufacture

Propriétés de l'agent inhalé idéal

Biological properties

8. Pleasant to inhale, non-irritant, induces bronchodilatation
9. **Low blood : gas solubility** - *i.e. fast onset*
10. **High oil : water solubility** - *i.e. high potency*
11. **Minimal effects on other systems**

e.g. cardiovascular, respiratory, hepatic, renal or endocrine
12. No biotransformation - should be excreted ideally via the lungs, unchanged
13. Non-toxic to operating theatre personnel

Cas #2

Vous participer à une mission humanitaire de chirurgie cardiaque. Votre cas du matin est une correction de Tétralogie de Fallot chez une patiente de 3 ans avec une défaillance droite importante. Les infirmières (et vous) essaient de lui installer un accès veineux sans succès. Elle pleure et devient rapidement bradycarde. Vous choisissez de faire une induction au masque. Malheureusement vous n'avez que de l'Isoflurane... La patiente ne coopère pas et se débat. La ventilation au masque est difficile.

L'induction est lente. Pourquoi?

Mécanisme d'action

Site d'action

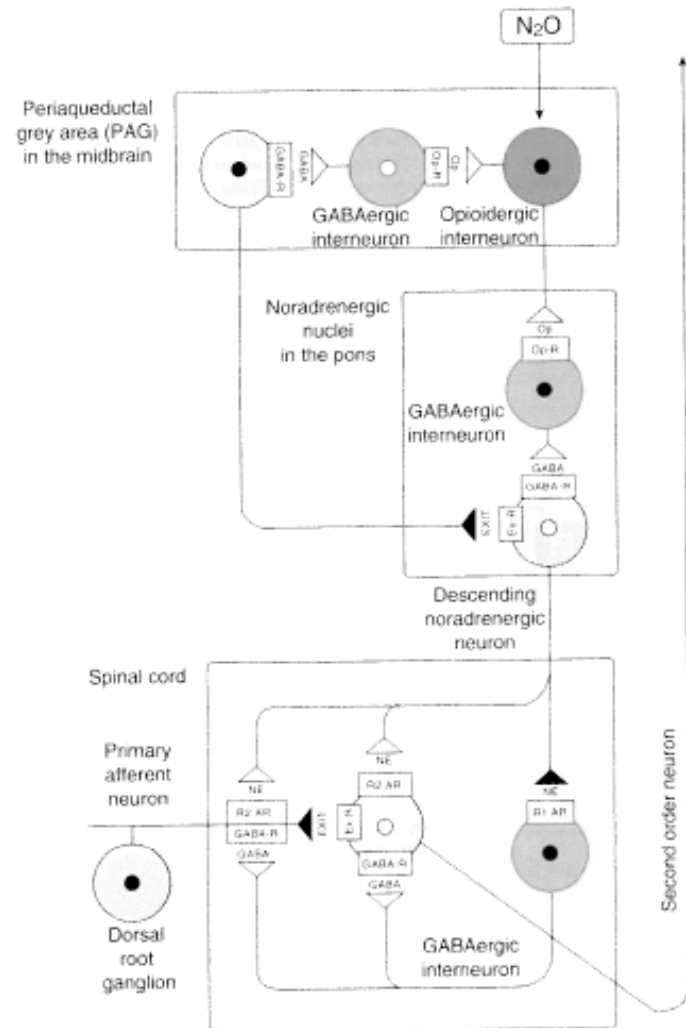
L'anesthésie générale est une collection de composantes comportementales incluant la sédation, l'immobilisation en réponse à un stimuli douloureux, l'amnésie, l'analgésie et l'atténuation de la réponse autonome.

- Site d'action général:
 - Cortex / tronc cérébral – moëlle épinière
 - Isolation de la circulation cérébrale chez des chèvres (*Antognini, Anesthesiology 1993*)
 - MAC Cerveau 2.9
 - MAC Moëlle 0.8
 - Pas d'activité sur le système nerveux périphérique
 - Pas d'altération de la conduction dans les fibres C et pas d'inhibition des mécanorécepteurs chez le chat (*De Jong, Anesthesiology 1967*)

Mécanisme d'action

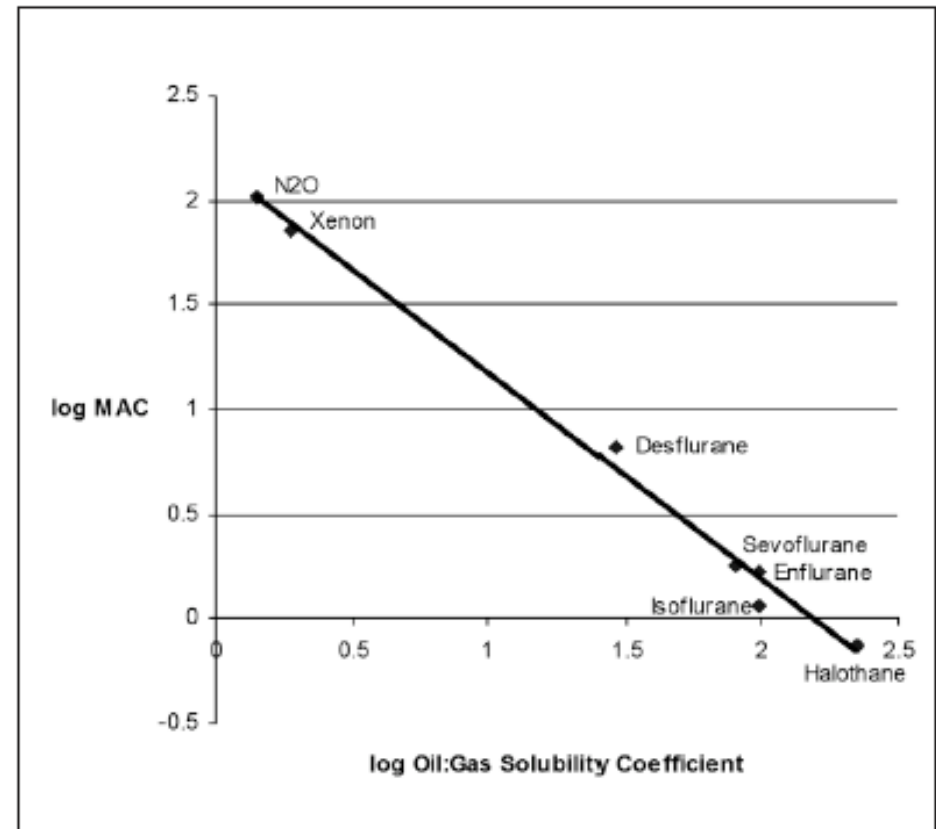
Site d'action

- Sites spécifiques
 - Amnésie: Hippocampe
 - Inconscience: Neurones corticothalamiques
 - Analgésie (N₂O seulement): Neurones substance grise périaqueducale



Mécanisme d'action

- Pas complètement élucidé
- Identique pour tous?
- Meyer – Overton hypothesis
 - La puissance anesthésique d'un agent inhalé est directement proportionnel à son coefficient de partition huile:gaz
 - L'interprétation de cette découverte voulait que le site d'action était la membrane lipidique des cellules neuronales



Mécanisme d'action

- Les anesthésiques inhalés peuvent hyperpolariser les neurones corticales et spinales par activation des canaux potassiques.
 - Effet de petite magnitude
 - Pas d'effets significatifs dans la génération et la propagation d'un potentiel d'action.
 - Halothane chez l'escargot

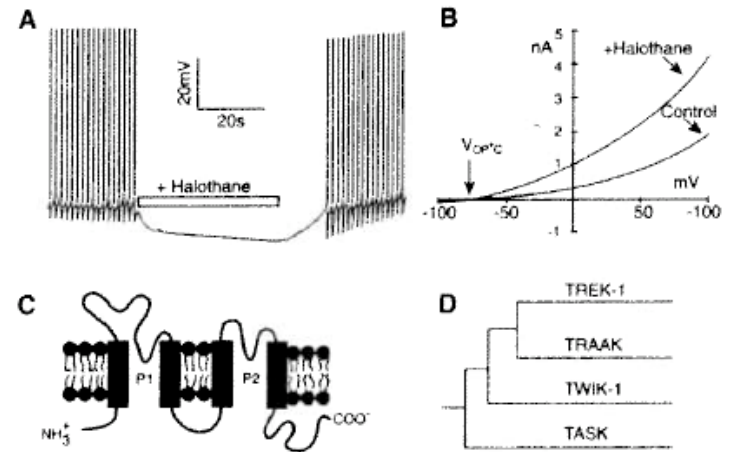
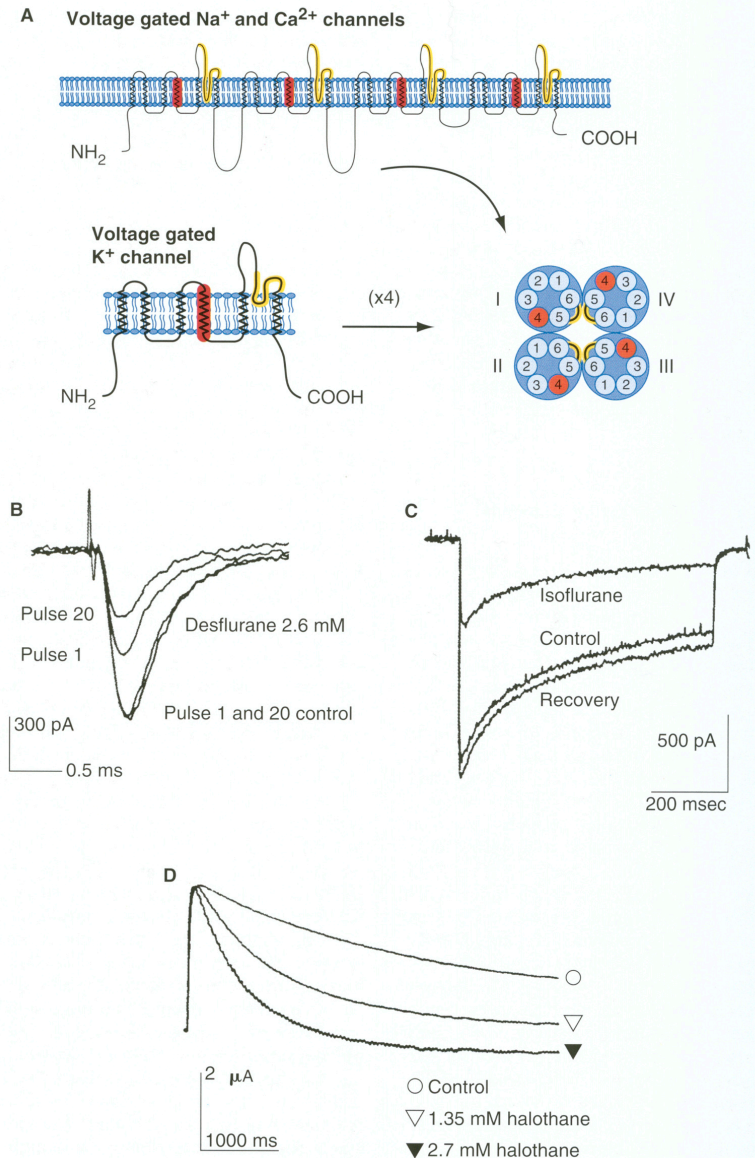


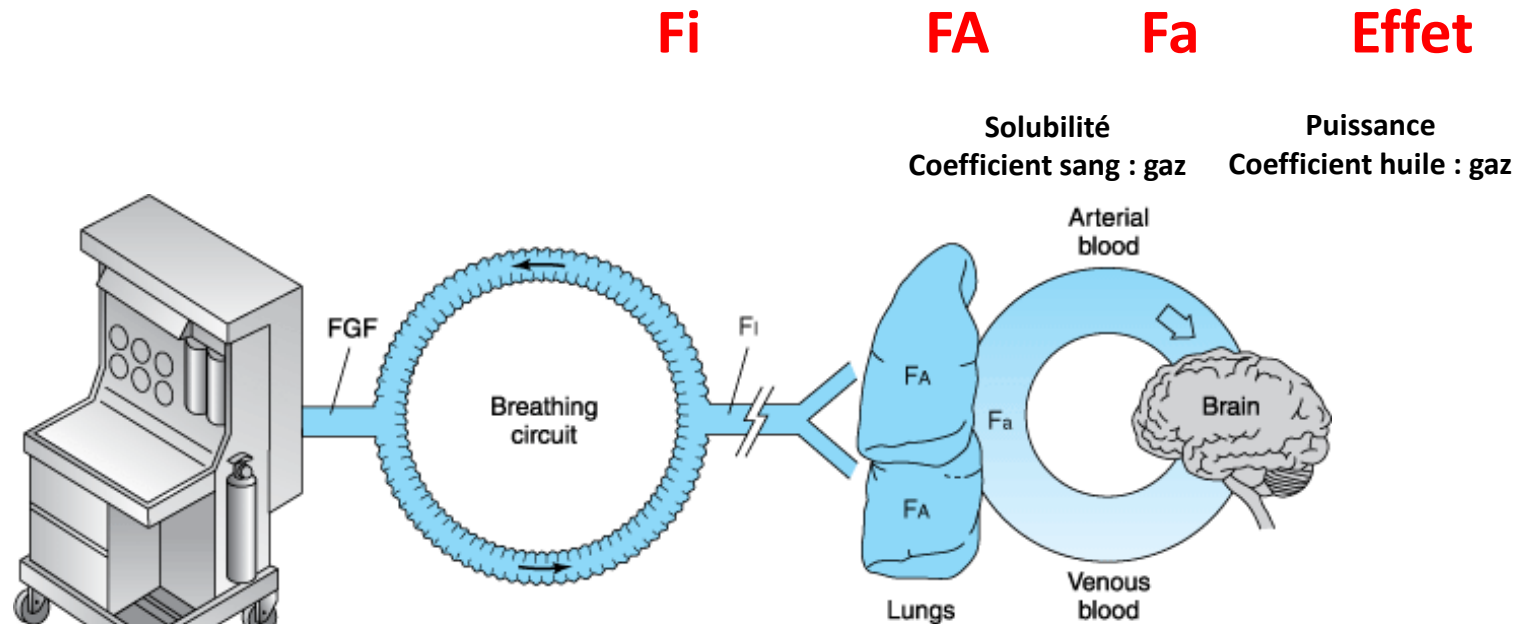
Figure 23-3. Inhaled anesthetics activate background K⁺ channels. (A) Halothane (400 μ M) reversibly hyperpolarizes a pacemaker neuron from *Lymnaea stagnalis* to a potential below that needed to trigger an action potential by activating anesthetic potassium channel. (B) Halothane (300 μ M) causes a large increase in activity of human recombinant TREK-1 cells expressed in COS cells. (C) Predicted membrane topology of a subunit of the family of the mammalian background K⁺ channels. There are four transmembrane segments and two pore-forming domains in tandem (2P/4TM). (D) Phylogenetic tree of the mammalian 2P/4TM family. Some but not all of these channels are activated by inhaled anesthetics. TASK, TWIK-related acid-sensitive K⁺ channels; TRAAK, TWIK-related arachidonic-acid-stimulated K⁺ channels; TREK, TWIK-related K⁺ channels; TWIK, tandem of P domains in weak inward rectifier K⁺ channels.

Mécanisme d'action

- Des études récentes suggèrent que le site d'action serait plutôt une protéine membranaire spécifique qui altère le transport ionique ou la fonction d'un récepteur.
- Les cibles protéiques
 - **GABA_A** : halothane, isoflurane, sevoflurane
 - **GLYCINE** : tous les anesthésiques inhalés; même effets que GABA_A
 - **CANAUX POTASSIQUES ET SODIQUES**: modulent l'excitabilité membranaire du SNC



Mécanisme d'action



Anesthesia machine

FGF (fresh gas flow) is determined by the vaporizer and flowmeter settings.

Fi (inspired gas concentration) is determined by (1) FGF rate; (2) breathing-circuit volume; and (3) circuit absorption.

FA (alveolar gas concentration) is determined by (1) uptake (uptake = $\lambda_{b/g} \times C(A-V) \times Q$); (2) ventilation; and (3) the concentration effect and second gas effect:
 a) concentrating effect
 b) augmented inflow effect

Fa (arterial gas concentration) is affected by ventilation/perfusion mismatching.

Propriétés des différents gaz anesthésiques

Propriétés physico-chimiques

	Halothane	Isoflurane	Enflurane	Desflurane	Sevoflurane	N₂O	Xenon
MW	197.0	184.5	184.5	168.0	200.1	44.0	131.0
BP (°C)	50.2	48.5	56.5	23.5	58.5	-88.0	-108
SVP at 20°C (kPa)	32.3	33.2	23.3	89.2	22.7	5200	
MAC (%)	0.75	1.17	1.68	6.60	1.80	105	71.0
Blood:gas partition coefficient	2.40	1.40	1.80	0.45	0.70	0.47	0.14
Oil:gas partition coefficient	224	98	98	29	80	1.4	1.9
Odour	Non-irritant, sweet	Irritant	Non-irritant	Pungent	Non-irritant	Odourless	Odourless

Mécanisme d'action

- **Fi** Dépend du % de gaz administré et du débit de gaz frais moins les pertes

Dose administrée = concentration x volume

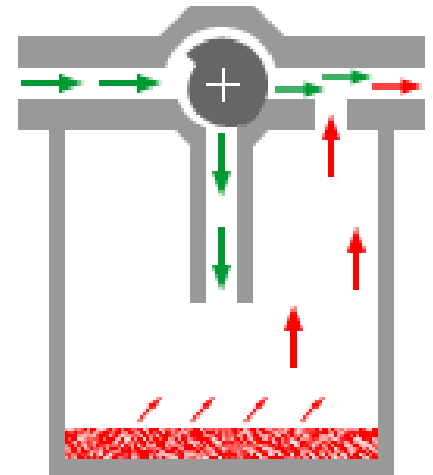
Pertes

- Absorption par le circuit
- Volume du circuit (s'équilibre...)

Vaporisateurs

Définitions

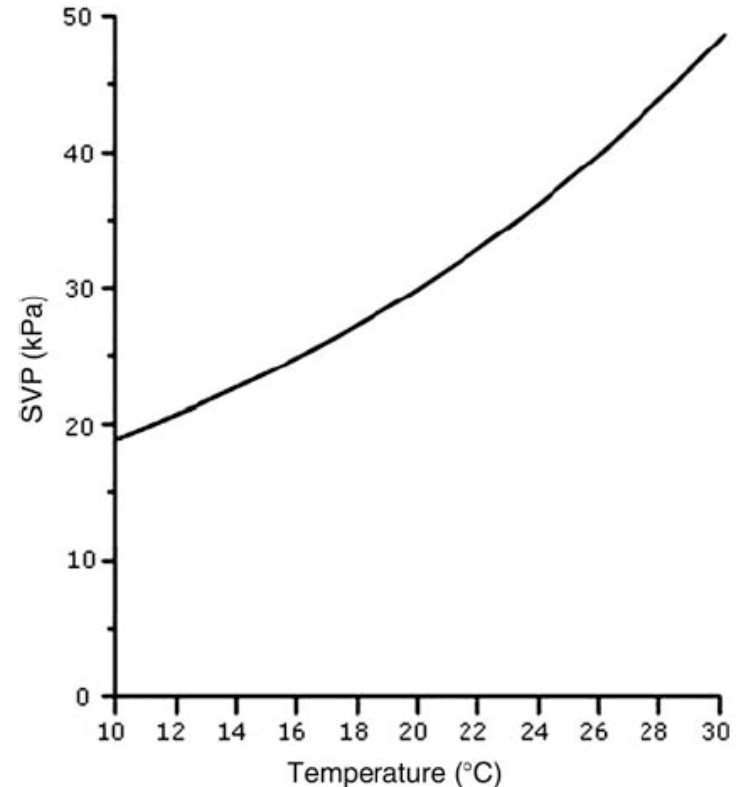
- Température critique: Température à laquelle une substance n'existe que sous forme de gaz
- Pression de vapeur saturée: Pression exercée par une substance lorsque à une température donnée le nombre de molécules qui s'évapore du liquide est égale à celle qui retourne.
- Concentration de gaz: Pression de vapeur / pression atmosphérique



Vaporisateurs

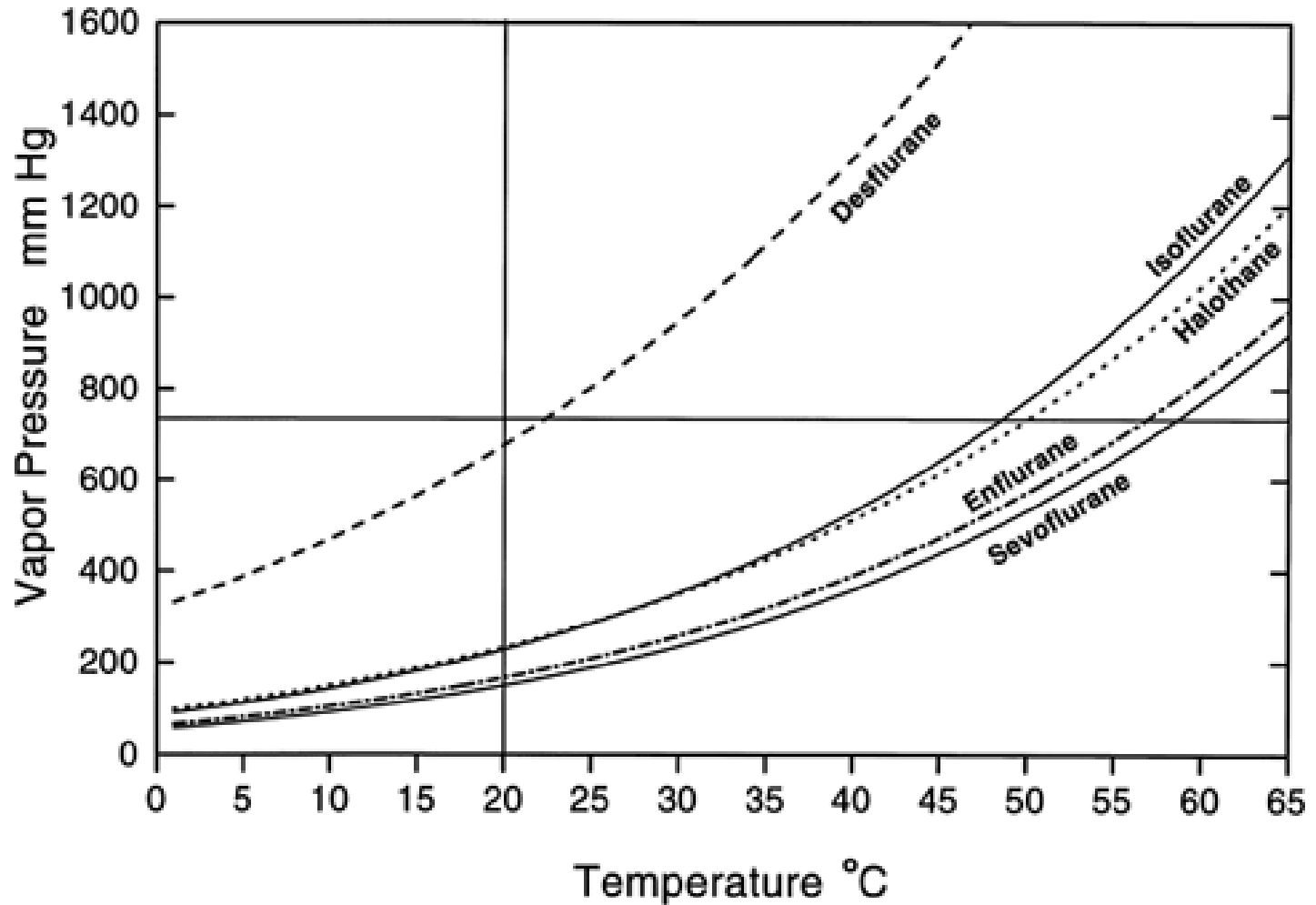
Concepts

- La pression de vapeur augmente de façon linéaire selon la température.
- Le rôle du vaporisateur est d'administrer une concentration de vapeur d'agent anesthésique précise et ajustable.
- Pour atteindre des concentrations utiles en clinique, le vaporisateur dilue l'agent inhalé dans du gaz frais grâce à un **bypass ajustable** ou en injectant directement une **quantité de vapeur mesurée** dans le flot de gaz frais.

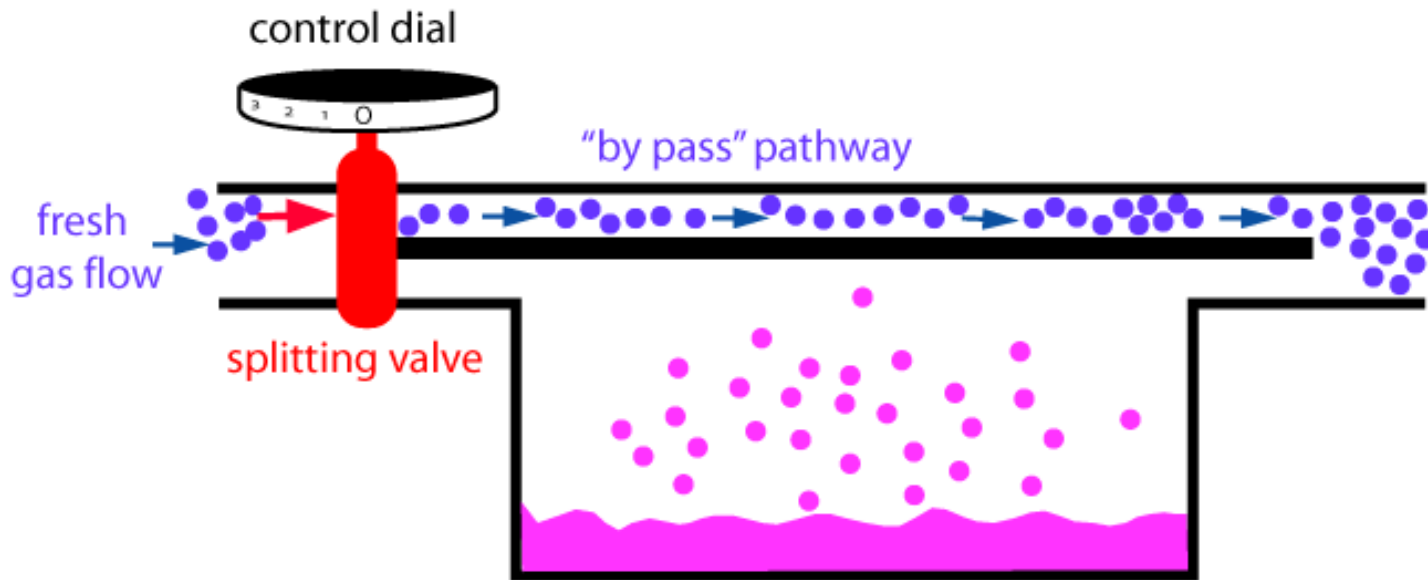


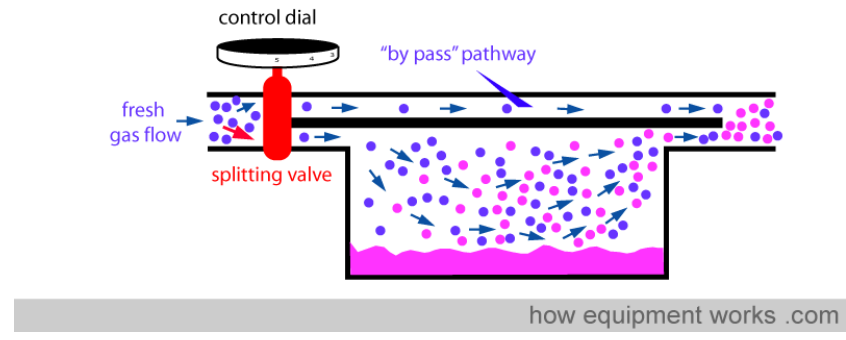
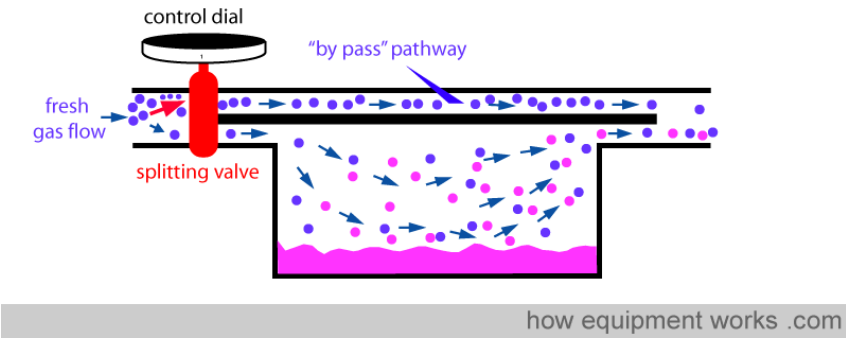
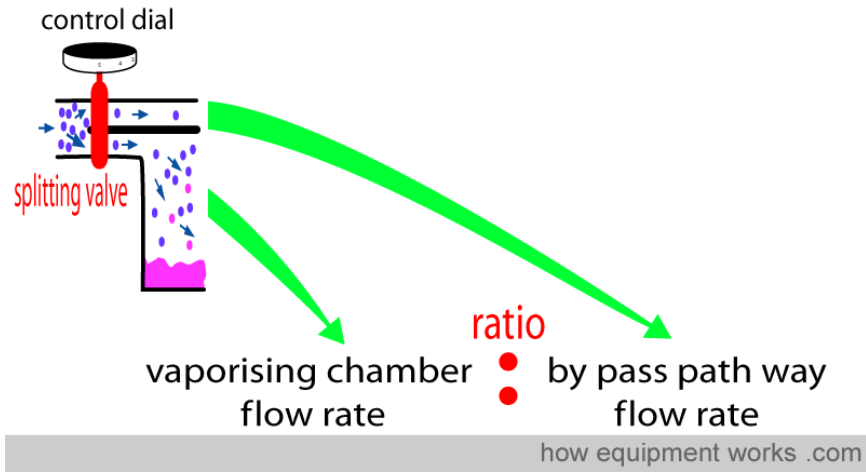
Vaporisateurs

Concepts



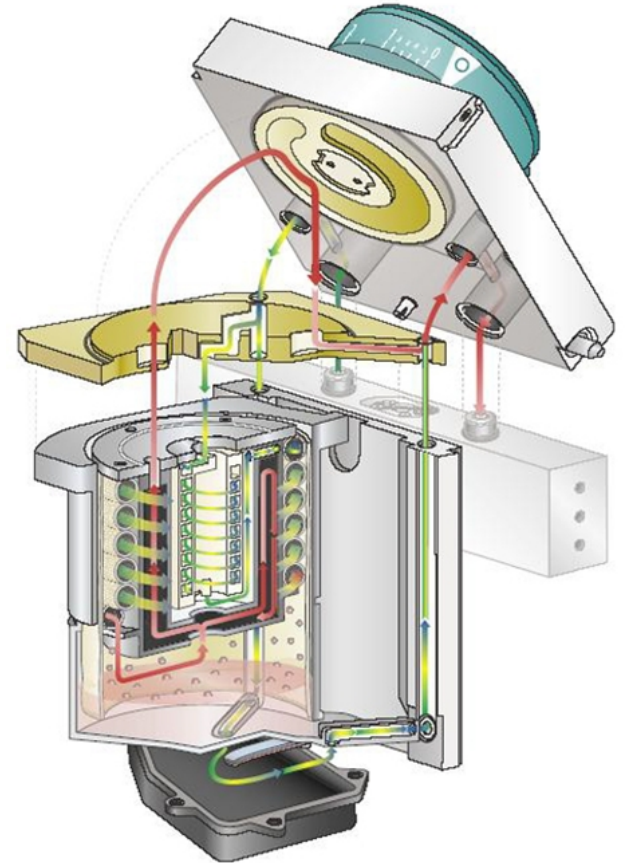
Vaporisateurs 101





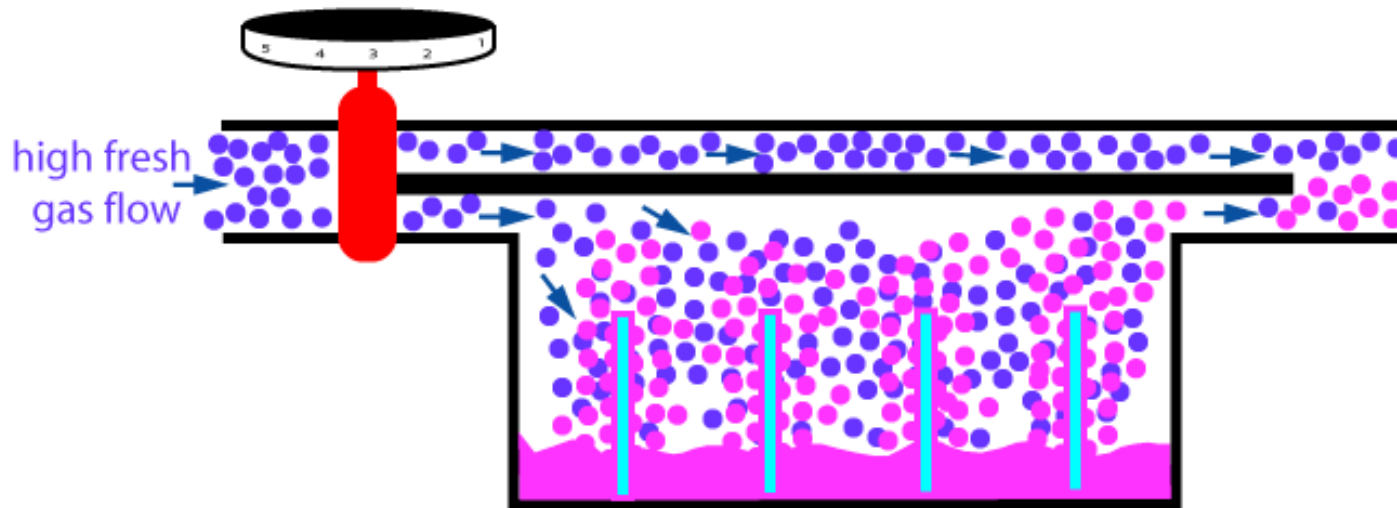
Vaporisateurs 101

- Problèmes potentiels
 1. Débit de gaz frais élevé
 2. Changement de température
 3. Effet de la pression positive



Vaporisateurs 101

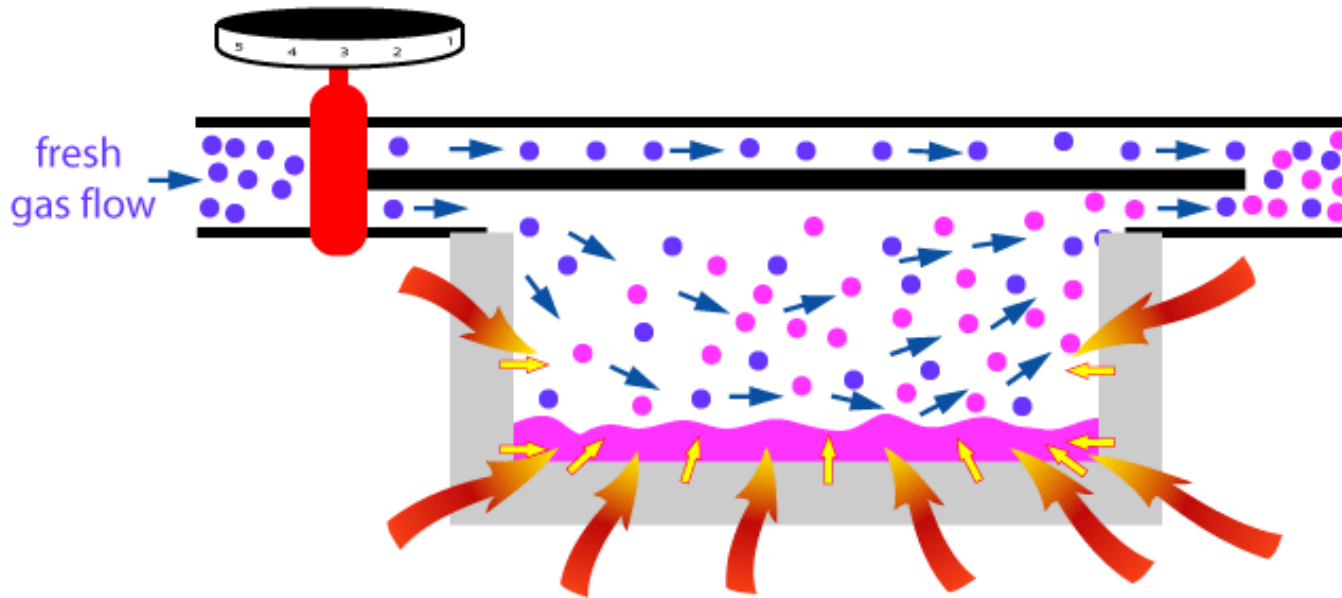
Débit de gaz frais élevé



The wicks improve vaporisation

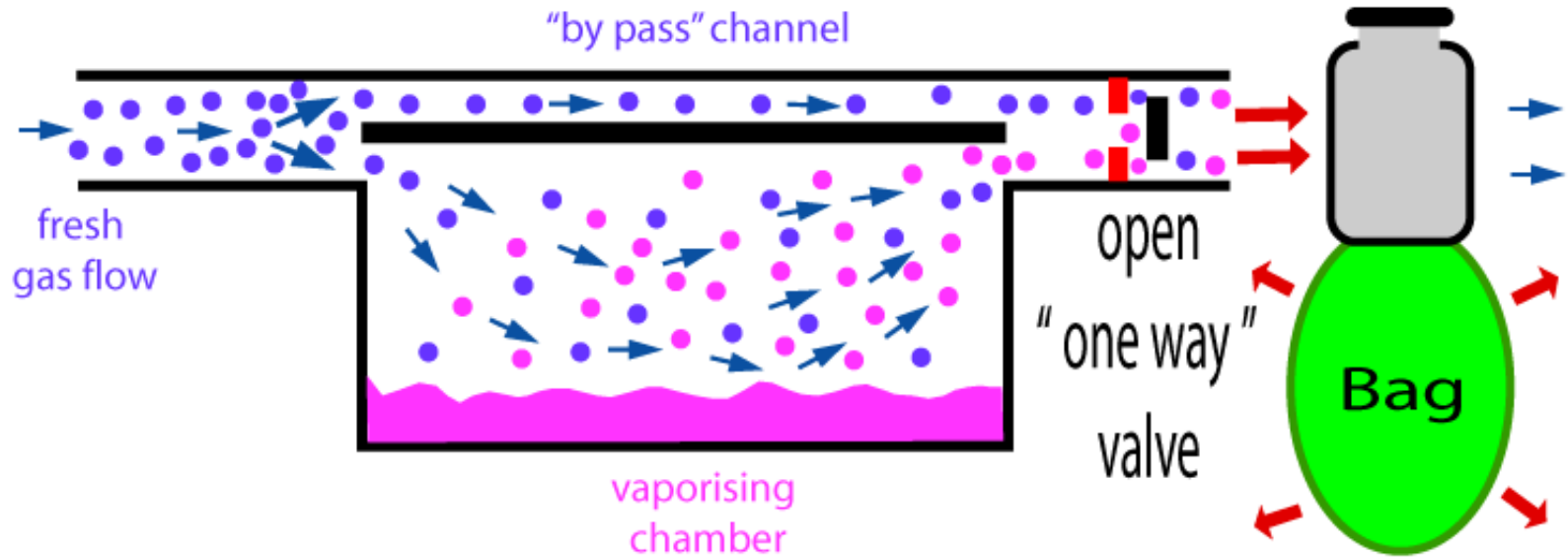
Vaporisateurs 101

Changement de température



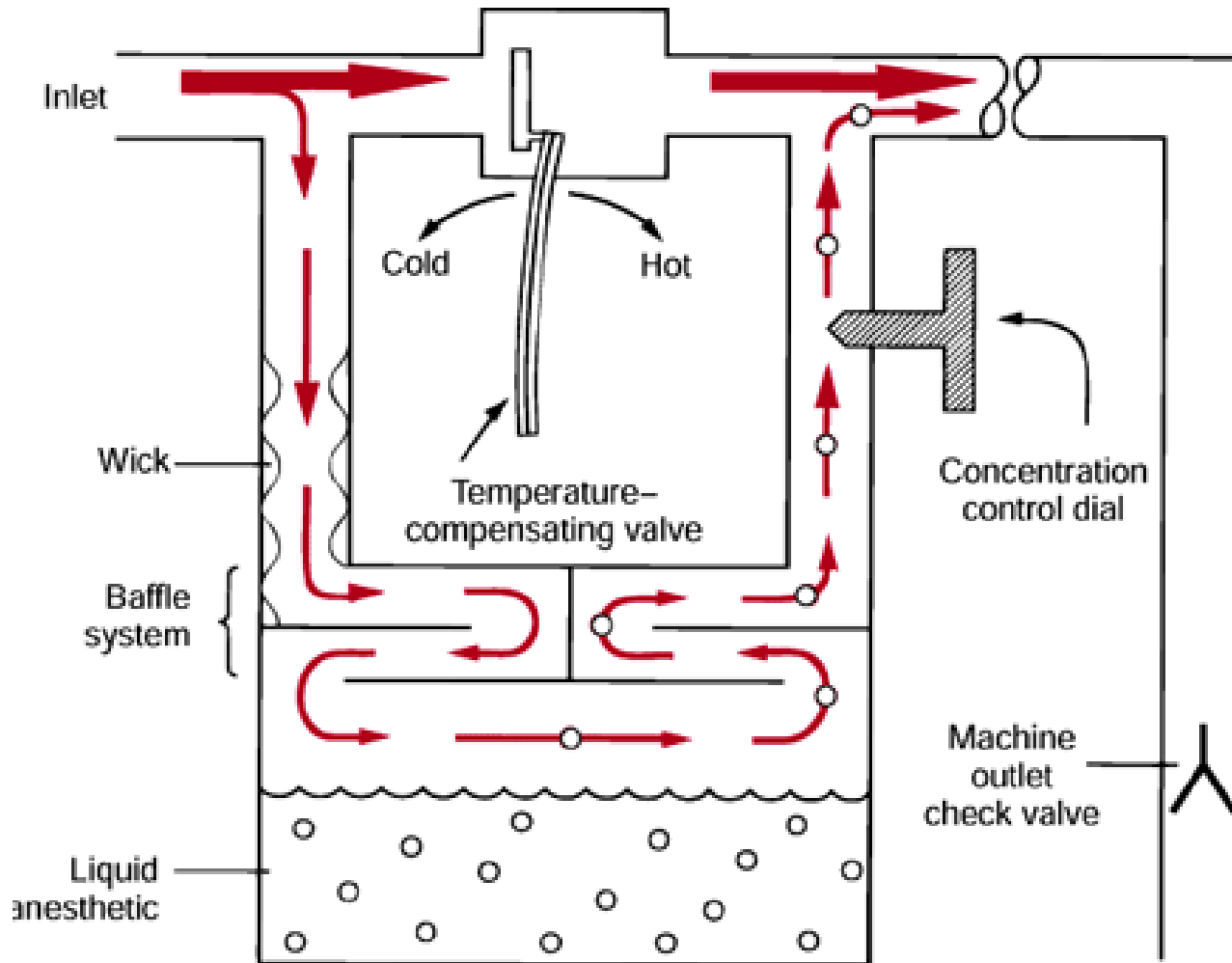
Vaporisateurs 101

Effets de la pression positive



Vaporisateurs

Bypass ajustable

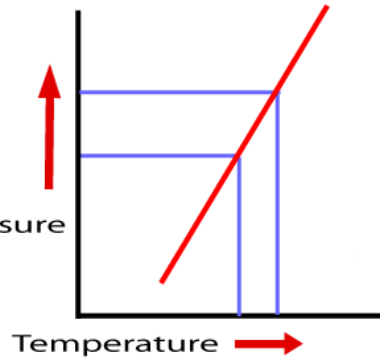


TEC-4 / TEC-5 / TEC-7/Drager Vapor 19.1

Vaporisateurs 101

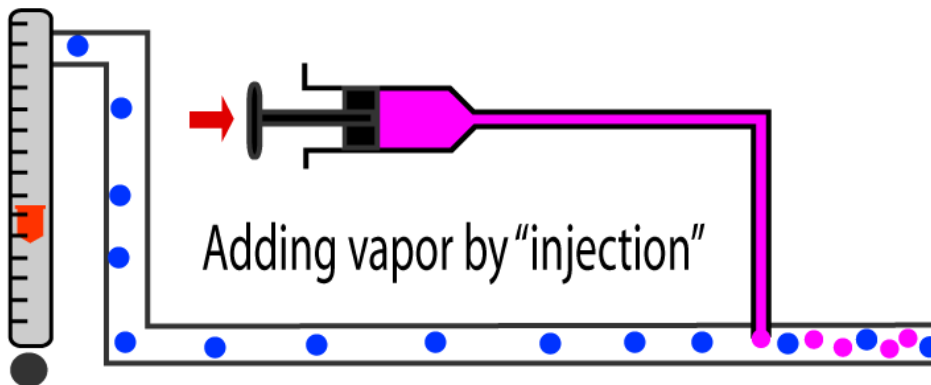
Cas du desflurane

Desflurane:
Small changes in temperature
causes
large changes in vapor pressure



Température
ébullition 23°C

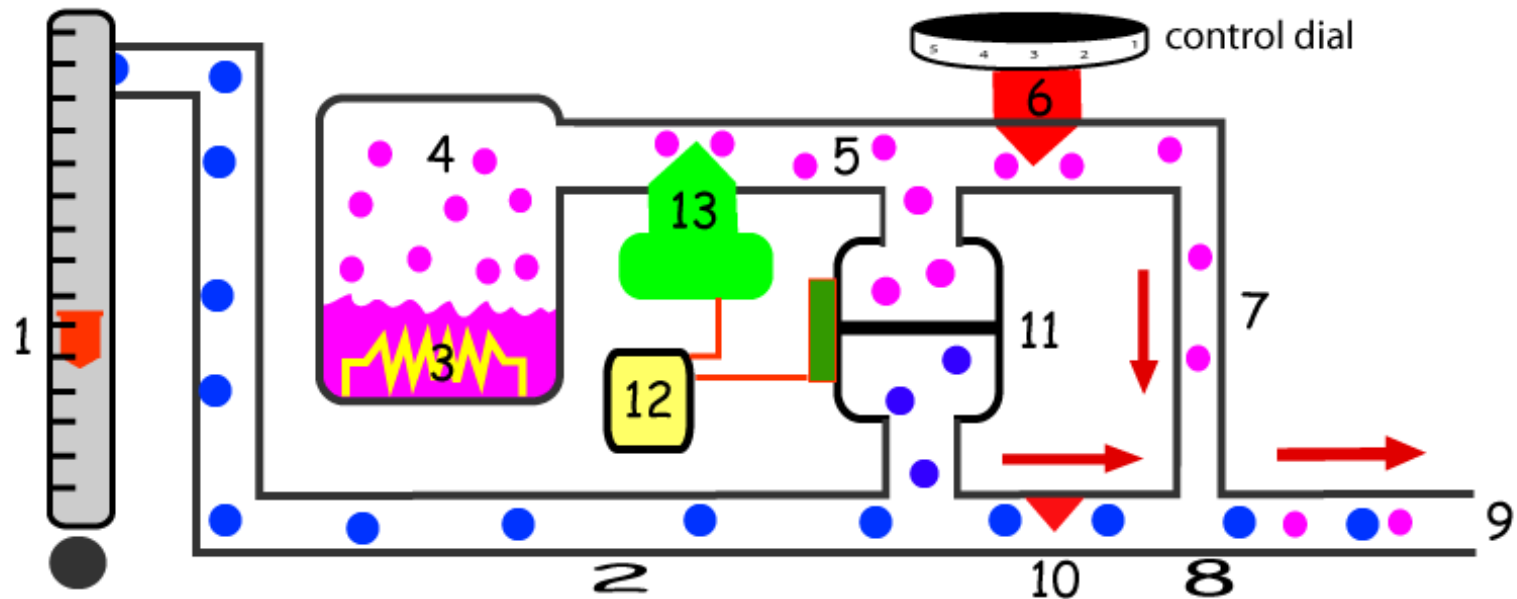
how equipment works .com



how equipment works .com

Vaporisateurs 101

Cas du desflurane



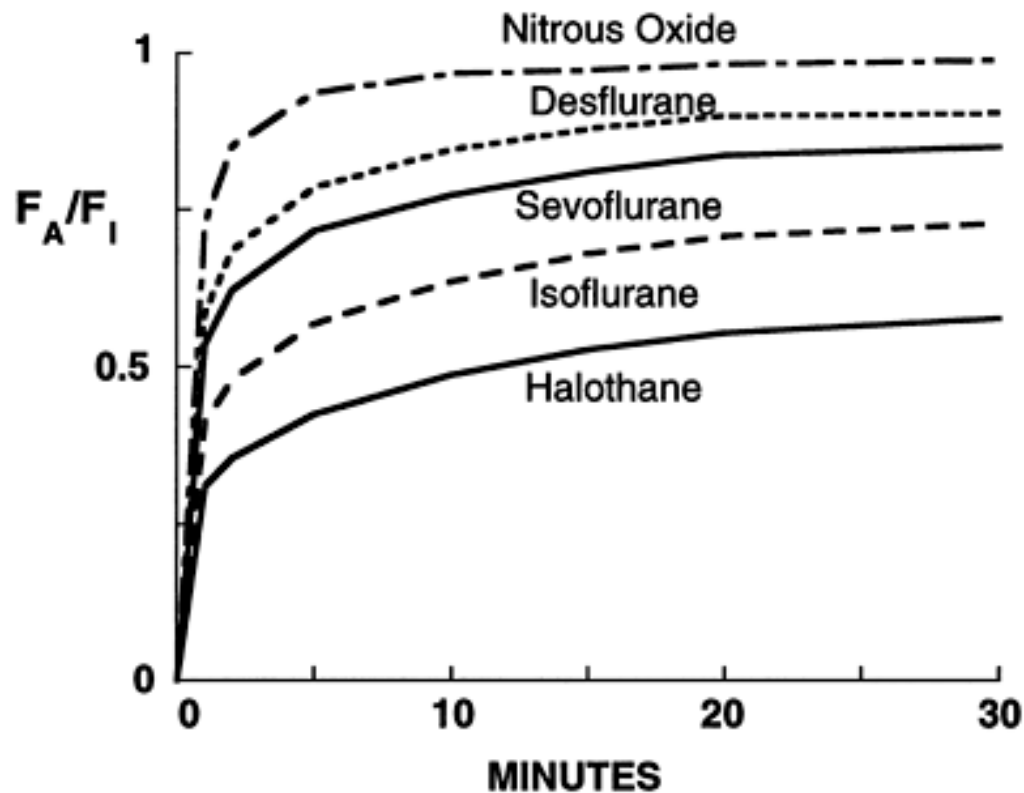
Mécanisme d'action

- **FA** est le principal déterminant principal de l'effet thérapeutique
- **FA** dépend de :
 1. F_i
 2. Absorption
 - Solubilité – coefficient sang/gaz
 - Différence de concentration alvéole - artère
 3. Ventilation
 4. Débit cardiaque
 5. Effets spéciaux seulement dans l'usage concomitant du N₂O
 - Effet de concentration
 - Effet de 2^e gaz

Pharmacologie

Coefficient de partage sang/gaz

- Intuitivement on penserait que les agents halogénés plus solubles dans le sang agiraient plus rapidement.
- Les agents avec des coefficients de partition sang/gaz bas vont exercer une pression partielle dans le sang plus élevée et ainsi un début d'action plus rapide.



Coefficient de partage sang/gaz

Concept clé

- La pression partielle du gaz s'égalise rapidement entre l'alvéole et le sang.
- La pression partielle dans le sang est déterminée par les molécules d'agent non liées. Les molécules liées à des protéines n'exercent pas de pression.
- Les gaz anesthésiques se lient aux constituants du sang (albumine, triglycéride, cholestérol, hématoците...) de façon différente. Les gaz avec une liaison forte avec ces constituants ont une solubilité plus grande dans le sang et par le fait même un coefficient sang:gaz élevé.
- Donc à l'équilibre, les agents avec un coefficient sang:gaz élevé (isoflurane) auront une concentration d'agent plus grande que les agents avec un coefficient sang:gaz bas (desflurane) mais la pression partielle sera identique. La pression partielle sera déterminée par la pression partielle dans l'alvéole (FA).
- Un gaz très soluble fait diminuer la FA.



Pharmacologie

Pharmacocinétique

- À l'équilibre la pression partielle dans les alvéoles (P_A), dans le sang (P_a) et dans le cerveau (P_B) est égale.
- Donc la pression partielle alvéolaire contrôle la pression partielle dans tous les tissus
- La pression partielle alvéolaire est la balance entre la quantité de gaz inhalé administrée par la ventilation (F_i , débit de gaz, ventilation) et la quantité absorbée par le sang et les autres tissus (cerveau, cœur, foie, rein, muscle et tissu adipeux) ou métabolisée.
- Étant donné que le débit sanguin cérébral est élevé, l'équilibre entre la pression partielle alvéolaire et cérébrale se fait extrêmement rapidement.

Pharmacologie

Pharmacocinétique

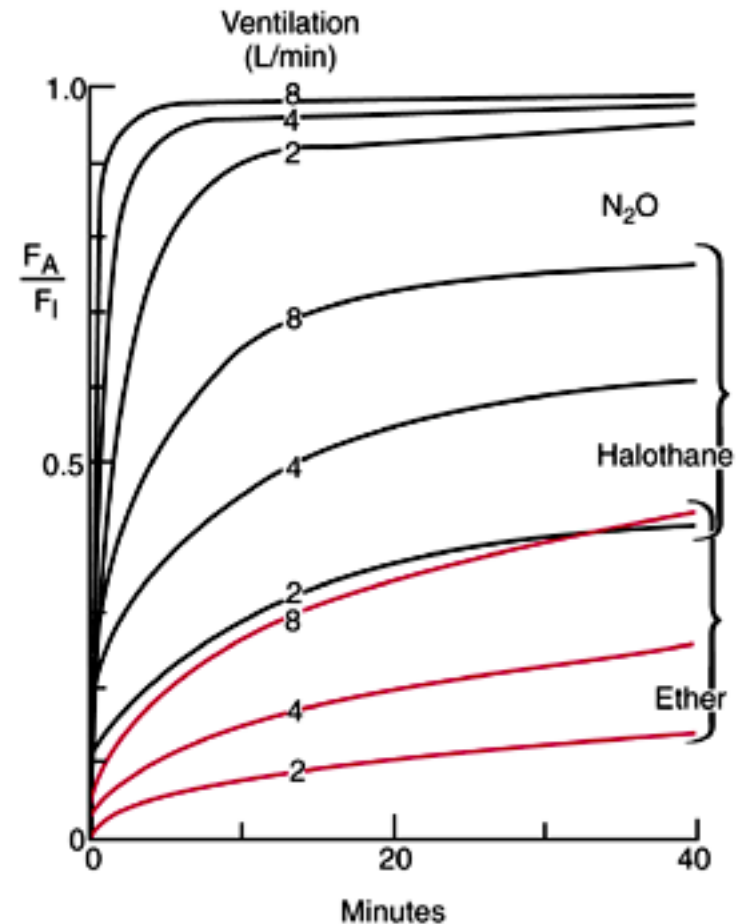
- L' équilibre est rarement atteint($FA/Fi = 1$).
- L'équilibre est affecté par:
 1. *Concentration inspirée d'agent halogénés*
 2. **Coefficient de partition sang/gaz**
 3. **Ventilation**
 4. **Débit cardiaque**
 5. **Métabolisme**



Pharmacologie

Ventilation

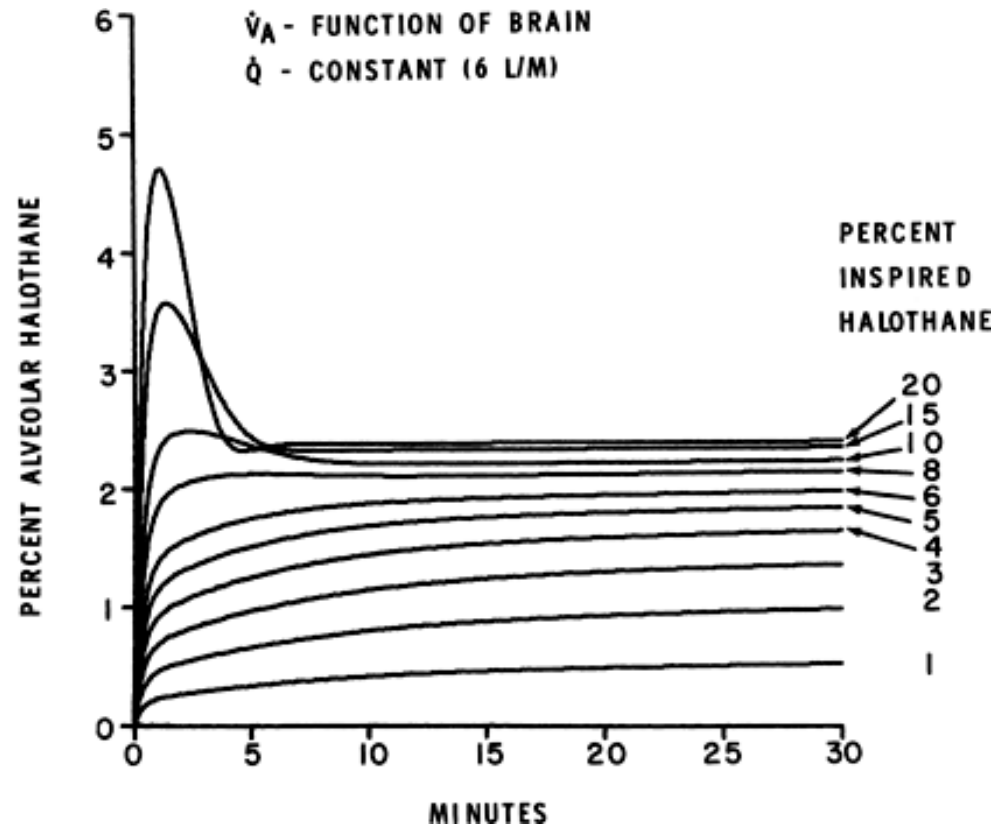
- L'augmentation de la quantité d'agent halogéné amené à l'alvéole, en augmentant la ventilation minute, accélère la hausse de la F_A/F_I .
- Cet effet est encore plus grand pour un gaz soluble dans le sang.
 - Compense la perte d'agent halogéné dans la circulation sanguine



Pharmacologie

Ventilation

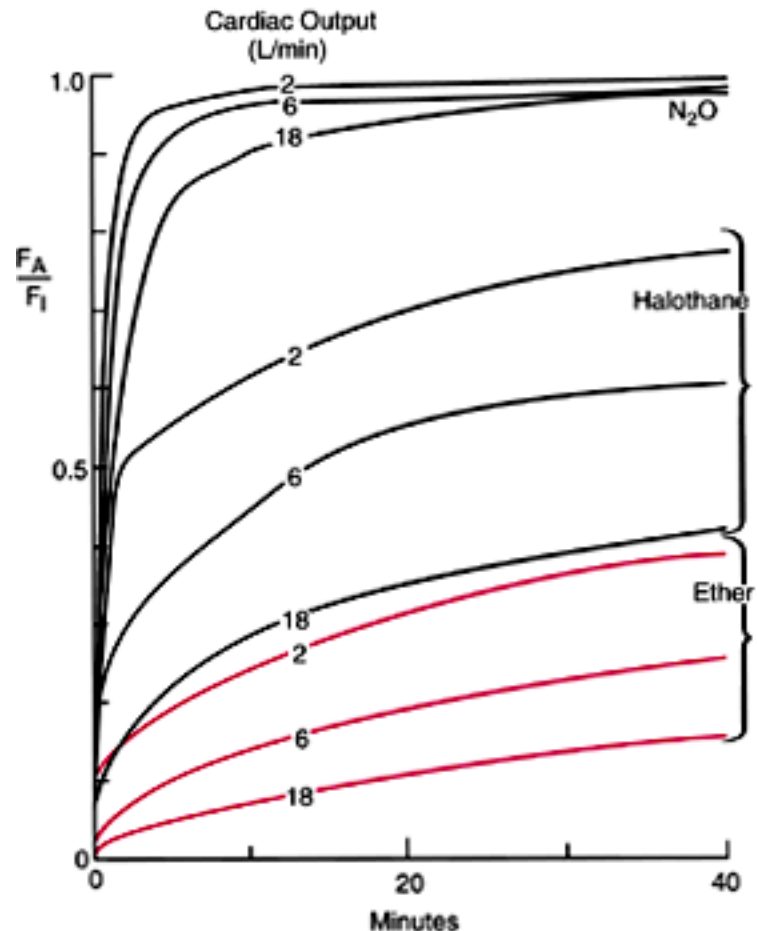
- Les agents halogénés altèrent la ventilation et en même temps leur absorption.
- En ventilation spontanée on observe une diminution de la ventilation minute et de la livraison d'agent halogéné à l'alvéole.
- Une ventilation contrôlée règle ce problème.



Pharmacologie

Débit cardiaque

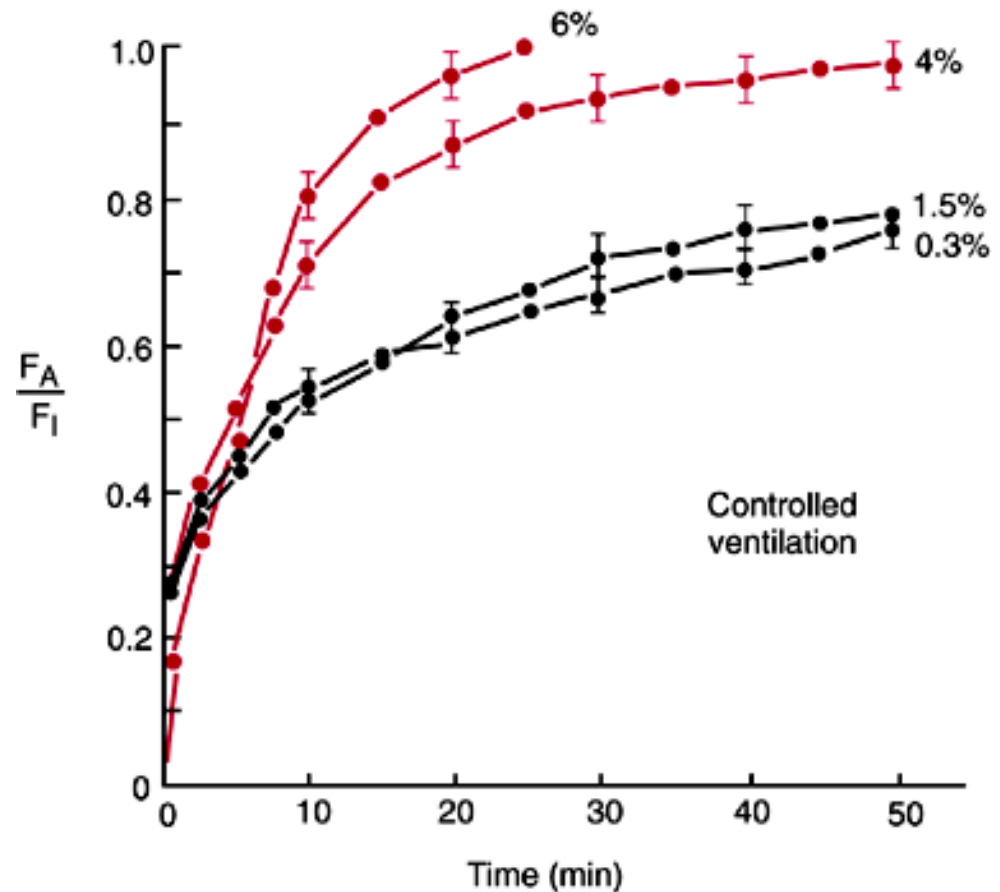
- Une diminution du débit cardiaque augmentera la P_A (et la F_A/F_I).
- Ceci est cliniquement significatif pour les agents hautement solubles dans le sang en réduisant de façon significative leur absorption.



Pharmacologie

Débit cardiaque

- Les agents halogénés produisent une diminution du débit cardiaque.
- Ceci augmente le F_A/F_I surtout des agents solubles.
- Cette hausse rapide augmente la vitesse d'induction surtout si la ventilation est contrôlée.
- Le débit cardiaque peut-être diminué de façon encore plus marquée.



Pharmacologie

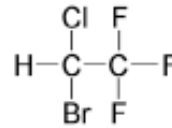
Métabolisme

- Les ions Halogènes sont relâchés après un métabolisme hépatique au niveau du cytochrome P-450 et on le potentiel de causer de la toxicité rénale et hépatique (ex:méthoxyflurane).
- Les liens C-F sont stables.
- Les liens C-Cl et C-Br sont dans l'ordre plus facile à métaboliser.

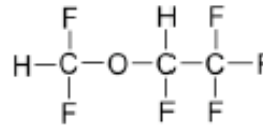
Nitrous oxide



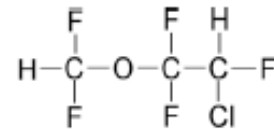
Halothane



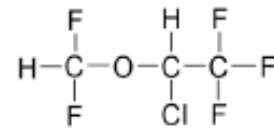
Desflurane



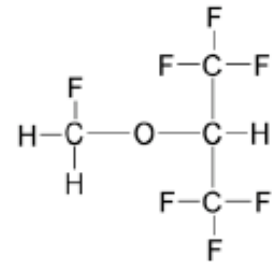
Enflurane



Isoflurane



Sevoflurane



Pharmacologie

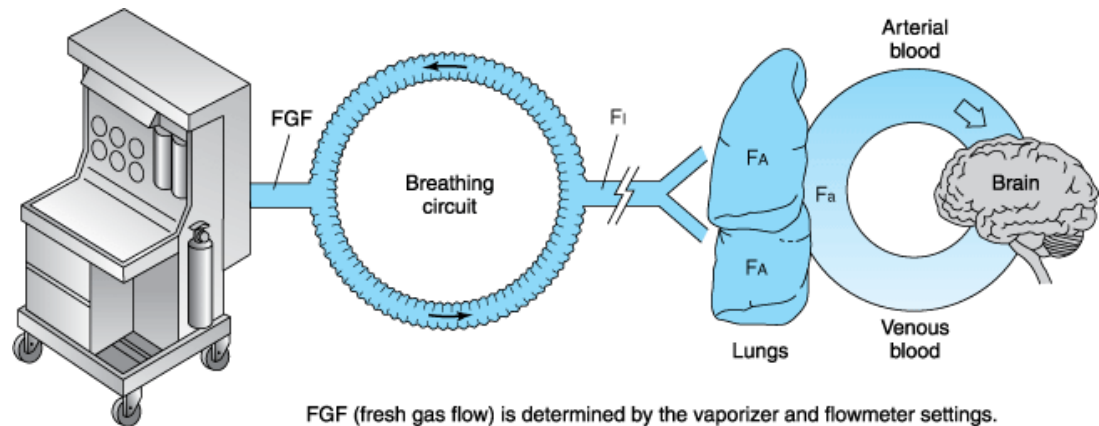
Métabolisme

Agent	Percentage Metabolized	Metabolites
N ₂ O	<0.01	(N ₂)
Halothane	20	Trifluoroacetic acid, Cl ⁻ , Br ⁻
Sevoflurane	3.5	Inorganic & organic fluorides Compound A in the presence of soda lime and heat (Compounds B, C, D & E)
Enflurane	2	Inorganic & organic fluorides
Isoflurane	0.2	Trifluoroacetic acid and F ⁻
Desflurane	0.02	Trifluoroacetic acid

Mécanisme d'action

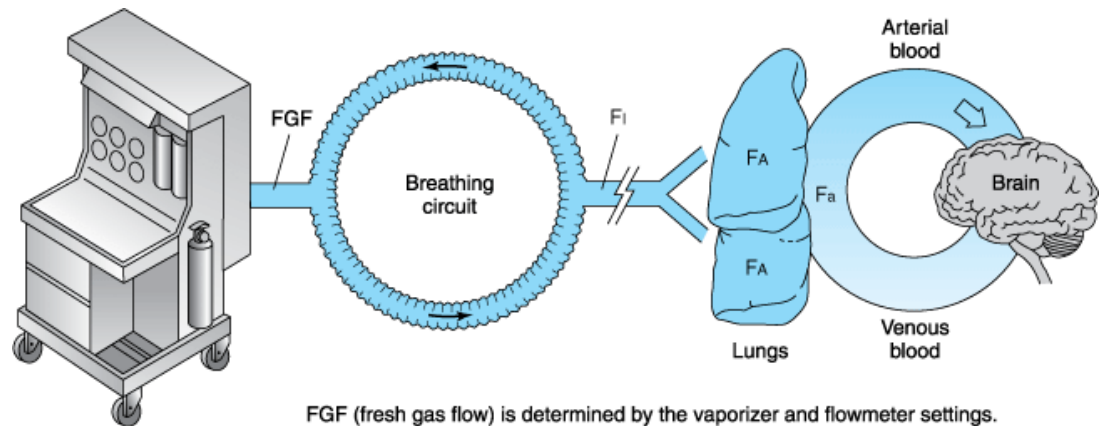
- Facteurs influençant la vitesse d'action des gaz inhalés:

- Pression partielle inspirée (F_i)
- Débit des gaz
- Pression partielle alvéolaire (F_A)
- Solubilité
- Ventilation
- Débit cardiaque

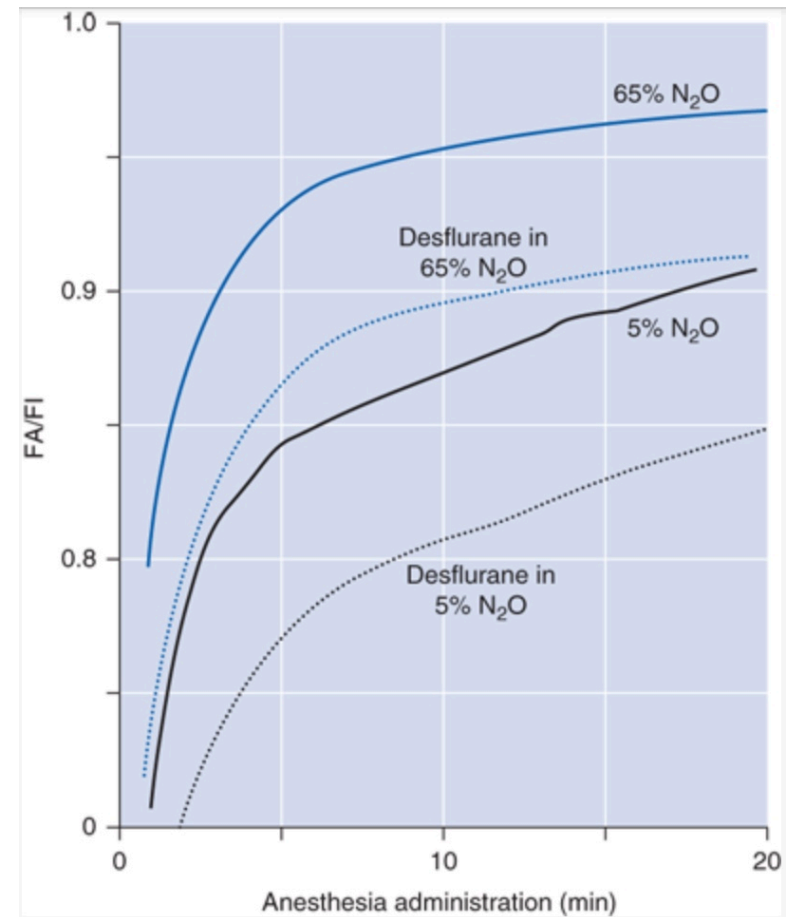
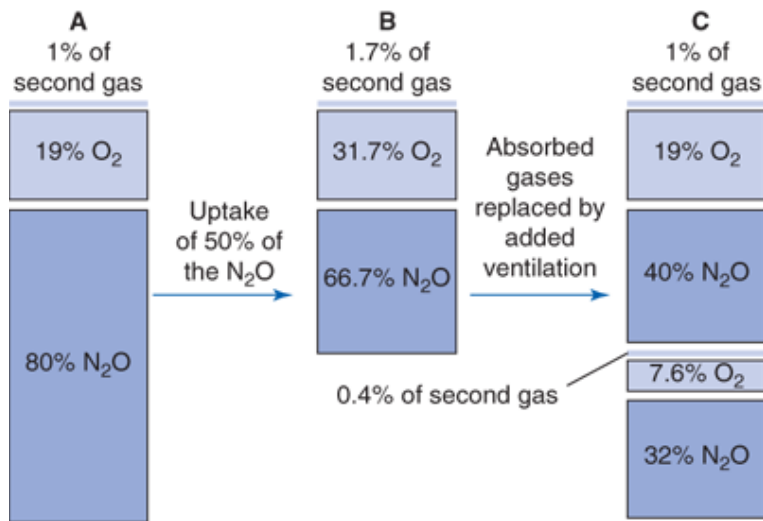


Mécanisme d'action

- Facteurs influençant la vitesse d'émergence:
 - Pression partielle alvéolaire (F_A) ↓
 - Solubilité ↓
 - Ventilation ↑
 - Débit cardiaque ↑
 - Durée de l'anesthésie (surtout pour les agents solubles) ↓



2nd gas effect – concentrating effect



Cas #3

Vous êtes de garde au Centre Hospitalier de Trois-Rivières. On vous amène un patient de 86 ans repêché dans le Saint-Maurice lors d'une partie de pêche aux poissons des Chenaux entre amis. Il avait bu beaucoup d'alcool et n'était pas habitué!

Il est amené en salle d'opération pour une fracture ouverte du fémur avec saignement important. Il est intubé et sa température est 26°C. Il n'a pas d'arythmie. Vous lui donnez 150 mg de Fentanyl et débutez du Sevoflurane.

Quel viseriez vous ce patient?

Puissance (MAC)

The MAC is the concentration of the vapour (measured as a percentage at 1 atmosphere, i.e. the partial pressure) that prevents the reaction to a standard stimulus in 50 % of subjects.

- Le MAC est additif
- Le MAC est différent selon les agents.
 - Inversement proportionnel à la solubilité dans les lipides et la puissance anesthésique.
- Le MAC est influencé par plusieurs facteurs physiologique et pharmacologiques.
- Différents MAC:

MAC	1
MAC _{awake}	0.3-0.6
MAC _{BAR}	1.5
MAC _{intubation}	1.5- 2.0

Puissance (MAC)

TABLE 23-4.

Quantitation of Depth of Anesthesia in Humans

Anesthetic	MAC (% atm)	MAC with 60% N ₂ O (% atm)	MAC-Awake (% atm)	MAC-Intubation (% atm)	MAC-BAR (% atm)
Nitrous oxide	104	NA	66	>120	ND
Xenon	71	ND	31	ND	ND
Desflurane	7.25	4.0	2.60	ND	9.42
Sevoflurane	1.85	0.66	0.67	4.52	4.15
Isoflurane	1.15	0.50	0.37	1.76	1.50
Halothane	0.74	0.29	0.38	1.12	1.07

MAC

Différents agents

Agents	MAC
Protoxyde d'azote	104
Xénon	72
Desflurane	6
Éther	3,2
Sévoflurane	2
Enflurane	1,7
Isoflurane	1,2
Halothane	0,75
Chloroform	0,5
Methoxyflurane	0,16

Facteurs influençants

Maximal jusqu'à 6 mois de vie

Diminue de 6%/décennies

Diminution de 50% lorsque température à 27 °C

Diminution de 25% en grossesse et postpartum immédiat

Les narcotiques et sédatifs diminuent le MAC mais de façon peu reproductible

Les curares n'affectent pas le MAC

Table 1. Factors affecting the MAC of an inhalational agent

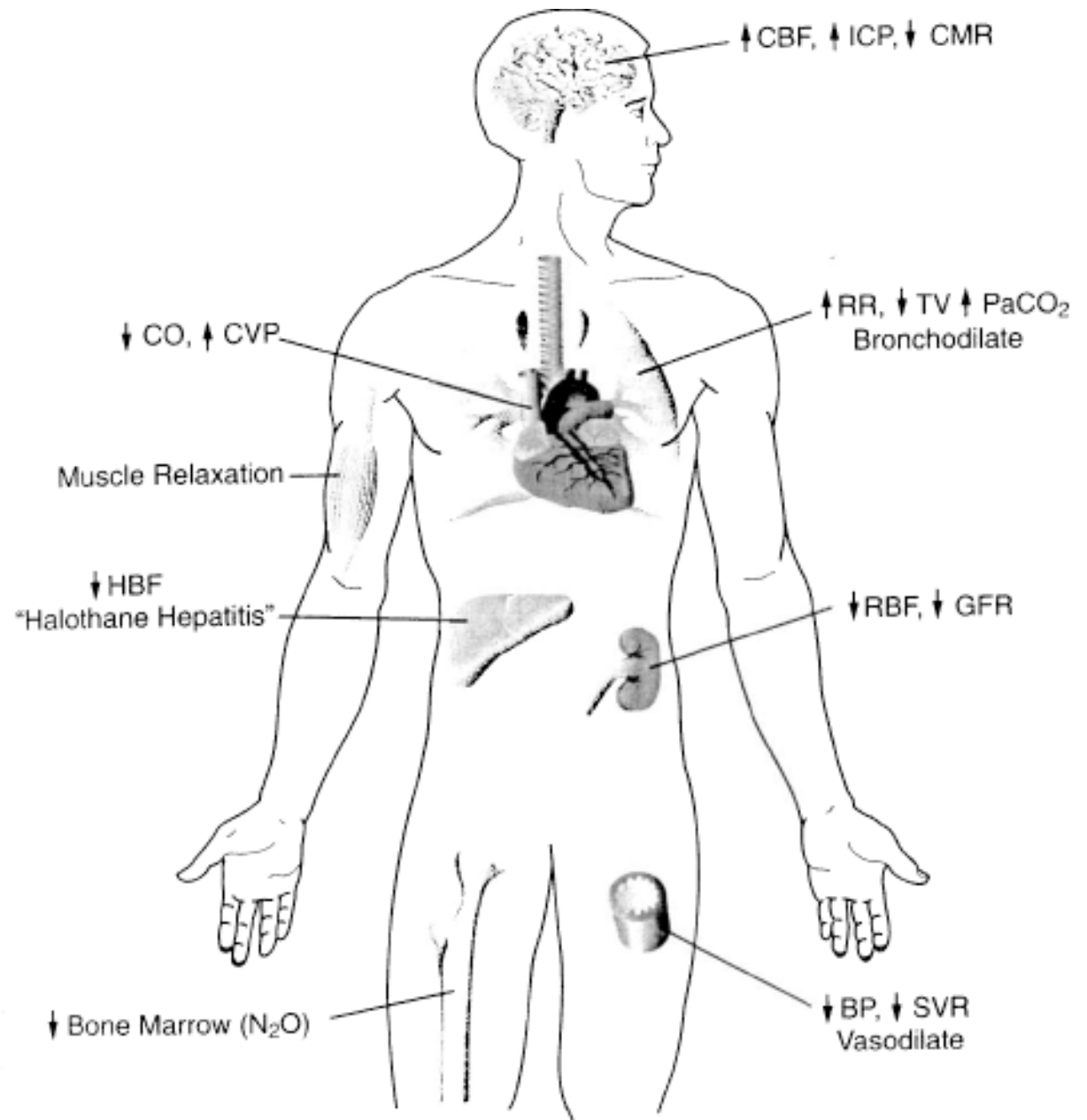
	Effect on MAC
Physiological and metabolic factors	
Age	
Infancy and childhood	↑
Neonatal period and old age	↓
Pregnancy	↓
Hyperthermia	↑
Hypothermia	↓↓
Hyperthyroidism	↑
Hypothyroidism	↓
Hypernatraemia	↑
Pharmacological factors	
Catecholamines and sympathomimetics	↑
α ₂ agonists	↓
Sedatives	↓↓
Opioid analgesics	
acute use	↓
chronic use	↑
Alcohol	
acute intake	↓
chronic intake	↑
Amphetamines	
acute dosage	↑↑↑
chronic dosage	↓
Lithium	↓

Propriétés des différents gaz anesthésiques

Propriétés physico-chimiques

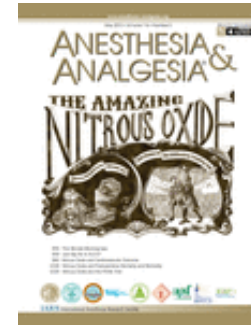
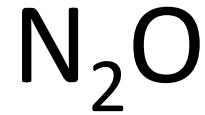
	Halothane	Isoflurane	Enflurane	Desflurane	Sevoflurane	N₂O	Xenon
MW	197.0	184.5	184.5	168.0	200.1	44.0	131.0
BP (°C)	50.2	48.5	56.5	23.5	58.5	-88.0	-108
SVP at 20°C (kPa)	32.3	33.2	23.3	89.2	22.7	5200	
MAC (%)	0.75	1.17	1.68	6.60	1.80	105	71.0
Blood:gas partition coefficient	2.40	1.40	1.80	0.45	0.70	0.47	0.14
Oil:gas partition coefficient	224	98	98	29	80	1.4	1.9
Odour	Non-irritant, sweet	Irritant	Non-irritant	Pungent	Non-irritant	Odourless	Odourless

Effets secondaires

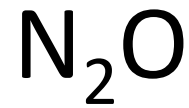


Effets secondaires des halogénés

	Halothane	Isoflurane	Enflurane	Desflurane	Sevoflurane
Cardiovascular effects:					
Contractility	↓↓↓	↓	↓↓	minimal	↓
Heart rate	↓↓	↑↑	↑	↑↑	nil
Systemic vascular resistance	↓	↓↓	↓	↓↓	↓
Blood pressure	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓
Coronary steal	no	possibly	no	no	no
Splanchnic blood flow	↓	unchanged	↓	unchanged	unchanged
Sensitization to catecholamines	↑↑↑	nil	↑	nil	nil
Respiratory effects:					
Respiratory rate	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Tidal volume	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓
PaCO ₂	unchanged	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑
Other effects:					
Cerebral blood flow	↑↑↑	↑	↑	↑	↑
Cerebral O ₂ requirement	↓	↓	↓	↓	↓
EEG	burst suppression	burst suppression	epileptiform activity	burst suppression	burst suppression
Effect on uterus	some relaxation	some relaxation	some relaxation	some relaxation	some relaxation
Potentialiation of muscle relaxation	some	significant	significant	significant	significant
Analgesia	some	some	some	some	some



- Malgré une historique fantastique et un potentiel analgésique...L'utilisation du N₂O est en déclin depuis la dernière décennie.
 - Toxicité à long terme par inhibition de la méthionine synthétase – anémie mégaloblastique
 - Risque d'avortement spontané
 - Augmentation du risque d'ischémie myocardique par augmentation de l'homocystéine plasmatique qui induit une dysfonction endothéliale
 - ENIGMA (Anesthesiology 2007): augmentation ischémie myocardique, nausée, infection de plaie et pneumonie
 - Arrivée d'agent à début d'action rapide



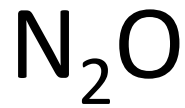
En chirurgie non- cardiaque

Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major Surgery

A Randomized Controlled Trial

Paul S. Myles, M.B., B.S., M.P.H., M.D., F.C.A.R.C.S.I., F.A.N.Z.C.A., Kate Leslie, M.B., B.S., M.D., M.Epi., F.A.N.Z.C.A.,†
Matthew T. V. Chan, M.B., B.S., F.A.N.Z.C.A.,‡ Andrew Forbes, M.Sc., Ph.D.,§
Michael J. Paech, M.B., B.S., D.M., D.R.C.O.G., F.R.C.A., F.A.N.Z.C.A., F.F.P.M.A.N.Z.C.A.,||
Philip Peyton, M.B., B.S., M.D., F.A.N.Z.C.A.,# Brendan S. Silbert, M.B., B.S., F.A.N.Z.C.A.,** Elaine Pascoe, B.Sc.,†† and
the ENIGMA Trial Group‡‡*

- Évaluation prospective randomisée
- 2050 patients
- Chirurgie majeure de plus de 2h
- Point d'aboutissement primaire: Temps d'hospitalisation



En chirurgie non- cardiaque

Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major Surgery

A Randomized Controlled Trial

Paul S. Myles, M.B., B.S., M.P.H., M.D., F.C.A.R.C.S.I., F.A.N.Z.C.A.,* Kate Leslie, M.B., B.S., M.D., M.Epi., F.A.N.Z.C.A.,†
Matthew T. V. Chan, M.B., B.S., F.A.N.Z.C.A.,‡ Andrew Forbes, M.Sc., Ph.D.,§
Michael J. Paech, M.B., B.S., D.M., D.R.C.O.G., F.R.C.A., F.A.N.Z.C.A., F.F.P.M.A.N.Z.C.A.,||
Philip Peyton, M.B., B.S., M.D., F.A.N.Z.C.A.,# Brendan S. Silbert, M.B., B.S., F.A.N.Z.C.A.,** Elaine Pascoe, B.Sc.,†† and
the ENIGMA Trial Group‡‡

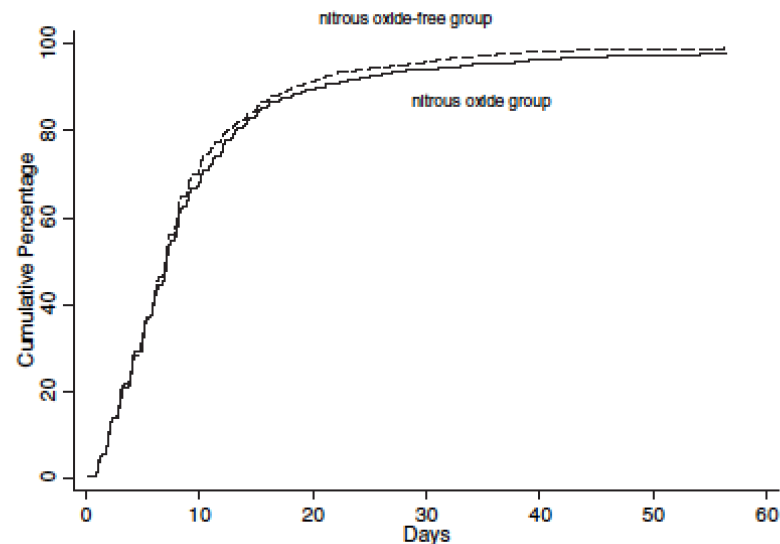
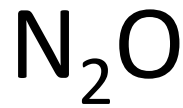


Fig. 2. Kaplan–Meier estimates of hospital discharge. Patients in the nitrous oxide–free group were more likely to be discharged from the hospital on any given day (hazard ratio, 1.09; 95% confidence interval, 1.00–1.19; log rank $P = 0.06$).



En chirurgie non- cardiaque

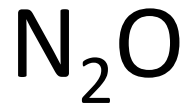
Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major Surgery

A Randomized Controlled Trial

Paul S. Myles, M.B., B.S., M.P.H., M.D., F.C.A.R.C.S.I., F.A.N.Z.C.A.,* Kate Leslie, M.B., B.S., M.D., M.Epi., F.A.N.Z.C.A.,†
 Matthew T. V. Chan, M.B., B.S., F.A.N.Z.C.A.,‡ Andrew Forbes, M.Sc., Ph.D.,§
 Michael J. Paech, M.B., B.S., D.M., D.R.C.O.G., F.R.C.A., F.A.N.Z.C.A., F.F.P.M.A.N.Z.C.A.,||
 Philip Peyton, M.B., B.S., M.D., F.A.N.Z.C.A.,# Brendan S. Silbert, M.B., B.S., F.A.N.Z.C.A.,** Elaine Pascoe, B.Sc.,†† and
 the ENIGMA Trial Group‡‡

Table 3. Postoperative Complications

Variable	Nitrous Oxide-free Group (n = 997), n (%)	Nitrous Oxide Group (n = 1,015), n (%)	Univariate Odds Ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)	P Value
Severe nausea or vomiting	104 (10)	229 (23)	0.40 (0.31–0.51)	< 0.001	0.40 (0.31–0.51)†	< 0.001
Wound infection	77 (7.7)	106 (10)	0.72 (0.53–0.98)	0.034	0.72 (0.52–0.98)‡	0.036
Fever	275 (28)	345 (34)	0.74 (0.61–0.89)	0.002	0.73 (0.60–0.90)	0.003
Pneumonia	15 (1.5)	30 (3.0)	0.50 (0.27–0.94)	0.031	0.51 (0.27–0.97)	0.040
Atelectasis	75 (7.5)	127 (13)	0.57 (0.42–0.77)	< 0.001	0.55 (0.40–0.75)	< 0.001
Pneumothorax	1 (0.1)	3 (0.3)	0.34 (0.01–4.23)	0.63	—	—
Myocardial infarction	7 (0.7)	13 (1.3)	0.54 (0.22–1.37)	0.20	0.58 (0.22–1.50)	0.26
Thromboembolism	16 (1.6)	10 (1.0)	1.64 (0.74–3.63)	0.22	1.60 (0.72–3.55)	0.25
Blood transfusion	188 (19)	202 (20)	0.94 (0.75–1.17)	0.55	0.96 (0.75–1.21)	0.71
Stroke	1 (0.1)	1 (0.1)	1.02 (0.01–80)	> 0.99	—	—
Awareness	0 (0.0)	2 (0.2)	—	—	—	—
Death within 30 days	3 (0.3)	9 (0.9)	0.34 (0.09–1.25)	0.10	0.33 (0.09–1.22)	0.096
Any pulmonary complication	78 (7.8)	132 (13)	0.57 (0.42–0.76)	< 0.001	0.54 (0.40–0.74)	< 0.001
Any major complication§	155 (16)	210 (21)	0.71 (0.56–0.89)	0.003	0.70 (0.55–0.89)	0.003

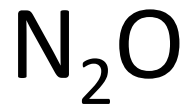


En chirurgie cardiaque

Nitrous Oxide and Serious Morbidity and Mortality in the POISE Trial

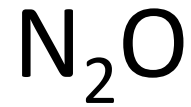
Kate Leslie, MBBS, MD, MEpi, FANZCA,*† Paul Myles, MBBS, MD, MPH, FANZCA, FCARSCI, FRCA,‡§ Philip J. Devereaux, MD, PhD, ¶Andrew Forbes, MSc, PhD,¶ Purnima Rao-Melancini, MSc,# Elizabeth Williamson, PhD,¶** Shouchun Xu, MD,†† Pierre Foex, MD, DPhil, FRCA, FANZCA, FCA(SA), FmedSci,‡‡ Janice Pogue, MSc,# Maribel Arrieta, MD,§§ Gregory L. Bryson, MD, FRCPC, MSc, ¶¶James Paul, MSc, MD, FRCPC,¶¶ Michael J. Paech, MBBS, DM, DRCOG, FRCA, FANZCA, FFPANZCA, FRANZCOG (Hon),###** Richard N. Merchant, MD, FRCPC,††† Peter T. Choi, MD, MSc, FRCPC,‡‡‡ Neal Badner, MD, FRCPC,§§§ Philip Peyton, MBBS, MD, FANZCA,¶¶¶¶ John W. Sear, MA, BSc, MBBS, PhD, FFARCS, FANZCA,### and Homer Yang, MD, CCFP, FRCPC, CCPE****

- Sous-analyse ad-hoc de POISE (utilisation des beta-bloqueurs en chirurgie cardiaque)
- 5133 patients – 29 % N₂O
- Point d'aboutissement primaire: IM, AVC, mortalité et hypotension



En chirurgie cardiaque

Table 2. Estimated Associations with Outcome for Nitrous Oxide								
	No nitrous oxide (n = 3616)		Nitrous oxide (n = 1488)		Unadjusted		Propensity score adjusted	
	n	%	n	%	OR (CI)	P ^a	OR (CI)	P ^a
Primary ^b	248	6.9	112	7.5	1.11 (95%: 0.88–1.39) (99%: 0.82–1.50)	0.397	1.08 (95%: 0.82–1.44) (99%: 0.75–1.57)	0.58
Myocardial infarction	204	5.6	89	6.0	1.06 (95%: 0.82–1.38) (99%: 0.76–1.49)	0.636	0.99 (95%: 0.75–1.31) (99%: 0.69–1.42)	0.94
Stroke	28	0.8	6	0.4	0.52 (95%: 0.21–1.26) (99%: 0.16–1.66)	0.146	0.85 (95%: 0.26–2.82) (99%: 0.17–4.11)	0.79
Death	100	2.8	40	2.7	0.97 (95%: 0.67–1.41) (99%: 0.60–1.58)	0.878	1.04 (95%: 0.6–1.81) (99%: 0.51–2.15)	0.88
Hypotension	544	15.0	219	14.7	0.98 (95%: 0.82,1.16) (99%: 0.78–1.22)	0.780	0.92 (95%: 0.74–1.15) (99%: 0.70–1.23)	0.48

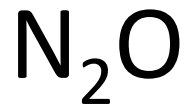


En chirurgie non- cardiaque

The Association Between Nitrous Oxide and Postoperative Mortality and Morbidity After Noncardiac Surgery

Alparslan Turan, MD,* Edward J. Mascha, PhD,*† Jing You, MS,*† Andrea Kurz, MD,* Ayako Shiba, MD,* Leif Saager, MD,* and Daniel I. Sessler, MD*‡

- Évaluation rétrospective de la banque de donnée de chirurgie non cardiaque à la Cleveland Clinic
- 37609 patients – 16961 (45%) N₂O
- 10755 patients- couplé selon un score de propensité
- Point d'aboutissement primaire: Mortalité 30 jours



En chirurgie non- cardiaque

Table 4. Incidences of 30-Day and Individual In-hospital-Morbidity/Mortality Among Propensity-Matched Patients

Outcome	Nitrous (<i>n</i> = 10,746), <i>N</i> (%)	Nonnitrous (<i>n</i> = 10,746), <i>N</i> (%)
30-day mortality	60 (0.6)	89 (0.8)
In-hospital morbidity/mortality		
Cardiac	212 (2.0)	240 (2.2)
Hemorrhagic	231 (2.2)	237 (2.2)
In-hospital mortality	23 (0.2)	46 (0.4)
Infectious	190 (1.8)	218 (2.0)
Neurological	64 (0.6)	57 (0.5)
Peripheral vascular	25 (0.2)	24 (0.2)
Pulmonary/respiratory	191 (1.8)	310 (2.9)
Urinary/renal	128 (1.2)	127 (1.2)
Wound disruption	37 (0.3)	44 (0.4)
Any of the above	909 (8.5)	996 (9.3)

Xénon

- Gaz noble / gaz inerte
- Induction et émergence rapide (solubilité la plus faible)
- Pas de dépression ventilatoire
- Pas de dépression cardiovasculaire
- Protection myocardique
- Pas de métabolisme
- Ne déclenche pas d'hyperthermie maligne

Xénon

Table 1. Physical and Biologic Characteristics of Xenon

Melting point (°C)	-111.9	
Boiling point (°C)	-108.1	
Ostwald solubility coefficients (ml gas/ml liquid)		
	At 37°C	At 25°C
Water/gas	0.075	0.095
Oil/gas	1.8	1.9
PC bilayer/gas		1.36
PC and chol.bilayer/gas		1.23
octanol/water		19.1
Blood	0.115	
Muscle, lung, kidney	0.10	
Brain, gray matter	0.13	
Brain, white matter	0.23	
MAC (fraction of atmosphere)		
Human	0.71	
Dog	1.19	
Rat	1.61	
Mouse	0.95	

Rare,
dispendieux et
nécessite un
système fermé!!!

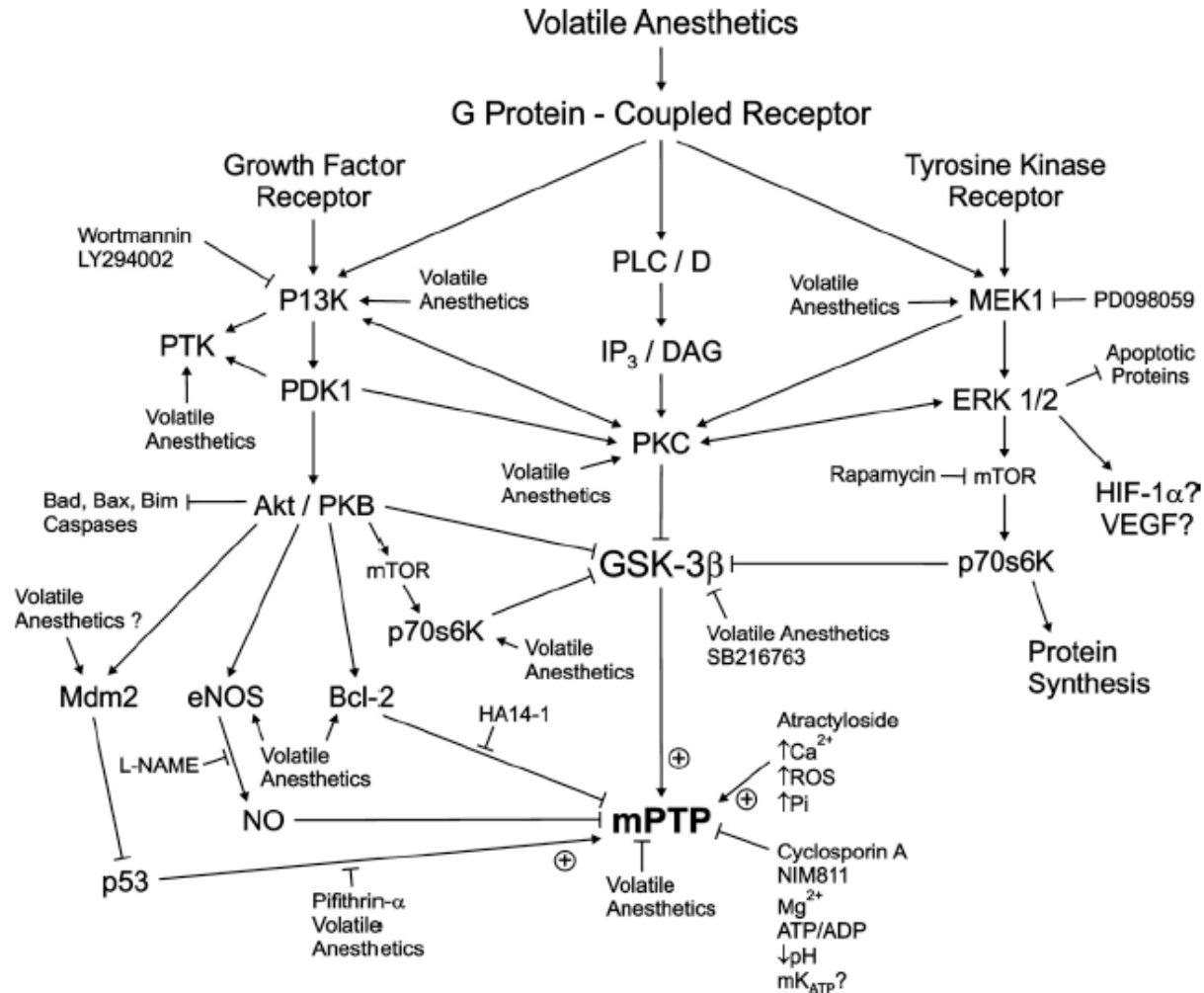
Protection myocardique

et des autres organes

- Beaucoup de données expérimentales animales sur la cardioprotection et la neuroprotection
- Protection des blessures d'ischémie-reperfusion
- Évidence en chirurgie cardiaque de reperfusion et valvulaire aortique
- Pas de données significatives humaines en chirurgie non-cardiaque
- Quelques études démontrant protection hépatique et rénale en chirurgie hépatique

Protection myocardique

Mécanismes



Protection myocardique

Études animales

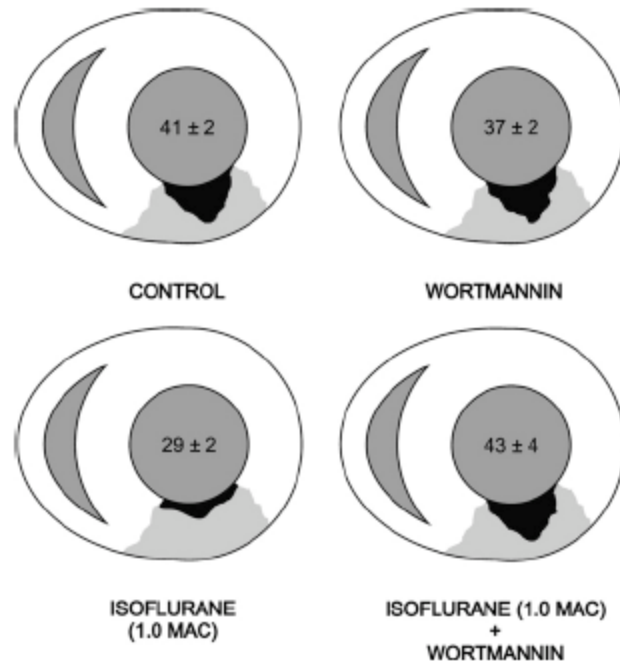


Fig 2. A schematic illustration of rabbit myocardium subjected to a 60-minute coronary artery occlusion and reperfusion and then stained to identify the region of myocardial infarction (black area) within the area of the left ventricular myocardium at risk for infarction (light gray area). The brief administration of 1.0 MAC isoflurane before and during early reperfusion significantly ($p < 0.05$) reduced myocardial infarct size. The cardioprotective effect of isoflurane was abolished by pretreatment with the selective PI3K antagonist wortmannin. Data are infarct size as a percentage of area at risk expressed as mean \pm standard deviation.

Protection myocardique

Études humaines - cardiaque

The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol

B. Bein,¹ J. Renner,² D. Caliebe,² R. Hanss,¹ M. Bauer,¹ S. Fraund³ and J. Scholz⁴

1 Associate Professor of Anaesthesiology, 2 Staff Member, 4 Professor of Anaesthesiology and Chair, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, 3 Staff Member, Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schwanenweg 21, D-24105 Kiel, Germany

- Prospectif randomisé 42 patients programmés pour une chirurgie de revascularisation
- 14 patients Propofol; 14 patients sevo continu; 14 patients sevo intermittent

Protection myocardique

Études humaines - cardiaque

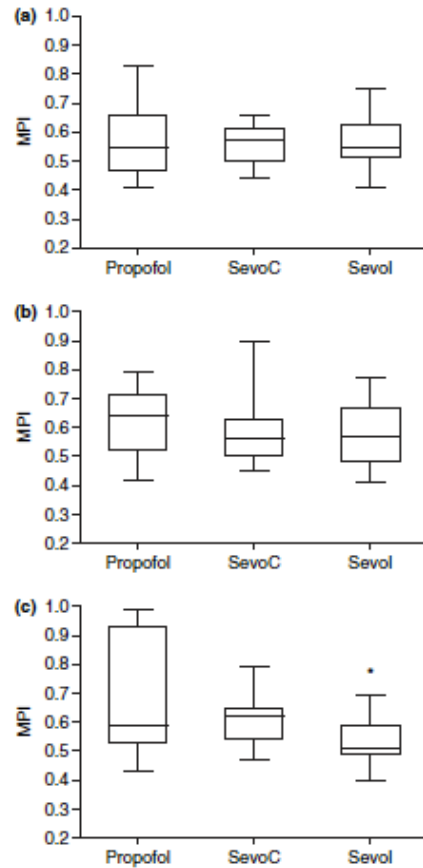


Figure 3 Myocardial performance index (MPI); (a) baseline; (b) 15 min after CPB; (c) 30 min after CPB. SevoC, continuous prebypass sevoflurane; SevoI, interrupted sevoflurane administration prebypass. Data is given as median, 25th/75th percentile and range. * $p < 0.03$ vs propofol.

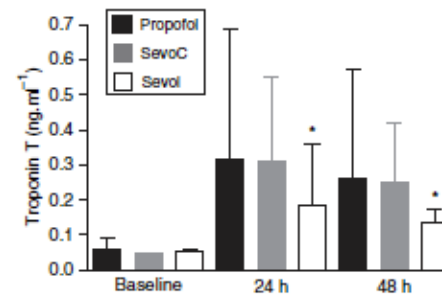


Figure 4 Cardiac troponin T in the different groups at baseline (BL), and at 24 and 48 h after surgery. SevoC, continuous prebypass sevoflurane; SevoI, interrupted sevoflurane administration prebypass. Results are depicted as mean (SD). * $p < 0.05$ vs propofol and SevoC, respectively.

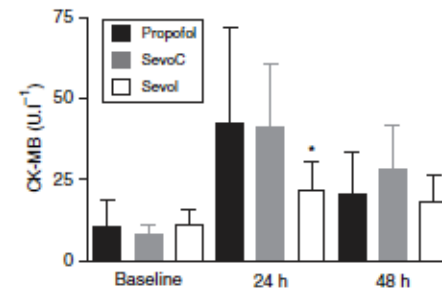


Figure 5 Creatine kinase MB in the different groups at baseline (BL), and at 24 and 48 h after surgery. SevoC, continuous prebypass sevoflurane; SevoI, interrupted sevoflurane administration prebypass. Results are depicted as mean (SD). * $p < 0.05$ vs propofol and SevoC, respectively.

Protection myocardique

Études humaines - cardiaque

Cardioprotective Properties of Sevoflurane in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement with Cardiopulmonary Bypass

Stefanie Cromheecke, MD* In coronary surgery patients the use of a volatile anesthetic regimen with sevoflurane was associated with a better recovery of myocardial function and less postoperative release of troponin I. In the present study we investigated whether these cardioprotective properties were also apparent in the cardiac surgical setting of aortic valve replacement (AVR) surgery for the correction of aortic stenosis. Thirty AVR surgery patients were randomly assigned to receive either target-controlled infusion of propofol or inhaled anesthesia with sevoflurane. Cardiac function was assessed perioperatively using a pulmonary artery catheter. Perioperatively, a high-fidelity pressure catheter was positioned in the left ventricle. Postoperative concentrations of cardiac troponin I were followed for 48 h. After cardiopulmonary bypass (CPB), stroke volume and dp/dt_{max} were significantly higher in the patients with sevoflurane. Post-CPB, the effects of an increase in cardiac load on dp/dt_{max} were similar to pre-CPB in the sevoflurane group ($1.0 \pm 5.4\%$ post-CPB versus $1.3 \pm 8.6\%$ pre-CPB) but more depressed in the propofol group ($-8.2 \pm 4.4\%$ post-CPB versus $0.1 \pm 4.9\%$ pre-CPB). The rate of relaxation was significantly slower post-CPB in the propofol group. Postoperative levels of troponin I were significantly lower in the sevoflurane group. Our data indicate that the use of a volatile anesthetic regimen in AVR surgery was associated with better preservation of myocardial function and a reduced postoperative release of troponin I.

Veronik Pepermans, MD*
Ellen Hendrickx, MD*
Sur Lorsomradee, MD*
Pieter W. ten Broecke, MD*
Bernard A. Stockman, MD†
Inez E. Rodrigus, MD, PhD‡
Stefan G. De Hert, MD, PhD*

(Anesth Analg 2006;102:289-94)

- Prospectif randomisé 30 patients programmés pour une chirurgie de remplacement de valve aortique
- 15 patients Propofol; 15 patients sevoflurane

Protection myocardique

Études humaines - cardiaque

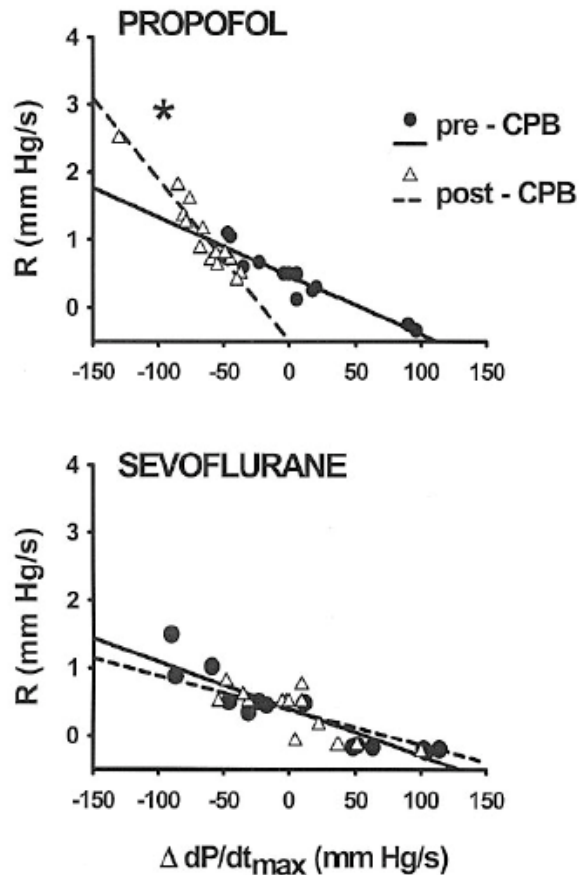


Figure 3. Plots relating individual values of R (load dependence of left ventricle pressure decrease) to corresponding changes in dP/dt_{max} with leg elevation. On each plot, the data before (filled circles) are compared with the data after (open triangles) cardiopulmonary bypass (CPB). For sevoflurane, the relationships are similar before and after CPB. With propofol both intercept as slope have changed after CPB.

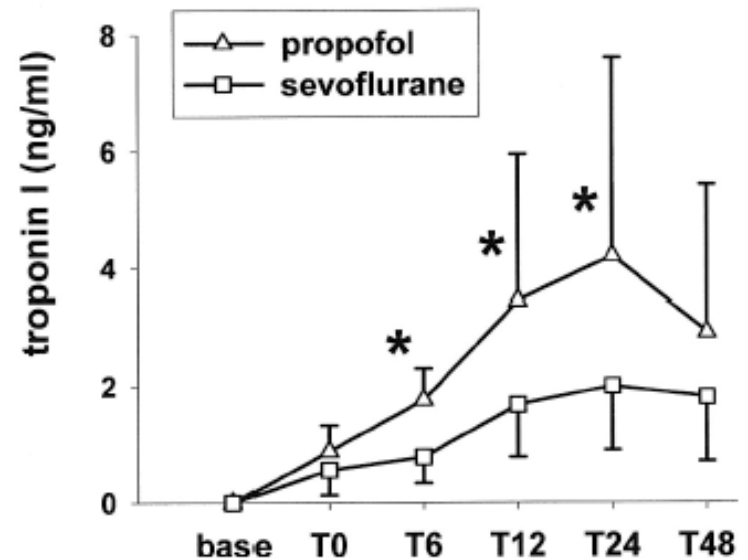


Figure 4. Evolution of cardiac troponin I in both groups before surgery (base), at arrival in the intensive care unit (T0), and after 6 (T6), 12 (T12), 24 (T24), and 36 (T36) h. Concentration was significantly larger in the propofol group at T6, T12 and T24.

Cas #4

Un anesthésiste propriétaire d'un Range Rover et ayant un faible pour le steak se réveille un matin avec un goût intense de sauver la planète!

Il n'a pas vraiment le goût de changer ses habitudes de vie mais est prêt à modifier sa stratégie d'utilisation d'agents halogénés en salle d'opération.

Quel modification devrait-il faire?

Répercussions environnementales

General Anesthetic Gases and the Global Environment

Yumiko Ishizawa, MD, MPH, PhD

General anesthetics are administered to approximately 50 million patients each year in the United States. Anesthetic vapors and gases are also widely used in dentists' offices, veterinary clinics, and laboratories for animal research. All the volatile anesthetics that are currently used are halogenated compounds destructive to the ozone layer. These halogenated anesthetics could have potential significant impact on global warming. The widely used anesthetic gas nitrous oxide is a known greenhouse gas as well as an important ozone-depleting gas. These anesthetic gases and vapors are primarily eliminated through exhalation without being metabolized in the body, and most anesthesia systems transfer these gases as waste directly and unchanged into the atmosphere. Little consideration has been given to the ecotoxicological properties of gaseous general anesthetics. Our estimation using the most recent consumption data indicates that the anesthetic use of nitrous oxide contributes 3.0% of the total emissions in the United States. Studies suggest that the influence of halogenated anesthetics on global warming will be of increasing relative importance given the decreasing level of chlorofluorocarbons globally. Despite these nonnegligible pollutant effects of the anesthetics, no data on the production or emission of these gases and vapors are publicly available. The primary goal of this article is to critically review the current data on the potential effects of general anesthetics on the global environment and to describe possible alternatives and new technologies that may prevent these gases from being discharged into the atmosphere. (Anesth Analg 2011;112:213-7)

Répercussions environnementales

Stratégies

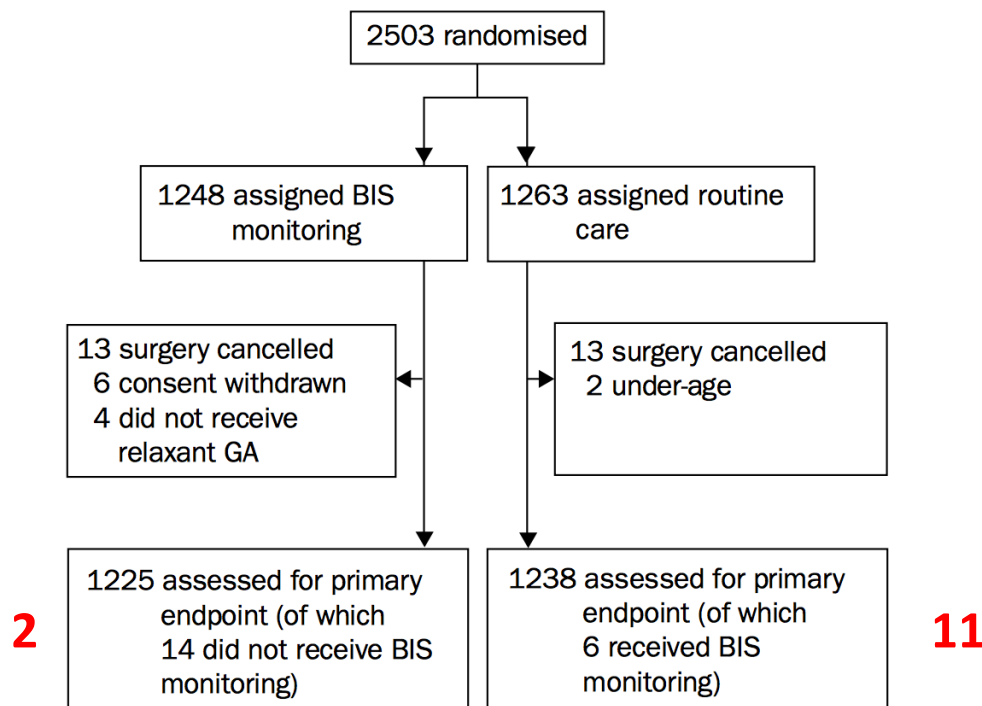
- Planter des arbres
- Circuler en vélo
(Desflurane 6% pour 1h = 320 km en auto)
- Débit de gaz frais minimal
- TIVA
- Amélioration des systèmes de récupération – filtre
- Choix d'agent halogéné



**ET
VOUS !!!**

Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial

P S Myles, K Leslie, J McNeil, A Forbes, M T V Chan, for the B-Aware trial group*



Trial profile

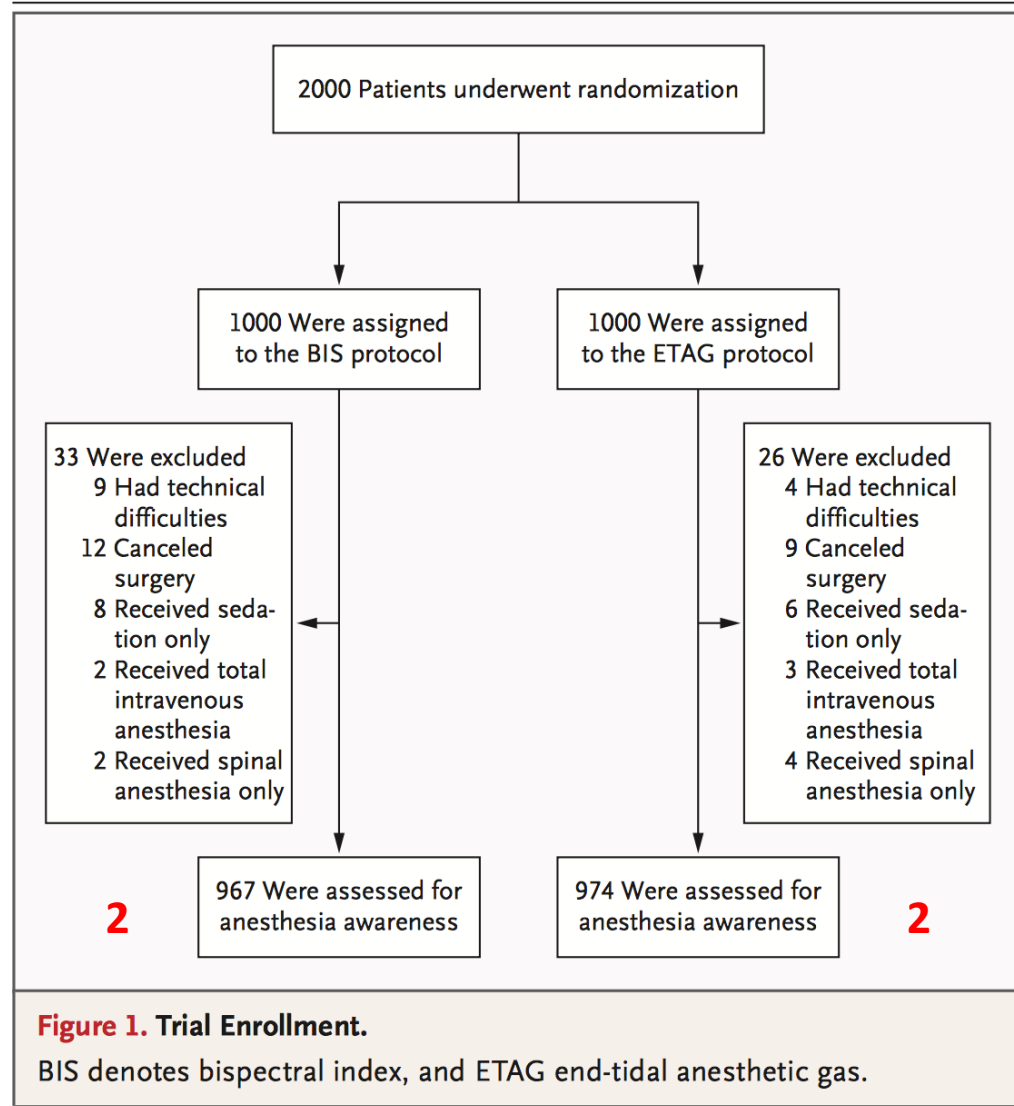
GA=general anaesthesia. BIS=bispectral index.

- 13 événements rapportés (0,5%)
- 2 dans le groupe BIS et 11 dans le groupe contrôle
- **Réduction de 82% des épisodes d'Awareness dans le groupe BIS**
- NNT 138
- Coût pour éviter un cas d'Awareness: 2200\$
- TIVA 43% dans les 2 groupes

Anesthesia Awareness and the Bispectral Index

Michael S. Avidan, M.B., B.Ch., Lini Zhang, M.D., Beth A. Burnside, B.A., Kevin J. Finkel, M.D., Adam C. Searleman, B.S., Jacqueline A. Selvidge, B.S., Leif Saager, M.D., Michelle S. Turner, B.S., Srikar Rao, B.A., Michael Bottros, M.D., Charles Hantler, M.D., Eric Jacobsohn, M.B., Ch.B., and Alex S. Evers, M.D.

- Patients haut risque
- Incidence de de conscience périopératoire : 0,2 %
- **Non supériorité du BIS pour prévenir les épisodes de conscience périopératoire**
- Groupe contrôle : ETAG
- Cible : BIS < 60 et ETAG > 0,7
- TIVA exclus



J'ai soif de savoir...

- Historique
 - Terrell, Anesthesiology 2008; 108:531-533
- Vaporisateurs
 - www.howequipmentworks.com
- Protection myocardique et autres organes
 - DeHert, Curr Opinion Anesth 2009; 22:491-495
- N₂O
 - Anesthesia Analgesia 2013; 113(5)
- Répercussions environnementales
 - Ishizawa, Anesth Analg 2011; 112:213-217