

# Pharmacologie des agents volatils



Joanne Fortier MD  
CHUM Hôtel-Dieu  
15 Novembre 2006

## Plan de cours

- Historique
- Structures chimiques
- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamique
- Métabolisme et toxicité
- N<sub>2</sub>O
- Xénon
- Pharmacoéconomie

## Historique

- 1844: Colton et Wells : N<sub>2</sub>O
- 1846: Morton : éther
- 1847: Snow : chloroforme
  - Inflammables + hépatotoxiques
- 1951: fluroxene, avec C+F
- 1951: halothane synthétisé, 1956 en clinique
- 1960: méthoxyflurane (méthyl éthyl éther)
- 1973: enflurane
- 1981: isoflurane
- 1992: desflurane
- 1994: sevoflurane

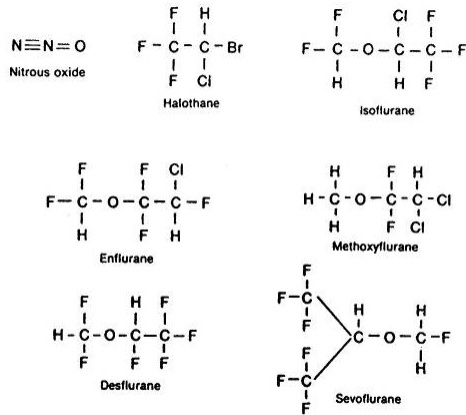
3

## Structures chimiques

- On les appelle halogénés pcq ils en contiennent au moins un
- Cet atome détermine la solubilité dans le sang et les tissus et donc influence leur cinétique
  - Halothane = plus soluble: Br, Cl, F
  - Enf + Iso = moins solubles, isomères : 1 Cl + 5 F
  - Des et sévo = très peu solubles, F seul
- Méthyléthyléthers: enflurane, isoflurane, desflurane
- Isopropyléther: sevoflurane
- Alcane: halothane

4

## Structures chimiques



5

## Propriétés physiques

- Pression de vapeur saturante = pression partielle du gaz en équilibre avec la phase liquide.
  - Plus elle est élevée, plus le liquide est volatil
  - Ne varie qu'avec la température selon une équation non-linéaire
  - Point d'ébullition = Temp. à laquelle la pression de vapeur saturante égale la pression ambiante.
  - Desflurane : point d'ébullition voisin de la temp. ambiante d'où le besoin d'un vaporisateur spécial.

6

## Cinétique

- **Pression partielle d'un gaz:** Chaque gaz exerce une pression comme s'il était seul. Si il y a plus d'un gaz, la somme des pressions partielles est la pression totale (loi de Dalton).
  - Les pressions partielles reflètent la fraction de concentration de chaque gaz présent
  - Chaque gaz se dissout dans le liquide, la quantité est proportionnelle à la pression partielle dans la phase gazeuse (loi de Henry). Cependant, à l'équilibre le nombre de molécules dissoutes peut être plus élevé avec une Pr. Part. plus basse si le gaz est plus soluble.

7

## Cinétique

- **Diffusion:** Les molécules doivent passer d'une phase à l'autre dans l'organisme en passant à travers des membranes. Ceci se fait par simple diffusion selon les gradients tensionnels.
- $K \cdot A \cdot (\varphi_1 - \varphi_2) / X =$  vitesse de transfert (loi de Graham)
  - K = constante de diffusion pour l'agent
  - A = surface membranaire
  - $\varphi_1 - \varphi_2$  = gradient de tension
  - X = épaisseur
- En pratique toutes les molécules de gaz passent rapidement, donc la diffusion n'est pas une étape limitante

8

## Cinétique

- **Solubilité**: Habituellement exprimée par le coefficient d'Ostwald. Volume de gaz dissout par unité de volume liquide à une température donnée.
- Peut aussi être exprimée comme un **coefficient de partage (« partition coefficient »)  $\delta$** , qui est le ratio de la quantité de gaz dans les deux phases à une température donnée
- **Liposolubilité**: C'est la concentration à la phase cible lipidique qui donne l'effet anesthésique.

9

## Cinétique: Coefficients de partage

Agent	Coefficient sang / gaz
desflurane	0.45
protoxyde d'azote	0.47
Cyclopropane	0.5
sevoflurane	0.65
isoflurane	1.43
enflurane	1.8
halothane	2.5

10

## Cinétique: captation pulmonaire

$$C = \lambda Q ( P_A - P_V ) / P_B$$

C = quantité d'agent capté / minute (uptake)

$\lambda$  = coefficient solubilité sang/ gaz

Q = débit cardiaque

$P_A$  = Pr. partielle alvéolaire

$P_V$  = Pr. partielle veineuse mixte

$P_B$  = Pr. atmosphérique

11

## Cinétique

- Route unique d'administration
- Multiples étapes entre le vaporisateur et le cerveau (organe cible)
  - $F_i$ : Concentration de gaz inspiré
    - Débit de gaz frais
    - Réglage du vaporisateur
  - $F_A$ : Concentration alvéolaire
    - Absorption de l'agent par la circulation pulmonaire ( $\alpha$  solubilité de l'agent dans le sang = coefficient sang / gaz)
    - Débit cardiaque (flot alvéolaire)

12

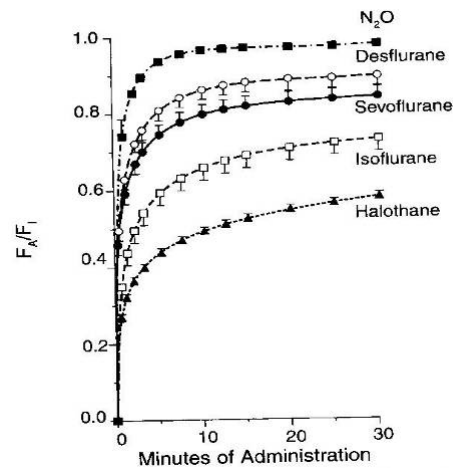
# Cinétique

## ■ Concentration alvéolaire:

- Au début, l'  $\uparrow$  dépend de deux facteurs;
  - La ventilation alvéolaire l'augmente et la rapproche de la concentration inspirée
  - Mais la diffusion dans le sang capillaire pulmonaire la diminue
- Donc pour une même conc. inspirée et une même vent.alvéolaire, la conc. alvéolaire augmente d'autant plus rapidement que leur coefficient de partage sang/gaz est FAIBLE

13

# Cinétique: FA/ FI



14

## Cinétique: Effet de concentration

- Le modèle de Mapleson prédit que la FA/FI suit la même courbe pour un même gaz quelque soit la concentration. Pour la plupart des agents utilisés à < 10% ceci est vrai.
- Ceci ne s'applique pas pour le N<sub>2</sub>O. La FA/FI à 70% augmente plus rapidement qu'à 10%.
- Cette différence est attribuable au VOLUME de gaz qui est absorbé dans le sang. Aussi il y a une augmentation de la ventilation inspirée.

15

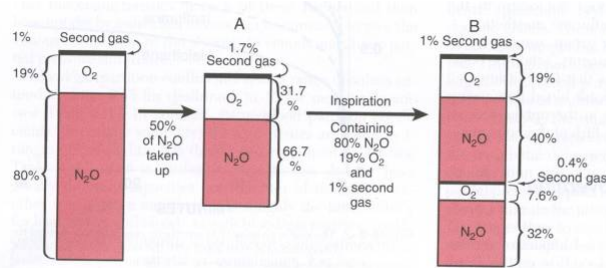
## Cinétique: Effet du second gaz

- Une induction avec 1% d'halothane prendra-t-elle le même temps avec 10% N<sub>2</sub>O qu'avec 80% ?
- Plus rapide avec 80%, suite à l'augmentation des volumes inspirés causée par l'absorption du N<sub>2</sub>O, la quantité d'halothane qui atteint les alvéoles est augmentée en proportion, ce qui donne une progression plus rapide vers la concentration inspirée
- Ceci est appelé l'effet du second gaz qui entraîne le premier.

16



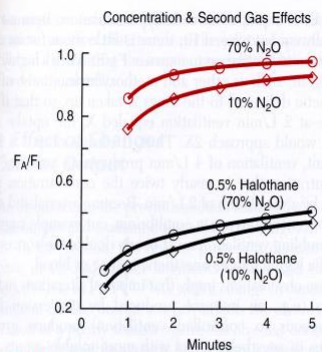
# Cinétique: Effet du second gaz



**Figure 4-3.** The rectangle to the left represents a lung filled with 50% nitrous oxide plus 1% of a second gas. (A) Uptake of half the nitrous oxide does not halve the concentration of nitrous oxide, and the reduction in volume thereby increases the concentration of the second gas. (B) Restoration of the lung volume by addition of gas at the same concentration as that contained in the left-most rectangle will increase the nitrous oxide concentration and add to the amount of the second gas present in the lung. (Modified from Stoelting and Eger<sup>3</sup>)

17

# Cinétique: Effets de concentration et du second gaz



**Figure 4-4.** In dogs, administration of 70% nitrous oxide produces a more rapid rise in the FA/FI ratio of nitrous oxide than administration of 10% (concentration effect, upper two curves). The FA/FI ratio for 0.5% halothane rises more rapidly when given with 70% nitrous oxide than when given with 10% (second gas effect, lower two curves). (Modified from Epstein et al<sup>11</sup>)

18

# Cinétique

- Distribution dans les tissus:
  - Le sang quitte le poumon et distribue les gaz dissous dans tous les tissus, mais pas également.

Type d'organe et de tissus	% du poids corporel	% du débit cardiaque
Groupe richement vascularisé (cerveau, cœur, rein, viscères)	10	75
Groupe peau et muscles	50	19
Graisse	20	6
Groupe peu vascularisé	20	0

19

# Cinétique

- Équilibration avec les tissus se fera donc à des temps différents, peut prendre jours pour la graisse, mais très rapide avec les muscles ou les viscères.
  - Dépendra de:
    - 1) solubilité dans le tissu
    - 2) flot sanguin dans le tissu
    - 3)  $\Delta$  pression partielle artérielle/tissulaire de l'agent
  - Ici encore c'est le produit des 3, donc si un approche 0, la captation sera presque nulle.

20

## Cinétique

- **CERVEAU**: compartiment petit et bien perfusé. Équilibration se fera peu après les changements de concentration alvéolaires.
  - Ex: agent peu soluble comme N<sub>2</sub>O atteint équilibre avec le cerveau rapidement vs halothane qui est très soluble et prends plus de temps à équilibrer les conc. cérébrales et artérielles.
  - La perfusion cérébrale aura aussi un rôle important sur la vitesse d'équilibration

21

## Cinétique: Effet du débit cardiaque

- Si l'augmentation de la ventilation accélère l'induction, l'augmentation du Q a l'effet contraire.
- L'↑ du Q aide à l'équilibration des zones bien perfusées telles les muscles et viscères, donc à l'induction vide le sang du poumon plus rapidement ce qui abaisse la courbe FA/ FI.
- La tension à l'organe cible est atteinte plus lentement d'autant plus que la perfusion cérébrale est peu affectée par les variations de Q.
- Une ↑ du Q accélère quand même globalement l'atteinte de l'équilibre puisque l'absorption est accélérée.

22

## Cinétique: Effet de la ventilation

- Plus la ventilation augmente on accélère la vitesse d'augmentation de la FA/Fi.
- Cette différence est d'autant plus importante que l'agent est soluble.
- En spontané les agents vont déprimer la ventilation en proportion avec la dose donc vont diminuer leur captation.

23

## Cinétique: Effet de la PaCO<sub>2</sub>

- $\Delta$  PaCO<sub>2</sub> peut être avec ou sans  $\Delta$  ventilation minute.
- Si hyperventilation en plaçant le masque on s'attend à induction accélérée quelque soit l'agent. Mais l'hypocapnie secondaire avec  $\downarrow$  flot cérébral peut contrer cet effet.
- L'hypercarbie cause une  $\uparrow$  du flot sanguin cérébral et donc un équilibre plus rapide entre les tensions alvéolaires et cérébrales et donc une induction et un réveil plus rapide.

24

## Cinétique: Effet de la température

- Coefficient de solubilité tissu/gaz augmente à mesure que la température diminue
- Halo > enf > iso > sevo > des
- Double de 37 à 17C
- Plus la température baisse, il y a plus de gaz dans les tissus
  - Possibilité de réveil prolongé pcq plus de gaz à sortir des tissus

25

## Cinétique: Taille et obésité

- En général, le Q, la ventilation et les volumes de distribution changent en proportion avec la taille des individus.
- Les enfants ont proportionnellement un Q et une ventilation augmentée pour leur taille (vs adulte)
  - Donc même séquence mais plus rapide
  - Cependant très jeunes ont MAC ↑.
- Chez les gens modérément obèses on voit peu de différence sur induction et réveil, cependant avec de longues expositions il y a plus d'accumulation dans les graisses.

26

## Réveil

- But: Diminuer la concentration au cerveau
  - Élimination par biotransformation
  - Pertes cutanées
  - Expiration + + +

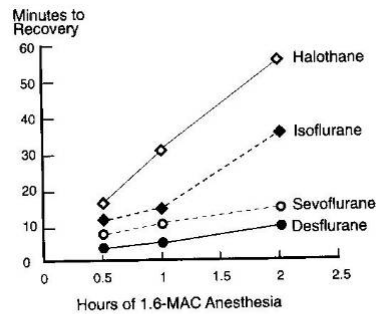
27

## Réveil

- Lorsqu'on cesse d'administrer les agents volatils et qu'on remplace par de l'air, de l'oxygène ou les deux, on s'attend à une élimination réciproque à l'induction.
- La vitesse de récupération est dépendante de
  - La profondeur de l'anesthésie
  - La durée d'administration
  - La solubilité
- Certains tissus comme les graisses vont continuer à capter l'halothane même des heures après le réveil, tant que le gradient est favorable et ceci aide au réveil.

28

## Réveil: durée



**FIG. 1-22.** An increase in the duration of anesthesia during a constant dose of anesthetic (1.6 MAC) is associated with increases in the time to recovery (motor coordination in an animal model), with the greatest increases occurring with the most blood-soluble anesthetics. [From Eger EI. *Desflurane (Suprane): a compendium and reference*. Nutley, NJ: Anaquest, 1993:1–119; with permission.]

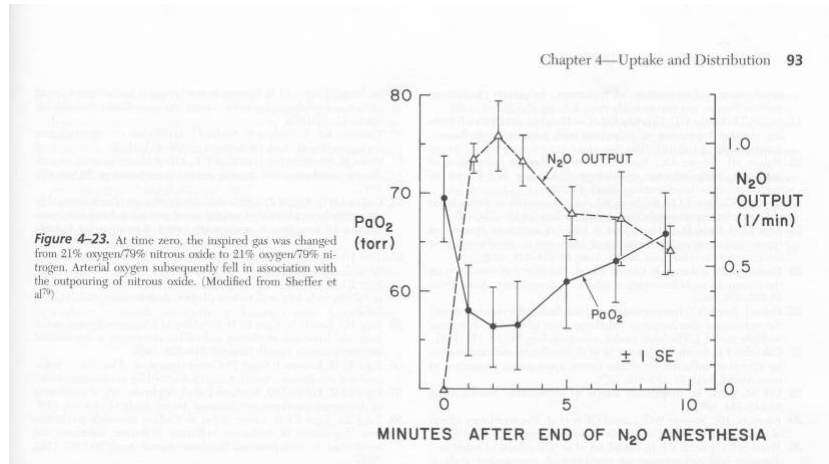
29

## Réveil

- **Hypoxie de diffusion** (Effet de Fink): L'azote est **30 fois moins** soluble que le  $N_2O$  dans le sang.
- Ex: pt respire 70%  $N_2O$  pour 30 minutes, on cesse et lui fait respirer de l'air ambiant : 21%  $O_2$ , 79 % N. Le  $N_2O$  est rapidement sorti du poumon et remplacé par l'air.
  - Le sang capillaire peut libérer 1000 ml/ min de  $N_2O$  dans l'alvéole, mais très peu de N diffuse en direction opposée.
  - Les alvéoles sont donc remplies de N et de  $N_2O$  et le volume expiré > volume inspiré. Le  $CO_2$  et l' $O_2$  sont dilués= hypoxie et hypocapnie=↓ ventilation.

30

## Réveil: hypoxie de diffusion



31

## Pharmacodynamie

- Variables qui influencent l'effet pharmacologique des agents volatils
  - Concentration de l'agent
  - Vitesse d'augmentation de concentration
  - Respiration spontanée vs contrôlée
  - Variations de la normocapnie
  - Âge
  - Pathologies coexistantes
  - Thérapie médicamenteuse en cours
  - Volume intravasculaire
  - Prémédication
  - Agents intraveineux pour induction et/ou maintien
  - Altérations de la température corporelle

32



## Dynamie

- MAC: Concentration Alvéolaire Minimale d'un agent d'inhalation qui prévient la réponse motrice à un stimuli standard (incision chirurgicale) chez **50 %** des sujets.
  - 1.3 MAC : 95%
- C'est un concept, parallèle à celui de la ED<sub>50</sub>
  - Dose qui produit 50% de l'effet maximal d'un produit
- L'association d'autres agents est additive (N<sub>2</sub>O)

33

## Dynamie: MAC

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Ce qui l' <b>augmente</b><ul style="list-style-type: none"><li>■ Hyperthermie</li><li>■ ↑ catécholamines du SNC ( Rx )</li><li>■ Hypernatrémie</li><li>■ Cheveux roux (phéomélanine)</li><li>■ Cyclosporine</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Ce qui <b>ne le change pas</b><ul style="list-style-type: none"><li>■ Métabolisme agents anesth.</li><li>■ ROH chronique</li><li>■ Sexe</li><li>■ Durée de l'anesthésie ?</li><li>■ PaCO<sub>2</sub> entre 15 et 95 mm Hg</li><li>■ PaO<sub>2</sub> &gt; 38 mm Hg</li><li>■ Hyper / hypo K</li><li>■ Dysfonction thyroïdienne</li></ul></li></ul> |
|---|---|

34

## Dynamie: MAC

- Ce qui le **diminue**
- Hypothermie
- Âge avancé
- Prémédication
- ↓ catéchol. SNC (Rx)
- Agonistes  $\alpha_2$
- ROH prise aigüe
- Grossesse
- Postpartum (ad 24-72 h)
- Lithium
- Lidocaine
- Opiacée neuraxiaux
- PaO<sub>2</sub> < 38 mm Hg
- TA < 40 mm Hg
- CEC
- Hyponatrémie

35

## Dynamie: MAC adulte

Agent	MAC (%)
Halothane	0.75
Isoflurane	1.17
Enflurane	1.63
Sévoflurane	1.8
Desflurane	6.6
Xenon	63-71
Protoxyde d'azote	104

36

## MAC du sévoflurane

Age	MAC avec O <sub>2</sub> (%)	MAC avec 65%N <sub>2</sub> O / 35%O <sub>2</sub> (%)
0-1 mois	3.3	-
1- <6 mois	3.0	-
6 mois- <3 ans	2.8	2.0 (60-40)
3-12 ans	2.5	-
25 ans	2.6	1.4
40 ans	2.1	1.1
60 ans	1.7	0.9
80 ans	1.4	0.7

37

## MAC du desflurane

Age	100 % O <sub>2</sub>	60 % N <sub>2</sub> O
2 semaines	9.2	-
10 semaines	9.4	-
9 mois	10.0	7.5
2 ans	9.1	-
3 ans	-	6.4
4 ans	8.6	-
7 ans	8.1	-
25 ans	7.3	4.0
45 ans	6.0	2.8
70 ans	5.2	1.7

38

## Dynamie- MAC awake

- Concentration qui permet réponse appropriée à un ordre verbal chez 50% des sujets
  - N'a pas une relation constante avec le MAC
  - $MAC_{awake} / MAC = 0.6$  N2O
    - 0.52 halothane
    - 0.35 des/ iso/ sevo

39

## Dynamie: cardiovasculaire

- Tous les halogénés provoquent une  $\Downarrow$  de la PAM, dose-dépendante.
  - À 1 MAC  $\Downarrow$  de 20-25% chez normovolémique
  - Halo+ enflurane par  $\Downarrow$  du débit cardiaque
  - Iso+ des +sevo  $\Downarrow$  les résistances vasculaires systémiques
- Précharge reste inchangée

40

## Dynamie: fréquence cardiaque

- Fréquence cardiaque:
  - stable avec halothane (sauf jeunes enfants) enflurane et sévo
    - Halothane déprime le sinus carotidien
    - déprime le nœud sinusal=r. jonctionnel
    - diminue la conduction du nœud AV
  - ↑ avec isoflurane (bcp moins chez gens âgés) et desflurane

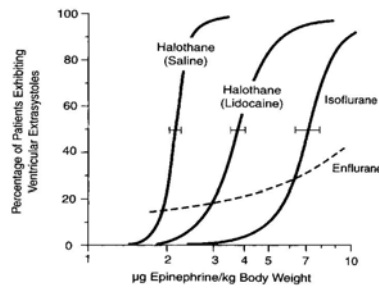
41

## Dynamie: cardiovasculaire

- Desflurane:
  - Administration rapide de 1.5 MAC ou augmentation rapide de 0.5 MAC en cours d'anesthésie peut pendant plusieurs minutes ↑ la TA et le pouls
  - Par stimulation du sympathique
    - ↑ de norépinéphrine
    - Administration préalable de fentanyl, d'esmolol ou de clonidine diminue mais n'annule pas cette réaction
  - Isoflurane peut aussi stimuler le sympathique mais à 5% (3.5 MAC)

42

## Dynamie: épinéphrine



**FIG. 2-19.** Percentage of patients developing ventricular cardiac dysrhythmias [three or more premature ventricular contractions (PVCs)] with increasing doses of submucosal epinephrine injected during administration of 1.25 MAC concentrations of halothane, isoflurane, or enflurane. (From Johnston PR, Eger EI, Wilson C. A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 1976;55:709-712; with permission.)

43

## Dynamie: cardiovasculaire

- Effets sur l'intervalle Q-T
  - ↑ AVEC ISOFLURANE
  - = AVEC SÉVOFLURANE
  - ↓ AVEC HALOTHANE
  - De 0.5 à 3 MAC

- Guler JCVA 2001; 15:188-91

44

## Dynamie: cardiovasculaire

- Tous donnent une dépression de la contractilité qui est dose-dépendante.
- Ceci est moins évident avec l'isoflurane car avec un MAC bas il agit sur le cerveau avant de nécessiter une grande concentration au niveau cardiaque.

45

## Dynamie: cardiovasculaire

- La **résistance vasculaire systémique** est préservée avec l'halothane mais il y a vasodilatation cérébrale et cutanée qui est balancée par une vasoconstriction ailleurs
- La **résistance vasculaire pulmonaire** est peu changée ou de façon imprévisible.
- Avec le N<sub>2</sub>O il peut y avoir une ↑ des RVP surtout si HTP déjà présente ou chez le n-né.
- Dans les cas de malformation congénitale une ↑ des RVP peut ↑ un shunt droit-gauche

46

## Dynamie: flot coronarien

- Les volatils dilatent les coronaires, préférentiellement sur les vx de 20 à 50 microns. Il est donc suggéré que les volatils peuvent redistribuer le sang des zones ischémiques vers les zones non-ischémiques c'est le concept du « vol coronarien »
- Finalement on croit que ceci n'est pas significatif en clinique
- De plus l'isoflurane est aussi cardioprotecteur

47

## Protection myocardique

- Concept du conditionnement pré-ischémique (Lynch 99): de brefs épisodes d'ischémie qui précèdent un épisode prolongé protègent contre le dysfonctionnement et la nécrose
- Serait médié par la libération d'adénosine qui  $\uparrow$  l'activité de la protéine-kinase C qui elle agit sur les canaux  $K_{atp}$  mitochondriaux
- $\uparrow K_{atp} \Rightarrow \downarrow$  gradient de voltage  $\Rightarrow \downarrow$  accumulation de Ca  $\Rightarrow \downarrow$  potentiel d'action cardiaque  $\Rightarrow$  action inotropique légèrement (-)  $\Rightarrow \uparrow \uparrow$  protection contre ischémie et hypoxie

48



## Protection myocardique

- Aussi efficaces si donnés dans la cardioplégie
- Exposition brève et à faible concentration suffit
- Les narcotiques, morphine en particulier protègent aussi via récepteurs  $\delta$  et  $\mu > \kappa$  chez l'humain.
- Les volatils sont utiles de 0.5 à 2 MAC contrairement aux agents iv qui ne le sont pas toujours dans des concentrations habituelles chez l'humain

49

## Dynamie: mécanismes des effets circulatoires

- Dépression myocardique directe
- Inhibition du signal sympathique du SNC
- Bloc ganglionnaire autonome périphérique
- Atténuation de l'activité réflexe du sinus carotidien
- Diminution de l'AMP cyclique
- Diminution de libération de catécholamines
- Diminution de l'influx d'ions calciques via les canaux lents
  
- Isoflurane aurait aussi un effet  $\beta$ -adrénergique agoniste léger

50

## Dynamie: cardiovasculaire

- Effet de la durée
  - Après 5 heures d'administration il y a récupération de l'effet cardiodépresseur des volatils. Surtout avec halothane, peu évident avec isoflurane
- Effet de la ventilation spontanée
  - $\uparrow \text{CO}_2 \Rightarrow \uparrow$  sympathique et  $\uparrow$  retour veineux
  - Le  $\text{CO}_2$  est un relaxant direct des muscles lisse vasculaires

51

## Dynamie: respiratoire

- Contrôle de la ventilation
  - Tous donnent une diminution du volume courant
  - Augmentation de la fréquence respiratoire dose – dépendante, sauf iso ad 1 MAC seulement
  - Desflurane: plus puissant dépresseur
  - Action directe sur centres respiratoires du tronc cérébral (+ interférence avec m. intercostaux surtout par halothane)
- Effet net :  $\downarrow$  ventilation minute et  $\uparrow \text{PaCO}_2$

52

## Dynamie: respiratoire

- Réponse à l'hypoxémie est complètement abolie à 1 MAC. Encore présente à 0.1 MAC (réveil)
- Les halogénés diminuent la vasoconstriction hypoxique.
  - En clinique, modifie peu la  $PO_2$
  - Manipulation du poumon inhibe la VPH ?
  - Décubitus latéral améliore perfusion poumon inférieur
  - La diminution du Q donne aussi diminution du retour veineux qui était augmenté par la VPH.

53

## Dynamie: respiratoire

- Baisse de la réponse au  $CO_2$ 
  - Apnée à 1.5-2.0 MAC avec des ou sevo
  - Se normalise après 5 heures d'administration
- Le  $N_2O$  n'augmente pas la  $PaCO_2$ , donc si combiné avec autre volatil la dépression respiratoire est moindre
- Mais la stimulation chirurgicale peut augmenter la ventilation de 40% par augmentation du volume courant et de la fréquence

54

## Dynamie: respiratoire

- $\Downarrow$  CRF par refoulement du diaphragme
- $\Downarrow$  volume pulmonaire  $\Rightarrow$   $\Downarrow$  compliance +  $\Uparrow$  résistances voies aériennes
- Effet bronchodilatateur en cas de spasme
- Via action locale ou centrale sur réflexes bronchiques et effet direct sur muscles bronchiolaires

55

## Dynamie: respiratoire

- En l'absence de spasme:
  - Halo+enflu ont effet dilatateur net
  - Iso sans effet
  - Sevo bon bronchodilatateur
- Sévo bronchodilatateur avec spasme induit par histamine ou Ach.
- Pas de données expérimentales sur Des mais utilisé sans problème chez asthmatiques. Une étude montrerait augmentation des résistances surtout chez les fumeurs

56

## Dynamie: Système Nerveux Central

- Tous sont vasodilatateurs cérébraux, max avec halothane, donc potentiel  $\uparrow$  PIC
- À 1.6 MAC: DSC X 4 avec halo, X2 avec iso ou enflurane
  - Autorégulation abolie à 1 MAC avec halo et enflu et à 1.5 MAC d'iso
- $CMRO_2$  diminue proportionnellement à la concentration alvéolaire

57

## Dynamie: Système Nerveux Central

- Hyperventilation précédant l'administration d'halogéné limite l'augmentation de la PIC.
- Augm. progressive de la pression du LCR
- Ne causent pas d'amnésie rétrograde ou de modification prolongée des fonctions intellectuelles

58

## Dynamie: SNC

- Halogénés diminuent progressivement la fréquence de l'EEG,
  - à < 0.4 MAC ↓ fréquence et voltage,
  - à < 0.4 MAC ↓ ↓ CMRO<sub>2</sub>
  - À 1 MAC ↓ max de fréquence et voltages avec ondes δ
  - puis isoélectrique à 4-5% halo, 2.5 MAC d'iso
- À > 1.5 MAC d'**enflurane** on voit des pointes ondes de grande amplitude, surtout avec hyperventilation et / ou avec stimulus auditifs. Ceci peu s'accompagner de myoclonies ou de crises convulsives. Potentialisé par les tricycliques

59

## Dynamie: SNC

- Effets sur EEG de sévo, des et iso comparables ie non-épileptogènes. Mais rapports de patients pédiatriques avec épilepsie et aussi d'adulte en BEG avec crise à EEG avec sevoflurane
- N<sub>2</sub>O peu ou pas d'effet sur EEG mais peut donner clonus ou opisthotonus
- Une étude chez épileptiques a montré potentiel épileptogène de sévo vs iso. Effet contré par N2O ou hyperventilation avec 1 MAC de chaque agent

60

## Dynamie: Flot hépatique

- Avec isoflurane, le flot hépatique total et artériel est maintenu mais le flot portal est ↑, donc vasodilatation de la circulation hépatique.
- Avec halothane, le flot veineux diminue, mais il n'y a pas de compensation par augmentation du flot artériel.
- Donc apport en oxygène hépatique est mieux préservé avec 1 MAC d'isoflurane vs halothane.
- Flot hépatique avec desflurane et sévoflurane semblable qu'avec isoflurane

61

## Dynamie: fonction rénale

- Tous produisent de façon dose-dépendante:
  - ↓↓ flot sanguin rénal
  - ↓↓ filtration glomérulaire
  - ↓↓ débit urinaire
- Ne sont pas le résultat d'une action sur la vasopressine mais le reflet des effets sur la TA systémique et le Q.
- L'hydratation pré-op atténue ou abolit ces changements.

62

## Dynamie

- **Œil**: tous diminuent la pression intraoculaire, surtout avec PaCO<sub>2</sub> N ou basse.
- **Neuromusculaire**:
  - Diminuent le tonus musculaire
  - Potentialisent l'effet des curares: iso et enflu et sevo et des > halo.

63

## Dynamie

- **Utérus**: ↓ dose-dépendante de la contractilité du muscle lisse utérin et du flot sanguin. Moins connu pour des et sévo.
  - À faibles concentrations (0.5 MAC) pas de risque d'atonie utérine, de plus que le MAC est abaissé pendant la grossesse.
  - Le N<sub>2</sub>O n'altère pas la contractilité utérine, d'où l'utilité pour l'analgésie.

64



# Métabolisme

- Importance du métabolisme dépend de:
  - A- structure chimique
  - B- activité enzymatique hépatique
  - C- concentration sanguine de l'agent
  - D- facteurs génétiques
- Principalement par le foie, et moins par le tube digestif, la peau, les poumons et les reins
- Rein: fluor
- Foie: réaction immunologique

65

# Métabolisme

- Réactions de phase I
  - Réticulum endoplasmique hépatique
    - **Oxydations:** cytochrome P450 2E1 & NADPH-cyto P450 réductase
      - O-déalkylation
      - déhalogénéation
      - époxydation
      - réduction (halothane seul)

66

# Métabolisme

- Réactions de phase II
  - **Conjugaisons** avec glycine, acide glucuronique ou un sulfate
  - Donne molécule hydrosoluble, polaire facile à excréter par la bile ou les urines.

67

# Métabolisme

halothane	15-20%
enflurane	2-5%
sévoflurane	2-3%
isoflurane	0.2%
desflurane	< 0.1%
N2O	0.004%

68

## Métabolisme: halothane

- 20 % de la dose inhalée
- **Oxydation** donne acide trifluoroacétique (TFA)
  - Excrété dans urine sous forme de sels de sodium, d'ions Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>
- Peut aussi être **réduit** (très peu), stimulé par hypoxie
  - Ions Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>
  - 1,1-difluoro-2-chloroéthylène
  - 1,1,1-trifluoro-2-chloroéthane
  - 1,1-difluoro-2-bromo-2-chloroéthylène

69

## Métabolisme: les éthers

- Métabolisme presque exclusif par le foie
- Libération de dérivés fluor organique (tox. hépatique ?)
- Ions fluors (tox. rénale)
- Oxydation catalysée par Cyto P<sub>450</sub> 2E1

70

## Métabolisme: enflurane

- 2.5 à 8 % oxydation hépatique
- Donne un composé acide fluoré
  - 1- + H<sub>2</sub>O = ions F et acide difluorométhoxydifluoroacétique
  - 2- se fixe par liaisons covalentes sur protéines hépatiques

71

## Métabolisme: isoflurane

- Oxydation de 0.2% de la dose inhalée
- Faibles quantités d'ions F et acide trifluoroacétique éliminés dans urine

72

## Métabolisme: desflurane

- Oxydation de 0.02%
- Très stable même avec 7.35 MAC-heures d'exposition, aucune augmentation décelable de fluorémie ou de l'élimination urinaire de fluor
- Augmentation faible mais significative de concentrations sanguine et urinaire d'acide trifluoroacétique (10 X moins qu'avec iso)

73

## Métabolisme: sévoflurane

- Oxydé par le foie avec ions F et hexafluoroisopropanol mais **pas de TFA**, puis conjugué avec l'acide glucuronique et excrété dans l'urine
- 5-6% métabolisé cyto P450
- Est dégradé avec chaux sodée ou barytée de façon égale et température dépendante.
- Plus si chaux sodée sèche et débits de gaz frais bas et production de CO<sub>2</sub> élevée
- Produit final: CFH<sub>2</sub>-O-C [=CF<sub>2</sub>] [CF<sub>3</sub>] **composé A** (oléfine)
- Risque: nécrose tubulaire rénale

74

## Sévoflurane et le « composé A »

- Étude sur production favorisée par des conditions extrêmes:
  - Débits de gaz frais  $\leq 1$  L/ min
  - Bas débit anticipé 2 h
  - Absorbant de  $\text{CO}_2$  = hydroxyde de baryum
  - Pas de  $\text{N}_2\text{O}$ , peu de narcotiques
- Résultats: Conc. moyenne c.A. 19.5 (11-67 )ppm
  - Pas de corrélation entre le A et le Fluor inorganique ou fonction rénale
  - Pas de différence d'effets adverses
- Toxicité dose-dépendante démontrée **chez le rat (400 ppm)**

75

## Chaux sodée et CO

- Dans circonstances particulières la chaux sodée peut dégrader les halogénés et donner du monoxyde de carbone ( CO ).
  - Déshydratée par non-utilisation prolongée de la machine
  - Débit de gaz frais élevé pendant plusieurs heures
  - T élevée de la chaux : bas débits ou production  $\text{CO}_2 \uparrow$
  - Type d'absorbant Baralyme > soda
- Desflurane: 8,000 ppm
- Enflurane: 4,000 ppm, isoflurane aussi
- Halothane et sévoflurane: minime

76

## Chaux sodée et CO

- CO produit au début de l'anesthésie et ↓ rapidement vers 1.45 hydratation, presque nulle à 4.8% (N 15%).
- Chaux barytée, produit plus de CO avec desflurane
  - À 1.6% hydratation:
    - Des: 15,000 ppm,
    - Enflurane: 4,000 ppm,
    - Isoflurane: 800 ppm.
  - Min 9.7% pour cesser production ( N 13%)

77

## Chaux sodée et CO

- Détection per-opérateur: difficile
  - Ne change pas la saturation
  - Détection d'enflurane à l'analyseur de gaz en l'absence de cet agent est un signe d'alarme
  - Dans le doute il faut doser la carboxyhémoglobine
  - Séquelles neurologiques peuvent apparaître de 3 à 21 jours post anesthésie
    - Troubles cognitifs
    - Δ de la personnalité
    - Atteinte de la démarche

78

## L'avenir

- **Nouvel adsorbant avec:**
  - Hydroxyde de calcium ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ )
  - Chlorure de calcium ( $\text{CaCl}_2$ )
  - Efficacité= 85-90% du pouvoir de la chaux sodée
  - Pas de CO avec desflurane, isoflurane et enflurane
  - Pas de composé A avec sévoflurane

79

## Toxicité: hépatique

- **Halothane:**
- Ad 20 % ↑ modérée et transitoire des transaminases, avec parfois ictère transitoire, nausée, léthargie et fièvre mais bénin.
- Cause?
- La vrai hépatite:
  - 1/ 35,000 adulte
  - 1/ 80-200,000 enfant
  - Fulminante: mortalité > 50%

80



## Toxicité: hépatique

- Hépatite fulminante
  - Répété
  - Obésité
  - Femmes
  - Terrain allergique
  - « middle-age »
- Hépatite avec fièvre et frissons dans les 15 jours suivant une anesthésie à l'halothane
- Aussi: rash, éosinophilie, arthralgie
- D'abord éliminer les autres causes d'ictère post-op

81

## Toxicité: hépatique

- Mécanisme immunologique probable:
- Métab. trifluoroacétyl = haptène
- Se fixe par lien covalent avec protéines = **complexe antigène**
- Antigènes et leurs anticorps ont été identifiés dans au moins 70 % des cas
- Susceptibilité génétique probable
- Sensibilité croisée possible pour anesthésie future

82

## Toxicité: hépatique

- Enflurane: métabolisme donne antigènes reconnus par anticorps de patients avec hépatite à l'halothane. Donc risque bcp ↓ mais pas nul
- Isoflurane: incriminé dans quelques cas d'hépatites graves. Dx tjrs controversé. Risque 1/ 3,500,000
- Desflurane: risque encore plus faible
- Sévoflurane: rares cas de rapportés mais non prouvés
  - Ne produit pas des dérivés trifluoroacétillés

83

## Toxicité: rénale

- Production d'ions fluor  $\propto$  métabolisme.
  - Ex méthoxyflurane: 80% métabolisé
    - Polyurie réfractaire à la vasopressine, hypernatrémie, insuffisance rénale fréquente
    - Évolution habituellement favorable
    - Corrélation + entre fluorémie et insuffisance rénale
    - Atteinte tubulaire > 50  $\mu\text{mol/L}$  (pas le seul indicateur)
    - Cyto P450 2A6 et 3A dans le rein

84

## Toxicité: rénale

- Les autres halogénés donnent aussi des ions fluors
  - Aucune néphropathie post-anesthésique observée même si  $F > 50 \mu\text{mol/L}$
  - Grande variabilité individuelle de l'activité du cyto P450 2E1
  - d'où grandes différences du F
  - Des et sévo n'ont pas aggravé dans cas d'atteinte rénale pré-existante.
- Rôle du métabolisme intrarénal vs hépatique expliquerait cette différence

85

## Toxicité: sang

- **Hématopoïèse:** Effet toxique potentiel du  $\text{N}_2\text{O}$  sur la moelle osseuse par inhibition de la méthionine transférase
- Aux concentrations cliniques, les halogénés ne semblent pas altérer l'hématopoïèse.

86

## Toxicité: sang

- **Globules blancs:** halothane et enflurane causent une inhibition transitoire des polymorphonucléaires, mais pas isoflurane ou N<sub>2</sub>O.
  - Mécanisme inconnu
  - Clinique ? Activité immunologique des lymphocytes peut être altérée pour 24 h après exposition à halothane 1%
  - Halothane diminue l'activité du NO synthétase des neutrophiles
  - Effet variable sur la chemotaxie des PMN

87

## Toxicité: sang

- **Globules rouges:**
  - les agents volatils ne modifient pas la courbe de dissociation de l'hémoglobine
  - Ni ne changent l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène
  - Plaquettes: Volatils blâmés pour saignement augmenté
    - Effet direct sur muscles lisses vasculaires
    - Atteinte de la fonction plaquettaire
      - Halothane diminue les niveaux d'ATP dans les plaquettes et diminue leur agrégation.
      - Cliniquement non significatif
      - Pas démontré avec iso ou enflurane

88

## Toxicité: le personnel

- Exposition de plusieurs heures par jour à des concentrations faibles
  - Mutations génétiques ?
  - Cancers ?
  - Malformations fœtales ou avortements ?
    - Surtout N<sub>2</sub>O via action sur vitamine B12
- Études rétrospectives, biais méthodologique ?
- Études in vitro sur effets mutagènes et carcinogènes sont négatives. Test de Ames
- Effets sur immunité via polymorphonucléaires?

89

## Toxicité: l'atmosphère

- Durée de vie des gaz dans l'atmosphère
  - Sevoflurane 2.0 ans
  - Isoflurane 3.2 ans
  - Halothane 3.6 ans
  - Enflurane 4.5 ans
  - Desflurane 12.3 ans
  - N<sub>2</sub>O 120 ans

■ McCulloch BJA 2000 84:534-35

90

## Hyperthermie maligne

- Chez les patients génétiquement susceptibles, les volatils peuvent déclencher une crise
- Halothane le plus puissant
- N<sub>2</sub>O est le plus faible
- Xenon n'en déclenche pas

91

## N<sub>2</sub>O

- Petit poids moléculaire, sans odeur ou légèrement sucrée
- Ininflammable mais supporte la combustion
- Analgésique
- Relaxation musculaire minime
- légère ↑: TA, Q, TVC, RVP surtout si HTP préexistante
- RVS =
- ↑ fréquence respiratoire
- Stimulation sympathique légère

92

## N<sub>2</sub>O

- Peut inactiver vit B12: polyneuropathie avec usage chronique « récréationnel », ou agranulocytose
- Associé à NV post-op, mais autres volatils aussi avec association encore plus forte
- Pourquoi on l'utilise?
  - Faible solubilité et ratio élevé MAC awake/ MAC donc éveil rapide
  - Coût faible
  - Mais peu puissant, ne peut assurer l'anesthésie seul.

93

## Xénon

- Xe<sup>54</sup> gaz noble, molécule large de haute viscosité
- Découvert en 1898
- 1938: 1ère étude sur effet hypnotique
- 1946: modèle anesthésique
- 1951: 1ère anesthésie chez l'humain
- Depuis 1990: usage isolé dans différentes études cliniques et expérimentales.

94

# Xénon

- 
- 
- 
- 
- Coefficient sang / gaz 0.14 (ou 0.11) peut favoriser l'expansion de bulles
- MAC avec O<sub>2</sub> = 63 à 71%, MAC awake = 32 ±5%,  
↓ chez les femmes
- Métabolisme : 0
- Très stable, non-explosif, non-inflammable
- N'irrite pas les voies aériennes (sans odeur)
- Aucun dommage environnemental
- Non-térogène
- Faible toxicité organique (aucun métabolisme)
- Ne déclenche pas d'hyperthermie maligne

95

# Xénon

- 
- 
- 
- 
- Analgésie:
  - comparable à N<sub>2</sub>O
  - Pas via récepteurs opiacés
  - Pas de tolérance
- Effets cardiaques: minimes, ie pas de dépression
- Effets respiratoires: pourrait ↑ la résistance des voies aériennes à cause de sa haute densité et viscosité, surtout à concentration élevée.
- Effets neuromusculaires: réduit moins les besoins en vécuronium que sévoflurane

96



## Xénon

- Effets sur EEG: semblable à ceux de N<sub>2</sub>O (même les rires)
- Effets sur flot sanguin cérébral: ↑↑ flot, par vasodilatation des petits vaisseaux.
- Emergence 2-3X plus rapide qu'iso ou sevo à dose équivalente.

97

## Xénon

- Mécanisme d'action : serait plutôt via récepteur NMDA
  - BIS moins valide ?
  - Potentiels auditifs mieux en clinique (MLAEP)
  - Aurait effet neuroprotecteur sans changements psychométriques associés (vs kétamine ou N<sub>2</sub>O)

98

# Xénon

- Production: Distillation fractionnés de l'air atmosphérique
  - Pour 1 kg de Xe, demande 1 tonne d'O<sub>2</sub>
  - Ne peut être augmentée de façon arbitraire
    - Donc une quantité suffisante de Xénon ne sera disponible que pour des indications spéciales
  - Coût: ≈ 10-15 Euro par litre
  - Besoins: bas débit: 25 L/ 2h
    - fermé: 15 L/ 2h
    - futur: 10L/ 2h

99

# Xénon

- Utilisation: Circuit fermé requiert des débits élevés pour les deux premières minutes, doit être fait électroniquement pour réagir assez vite
- Induction et maintien: 250 Euro pour 3 h
- Donc besoin de :
  - Volume du système de >4 L
  - Analyseur de Xe par thermoconduction
  - Valve de dosage supplémentaire pour le Xe
  - Récupération du Xe expiré aidera à sa disponibilité

100

## Xénon

- A-t-il un avenir ?
  - Avantage à prouver vs coût
  - Limites de production (pureté nécessaire?)
  - Nausée ?

101

## Conclusions

- Les agents d'inhalation sont utilisés depuis plus d'un siècle
- Leur comportement pharmacocinétique est régi par l'interaction de plusieurs principes physiques.
- En général, on peut dire que moins un agent est soluble dans le sang, plus il agira rapidement et permettra un réveil rapide.
- Les agents utilisés couramment ont des effets hypotenseurs, déprimeurs de la respiration, et du métabolisme en général.

102

## Conclusions

- Les agents sont principalement métabolisés au foie par le cytochrome P450. L'halothane est le plus métabolisé à 20%.
- La production de TFA est reliée à l'hépatite post anesthésie.
- Le Xénon est un gaz inerte qui a des propriétés anesthésiques intéressantes. Des limites de production risquent surtout dans limiter l'usage.

103

## Références

- Dalens et al chapitre 4. Anesthésiques halogénés
- Stoelting RK. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice 4th edition. Miller RD. Anesthesia, 5th edition. Chapitre 4 par Eger sur la pharmacocinétique
- International Anesthesia Clinics. Xenon. Vol39,no2, printemps 2001
- Kato R, Foex P. Myocardial protection... Can J Anesth 2002;49:777-791

104

## Remerciements

- Dr Pierre Beaulieu
- Mme Lyne  
Bilodeau de Abbott
- M Denis Babin



105