

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE  
ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب

## MEMOIRE

Pour l'obtention du diplôme de :  
Docteur en Pharmacie

Présenté par :  
BOUGUETTAYA Amel  
RAMDANI Abir

**Intitulé :**

Retentissement hépatique et hémodynamique de l'halothane versus sévoflurane

*Soutenu le 10-07-2012, devant le jury composé de :*

**Président:**

Pr C. ABI-AYAD

Professeur à l'université de Tlemcen

**Membres:**

Dr S. MESLI

Maître de conférences classe B à l'université de Tlemcen

Dr S. LOUDJEDI

Maître de conférences classe B à l'université de Tlemcen

Dr S.T. HEBRI

Maître assistant à l'université de Tlemcen

Dr T. YELLES

Maître assistante à l'université de Tlemcen

Dr B. BENABADJI

Maître assistant à l'université de Tlemcen

**Encadreur :**

Dr M. BENSENANE

Maître assistante à l'université de Tlemcen

**Co – Encadreur :**

Dr M. HASSAIN

Maître assistant à l'université de Tlemcen

## Remerciements

**Louanges à Allah seigneur des mondes.**

**Et que la paix soit sur Mohammad le dernier de ses messagers.**

**Amel :** Je remercie mes parents pour leurs sacrifices, leurs générosité et leurs soutien moral

Mes frères

Walid sans qui ce mémoire n'aurait pas été prêt à temps ; Djamil pour sa présence et son soutien et ma sœur, Mayssa pour le travail qu'elle a effectué pour moi

Ainsi que ma belle sœur Meriem et Mon adorable petite niece Sirine Pour leurs encouragements  
Mon oncle Djebbar et ma tante Zakia pour leurs conseils

**Nous Bouguettaya Amel et Ramdani Abir**

Nous remercions toutes les deux notre encadreur Dr **Bensenane Meriem** pour son immense aide durant toutes les étapes de ce mémoire

Nous adressons nos vifs remerciements et notre reconnaissance au professeur C. ABI- AYED qui tout au long de ce mémoire nous a apporté aide et soutien et qui a toujours répondu présent les nombreuses fois où nous avons fait appel à lui ,qu'il trouve ici l'expression de notre respect et de notre admiration pour sa droiture,sa générosité et le vif intérêt qu'il porte à ses étudiants

Les membres du jury d'avoir accepté de lire et corriger notre travail

Le personnel des deux services de chirurgie générale du CHU de Tlemcen CHA et CHB ; du service d'épidémiologie et du laboratoire centrale de biochimie

Chefs de service Pr.BENKALFAT- Pr.KHARBOUCHE- Pr.MEGUENNI-Pr.BENYOUSSEF

Chefs de bloc et surveillants médicaux

Chirurgiens : Pr C.ABI-AYAD, Dr S.Loujdi, Dr S.Mesli

Réanimateurs : Dr. **Hassain Mehdi** notre « Co-encadreur » de nous avoir proposé ce thème qui nous a passionné et pour le temps précieux qu'il nous a accordé tout au long de la réalisation du mémoire

Les autres réanimateurs : YELLES , BOUKHARI, KERMAD,

Les résidents en anesthésie-réanimation Dib ,Souidi, Benhalilem

Chef des anesthésistes Mr. Meftah

Anesthésistes et infirmiers de chirurgie A et B

Les responsables de la pharmacie : chirurgie A et B

Epidémiologues : Dr Derbali Regagba ; Chabni Nafissa ; Hénaoui Latéfa

Le technicien et les résidents d'épidémiologie

Le personnel du laboratoire de biochimie

Les patients dont on a récolté les données qui sont le cœur de notre étude et qui resteront anonymes

Le psychologue Abdel wahed

Le délégué du sévoflurane Yasser Badour

Que tout ce qu'on a pas cité ne nous en veuille pas, nous ne les oublions pas pour autant ;Nous les remercions du fond de notre cœur.

## Table des matières

Introduction .....	1
Chapitre 1 : Généralités sur l'anesthésie .....	3
1.1. L'anesthésie : .....	3
1.2. L'anesthésie générale : .....	4
1.2.1 Principe de l'anesthésie générale : .....	4
1.2.2. Médicaments de l'anesthésie générale : .....	5
1.2.3. Types d'anesthésie générale : .....	5
1.3. L'anesthésie locale : .....	6
1.4. L'anesthésie locorégionale (ALR) : .....	6
1.5. L'anesthésie combinée : .....	7
Chapitre 2 : Généralités sur les anesthésiques inhalatoires .....	8
2.1. Définition des halogénés : .....	8
2.2. Historique des halogénés : .....	8
2.3. Structure chimique des halogénés .....	8
2.4. Les différents agents halogénés : .....	9
2.4.1. Halothane : .....	9
2.4.2. Isoflurane : .....	10
2.4.3. Desflurane : .....	10
2.4.4. Sévoflurane : .....	11
2.5. Les co-anesthésiques .....	11
2.5.1. Protoxyde d'azote (N <sub>2</sub> O) : .....	11
2.5.2. Xénon : .....	12
2.6. Propriétés physico-chimiques des anesthésiques inhalatoires: .....	12
2.6.1. Solubilité : .....	12
2.6.2. Coefficient de partition : .....	12
2.7. Appareils et circuits d'anesthésie : .....	13
2.8. Pharmacocinétique des anesthésiques par inhalation: .....	14
2.8.1. Absorption .....	14
2.8.2. Distribution .....	15
2.8.3. Métabolisme .....	17
2.8.3.1. Réactions de phase I .....	18
2.8.3.2. Réactions de phase II .....	18

2.8.4. Elimination .....	19
2.9. Mode d'action :.....	19
2.10. Pharmacodynamie : .....	20
2.10.1. Effets sur le système cardiovasculaire : .....	20
2.10.2. Effets respiratoires .....	21
2.10.3. Effets sur le système nerveux central : .....	22
2.10.4. Autres effets.....	22
2.11. Données sur l'utilisation clinique des anesthésiques inhalatoires .....	23
2.11.1. Notion de MAC .....	23
2.11.1.1. Définition de la MAC .....	23
2.11.1.2. Facteurs influençant la MAC : .....	24
2.11.2. Induction.....	24
2.11.3. Entretien de l'anesthésie.....	24
2.11.4. Réveil.....	25
2.11.4.1. Délai d'ouverture des yeux.....	25
2.12. Toxicité : .....	25
2.13. Pollution des blocs opératoires par les gaz anesthésiques : .....	26
2.13.1. Les gaz anesthésiques résiduels : .....	26
2.13.2. Effet d'une exposition professionnelle aux gaz anesthésiques résiduels sur la santé .....	27
2.13.3. Les sources d'exposition aux gaz anesthésiques résiduels .....	27
2.13.4. Prévention de l'exposition aux gaz anesthésique résiduel.....	27
2.13.4.1. Mesure d'ingénierie.....	28
2.13.4.2. Pratiques de travail .....	29
2.13.4.3. Contrôle de la qualité de l'air .....	29
2.13.4.4. Communication des renseignements et formation à l'égard des risques : .....	29
3.1. Historique de l'halothane : .....	31
3.2. Forme pharmaceutique: .....	31
3.3. Classe pharmaco-thérapeutique .....	31
3.4. Propriétés physico-chimiques de l'halothane : .....	31
3.5. Pharmacologie de l'halothane .....	32
3.5.1. Pharmacocinétique de l'halothane : .....	32
3.5.1.1. Absorption : .....	32
3.5.1.2. Distribution : .....	33
3.5.1.3. Métabolisme : .....	33

3.5.1.4.	Elimination : .....	34
3.5.2.	Pharmacodynamie de l'halothane : .....	34
3.5.2.1.	Effets sur le système nerveux central : .....	34
3.5.2.2.	Effets cardio-vasculaires : .....	34
3.5.2.3.	Effets pulmonaires : .....	35
3.5.2.4.	Effets divers : .....	35
3.6.	Données sur l'utilisation clinique de l'halothane: .....	35
3.6.1.	Indication .....	35
3.6.2.	Posologie et mode d'administration .....	36
3.6.2.1.	Posologie .....	36
3.6.2.1.1.	Posologie chez les enfants : .....	36
3.6.2.1.2.	Posologie chez les adultes .....	36
3.6.2.1.3.	Posologie chez les sujets âgés.....	37
3.6.2.2.	Mode d'administration .....	37
3.6.2.2.1.	Induction .....	37
3.6.2.2.2.	Maintient de l'anesthésie .....	37
3.6.2.2.3.	Réveil .....	37
3.6.3.	Contre indication .....	38
3.6.4.	Utilisation déconseillée.....	38
3.6.5.	Conduite de véhicules et utilisation de machines .....	39
3.6.6.	Effets indésirables de l'halothane .....	39
3.6.7.	Interactions médicamenteuses .....	40
3.6.8.	Précautions d'emploi .....	41
3.6.9.	Mise en garde spéciale.....	42
3.7.	Propriétés toxicologiques de l'halothane: .....	43
3.7.1.	Effets sur le développement : .....	43
3.7.2.	Effet cancérogène .....	43
3.7.3.	Effets mutagènes.....	43
3.8.	Hépto-toxicité de l'halothane: .....	44
3.8.1.	Introduction .....	44
3.8.2.	Manifestations cliniques .....	44
3.8.3.	Examens biologiques.....	44
3.8.4.	Epidémiologie et facteurs de risque.....	44
3.8.4.1.	Epidémiologie.....	44

3.8.4.2.	Facteurs de risque .....	45
3.8.5.	Circonstances de survenue.....	45
3.8.5.1.	Hépatite postopératoire.....	45
3.8.5.2.	Hépatite professionnelle .....	45
3.8.6.	Diagnostique.....	46
3.8.6.1.	Anticorps circulants.....	46
3.8.6.2.	Biopsie hépatique .....	46
3.8.7.	Mécanisme de toxicité de l'halothane .....	46
3.8.7.1.	Toxicité directe .....	46
3.8.7.2.	Toxicité immuno-allergique .....	46
Chapitre 4 : Le sévoflurane. ....		48
4.1.	Historique du sévoflurane.....	48
4.2.	Forme pharmaceutique: .....	48
4.3.	Classe pharmaco-thérapeutique :.....	48
4.4.	Propriétés physico-chimiques du sévoflurane : .....	49
4.5.	Pharmacologie du sévoflurane.....	50
4.5.1.	Pharmacocinétique du sévoflurane:.....	50
4.5.1.1.	Absorption : .....	50
4.5.1.2.	Distribution.....	51
4.5.1.3.	Métabolisme.....	51
4.5.1.3.1.	Métabolisme hépatique : .....	51
4.5.1.3.2.	Métabolisme rénale : .....	51
4.5.1.4.	Elimination .....	51
4.5.2.	Pharmacodynamie du sévoflurane : .....	52
4.6.	Données sur l'utilisation clinique du sévoflurane: .....	53
4.6.1.	Indication.....	53
4.6.2.	Posologie et mode d'administration .....	53
4.6.2.1.	Induction de l'anesthésie.....	53
4.6.2.2.	Entretien de l'anesthésie.....	54
4.6.2.3.	Arrêt de l'anesthésie (réveil) .....	54
4.6.3.	Contre indication .....	54
4.6.4.	Utilisation déconseillée.....	54
4.6.5.	Effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.....	55
4.6.6.	Effets indésirables.....	55

4.6.7.	Interactions avec d'autres médicaments .....	57
4.6.7.1.	Anesthésiques par voie intraveineuse : .....	57
4.6.7.2.	Benzodiazépines et opioïdes.....	57
4.6.7.3.	Protoxyde d'azote .....	57
4.6.7.4.	Inhibiteurs neuromusculaires.....	57
4.6.8.	Précautions d'emploi .....	58
4.6.9.	Mise en garde spéciale.....	58
4.7.	Propriétés toxicologiques .....	59
4.7.1.	Potentiel mutagène et cancérigène.....	59
4.7.2.	Toxicité pour la reproduction .....	59
4.8.	Toxicité rénale du sévoflurane .....	60
4.8.1.	Toxicité rénale du fluor inorganique : .....	60
4.8.2.	Toxicité rénale du composé A .....	60
4.8.2.1.	Dégradation du sévoflurane par les adsorbants du CO <sub>2</sub> .....	60
5.1.	Introduction .....	62
5.1.1.	Questions : .....	62
5.1.2.	Hypothèses : .....	63
5.1.2.1.	Toxicité hépatique : .....	63
5.1.2.2.	Retentissement hémodynamique : .....	63
5.2.	But .....	64
5.3.	Matériel et méthode .....	64
5.3.1.	Objectif : .....	64
5.3.1.1.	L'objectif principal : .....	64
5.3.1.2.	L'objectif secondaire : .....	65
5.3.2.	Type d'étude : .....	65
5.3.3.	Population d'étude : .....	65
5.3.4.	Calendrier d'étude : .....	66
5.3.5.	Déroulement de l'étude : .....	67
5.3.6.	Traitement informatique des données : .....	68
	Résultats et interprétations .....	69
6.1.	Résultats sociodémographiques.....	69
6.2.	Résultats des transaminases.....	74
6.2.1.	Résultats des Aspartate aminotransférase : .....	74
6.2.1.1.1.	Valeurs des Aspartate aminotransférase dans le groupe de l'halothane : .....	74

6.2.1.1.2. Valeurs des Aspartate aminotransférase dans le groupe du sévoflurane :.....	77
6.2.1.2. Résultats du traitement statistique des effectifs d'Aspartate aminotransférase perturbés ....	80
6.2.2. Résultats des Alanine amino-transférase :.....	81
6.2.2.1. Valeurs des Alanine amino-transférase :.....	81
6.2.2.1.1. Valeurs des Alanine amino-transférase dans le groupe de l'halothane :.....	81
6.2.2.1.2. Valeurs des Alanine aminotransférase dans le groupe du sévoflurane :.....	84
6.2.2. Résultats du traitement statistique des effectifs d'Alanine amino-transférase perturbés...	87
6.3. Paramètres hémodynamiques .....	87
6.3.1. Tension artérielle systolique :.....	87
6.3.1.2. Les TAS du groupe du sévoflurane :.....	91
6.3.1.2. Valeurs des tensions artérielles systoliques :.....	91
6.3.1.2.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de TAS à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :.....	92
6.3.1.3. Courbes et histogrammes des tensions artérielles systoliques de l'halothane et du sévoflurane:93	
6.3.1.3.1. Courbe des valeurs des TAS :.....	93
6.3.1.3.2. Courbe des différences de TAS :.....	94
6.3.1.4. Résultats du traitement statistiques des tensions artérielles systoliques de l'halothane et du sévoflurane :.....	96
6.3.1.4.1. Résultats statistiques descriptifs des valeurs de tensions artérielles systoliques dans les deux groupes :.....	96
6.3.1.4.2. Résultats du test de Fisher pour les variations des tensions artérielles systoliques dans les deux groupes :.....	99
6.3.2. Tension artérielle diastolique :.....	102
6.3.2.1. Les tensions artérielles diastoliques du groupe de l'halothane :.....	102
6.3.2.1.1. Valeurs des tensions artérielles diastoliques :.....	102
6.3.2.2. Les TAD du groupe du sévoflurane :.....	104
6.3.2.2.1. Valeurs des tensions artérielles diastoliques :.....	104
6.3.2.2.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de TAD à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :.....	105
6.3.2.3. Courbes et histogrammes des tensions artérielles diastoliques de l'halothane et du sévoflurane:.....	106
6.3.2.3.1. Courbe des valeurs des TAD :.....	106
6.3.2.3.2. Courbe des différences de TAD :.....	107
6.3.2.4. Résultats du traitement statistiques des tensions artérielles diastoliques de l'halothane et du sévoflurane :.....	109



6.3.2.4.1. Résultats statistiques descriptifs des valeurs de tensions artérielles diastoliques dans les deux groupes :.....	109
6.3.2.4.2. Résultats du test de Fisher pour les variations des tensions artérielles diastoliques dans les deux groupes :.....	112
6.3.3. Fréquence cardiaque :.....	115
6.3.3.1. Les Fréquences cardiaques du groupe de l'halothane :.....	115
6.3.3.1.1. Valeurs des Fréquences cardiaques:.....	115
6.3.3.1.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de fréquence cardiaque à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :.....	117
6.3.3.2. Les Fréquences cardiaques du groupe du sévoflurane :.....	118
6.3.3.2.1. Valeurs des Fréquences cardiaques :.....	118
6.3.3.2.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de Fréquence cardiaque à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :.....	119
6.3.3.3. Courbes et histogrammes des Fréquences cardiaques de l'halothane et du sévoflurane:120	
6.3.3.3.1. Courbes des valeurs des Fréquences cardiaques :.....	120
6.3.3.3.2. Courbes des différences de Fréquences cardiaques :.....	121
6.3.3.4. Résultats du traitement statistiques des fréquences cardiaques de l'halothane et du sévoflurane :.....	122
6.3.3.4. Résultats statistiques descriptifs des valeurs de Fréquences cardiaques dans les deux groupes :.....	122
6.3.3.4.2. Résultats du test de Fisher pour les variations des fréquences cardiaques dans les deux groupes :.....	125
7. Discussion des transaminases.....	129
7.1.1. Discussion des courbes et histogrammes des variations pré et postopératoires des transaminases :.....	129
7.1.2. Discussion du traitement statistique des transaminases :.....	130
7.2. Discussion des paramètres hémodynamiques.....	132
7.2.1. Tension artérielle systolique :.....	132
7.2.1.1. Discussion des courbes et histogrammes de la tension artérielle systolique :.....	132
7.2.1.2. Discussion de l'analyse statistique des tensions artérielles systoliques :.....	132
7.2.2. Tension artérielle diastolique :.....	132
7.2.2.1. Discussion des courbes et histogrammes des tensions artérielles diastoliques :.....	132
7.2.2.2. Discussion de l'analyse statistique des tensions artérielles diastoliques :.....	134
7.2.3. Fréquence cardiaque :.....	134
7.2.3.1. Discussion des courbes et histogrammes des fréquences cardiaques :.....	134
7.2.3.2. Discussion de l'analyse statistique des fréquences cardiaques :.....	135

7.3. Les limites de notre étude .....	135
Conclusion.....	137
Annexe.....	141

TA : Tension artérielle

TAS : Tension artérielle systolique

TAD : Tension artérielle diastolique

FC : fréquence cardiaque

CAM ou MAC : concentration alvéolaire minimale

ALAT : Alanine amino-transférase

ASAT : Aspartate amino-transférase

P : degrés de signification

RR : risque relatif

F : Valeur de Fisher

AG : anesthésie générale

Min ou mn : minutes

RAS : rien à signaler

ddl : degré de liberté

UI : Unité internationale (unité des transaminases )

mmHg : millimètres de mercure (unité de la tension artérielle )

BPM : Battements par minutes

Liste des abréviations :

- 1- AG : anesthésie générale.
- 2- SNC : système nerveux central.
- 3- AL : anesthésie locale.
- 4- ALR : anesthésie locorégionale.
- 5- VG : ventricule gauche.
- 6- PAM : pression artérielle moyenne.
- 7- RAS : résistance artérielle systémique.
- 8- RAP : résistance artérielle périphérique.
- 9- VD : ventricule droit.
- 10- FE : fraction d'éjection.
- 11- FI : fraction inspirée.
- 12- AV : auriculo-ventriculaire.
- 13- DC : débit cardiaque.
- 14- CRF : capacité résiduelle fonctionnelle
- 15- PAP : pression artérielle pulmonaire.
- 16- MAC : concentration minimale alvéolaire.
- 17- AVH : anesthésiques volatils halogénés.
- 18- FA : fraction alvéolaire.
- 19- FA0 : fraction alvéolaire à l'arrêt.
- 20- AV : anesthésiques volatils.
- 21- QC : débit cardiaque.
- 22- DSC : débit sanguin cérébral.
- 23- RV coronaires : résistances vasculaires coronaires.
- 24- VA : voies aériennes.
- 25- DSR :débit sanguin rénal.
- 26- FGR : filtration glomérulaire rénale.
- 27- TFA : acide trifluoroacétique
- 28- HFIP :hexafluoro-isopropanol
- 29- DFA : acide difluoroacétique.
- 30- GABA : Acide gamma aminobutyrique.
- 31- PPSI : potentiels post synaptiques inhibiteurs.
- 32- FC : fréquence cardiaque.
- 33- LCR : liquide céphalo rachidien.
- 34- FD : Fraction délivré du respirateur.
- 35- GAR : gaz anesthésique résiduel.
- 36- DGF : débit de gaz frais.
- 37- PM : poids moléculaire.
- 38- ATM : atmosphère.
- 39- EEG : électroencéphalogramme.
- 40- HM : hyperthermie maligne.
- 41- ECG : électrocardiogramme

# Introduction

## **Introduction**

Depuis l'Antiquité des moyens divers ont été utilisés pour soulager la douleur lors des interventions chirurgicales, comme l'administration d'Opiacés mais aussi la compression des carotides. C'est aux XIXe et XXe siècles que les progrès les plus importants en matière d'anesthésie ont été réalisés [1]. L'anesthésie n'a que 153 ans et constitue l'une des plus grandes découvertes de la médecine moderne. Elle peut être définie comme étant la prévention générale ou particulière de la faculté de sentir. Mais en médecine, elle apparaît à la majorité des auteurs comme une intoxication dosée, réglable, progressive, temporaire et réversible sans séquelle, entraînant outre la perte de la sensibilité, la perte de la conscience et le relâchement musculaire. Aujourd'hui, nous disposons de toute une gamme d'anesthésiques que l'on classe en anesthésiques généraux intraveineux et inhalés. [2]

Malgré l'intérêt croissant de l'anesthésie intraveineuse quelle que soit son mode d'administration, le nombre d'anesthésies ayant recours aux agents halogénés s'est encore accru. [3] L'halothane étant la molécule la plus ancienne d'entre eux. Il a été synthétisé pour la première fois en 1951 par Charles Suckling et utilisé en anesthésie à partir de 1956 [4]. Jusqu'aux années 1980 il est resté le chef de file des anesthésiques halogénés, mais son utilisation a été remise en cause par ses effets secondaires délétères. Le faible nombre d'agents anesthésiques disponibles, l'identification tardive de son rôle hépatotoxique, l'association fréquente à d'autres causes d'hépatotoxicité expliquent l'utilisation prolongée de l'halothane malgré la survenue de nombreux cas d'hépatite fulminante. Ainsi, bien que l'halothane ait été utilisé en pratique clinique à partir de 1956, il faut attendre 1966 pour qu'une étude épidémiologique rétrospective jette un doute sur son innocuité hépatique. Depuis la première hépatite à l'halothane décrite chez un patient en 1958, 2 ans après la commercialisation de la substance, les cas se sont multipliés [5]. Il a pu provoquer des hépatites parfois mortelles dans une étude nationale américaine publiée en 1966. D'exceptionnelles mais redoutables hépatites professionnelles à l'halothane touchant le personnel des blocs opératoires ont également été rapportées datent de la fin des années 70. [6] L'halothane (Fluothane®) n'est plus commercialisé en Europe pour l'usage clinique, mais il reste utilisé en médecine vétérinaire et dans le tiers-monde. [7]

La dernière décennie a vu l'introduction sur le marché français de nouveaux agents anesthésiques inhalés ayant des particularités pharmacologiques originales. L'induction par inhalation chez l'adulte a connu un regain d'intérêt avec l'arrivée du sévoflurane [8]. L'absence d'irritation des voies aériennes supérieures et un profil pharmacocinétique plus intéressant que celui de l'halothane ou de l'isoflurane expliquent ce regain d'intérêt. L'index thérapeutique élevé pour le maintien de la ventilation spontanée ainsi qu'une moindre incidence des complications respiratoires contemporaines de l'induction, un effet bronchodilatateur ; une meilleure tolérance hémodynamique bien supérieure à celle de l'halothane, en font donc du sévoflurane un produit quasi-idéal pour l'induction anesthésique par inhalation. A ce jour, Les études cliniques n'ont rapporté aucune hépatite au sévoflurane. [8]

A travers notre étude nous voulons élucider l'impact de ces deux halogénés l'halothane et le sévoflurane sur la fonction hépatique et leur retentissement hémodynamique préopératoire.

# Partie théorique



# Chapitre 1

## Généralités sur l'anesthésie

# Chapitre 1 : Généralités sur l'anesthésie

## 1.1. L'anesthésie :

La notion d'anesthésie vient du grec αναισθησία, (anastisia) « signifiant insensibilité d'un organisme » ou également « paralysie des sens ». On entend par là, l'abolition de toutes les sensibilités périphériques, qu'elles soient tactiles, kinesthésiques, douloureuses ou thermiques. La sous-entité « analgésie » ne décrit que la réalisation d'absence de douleur.

L'anesthésie s'efforce avant tout de permettre la réalisation d'intervention sur l'intégrité du corps sans douleur. Il s'agit aussi bien d'interventions chirurgicales classiques à ciel ouvert que de gestes peu invasifs, ainsi que de procédures diagnostiques invasives et de plus en plus souvent des gestes thérapeutiques sous contrôle de techniques d'imageries.

Le but principal de l'anesthésie, l'absence de douleur, peut être atteint par deux méthodes essentiellement : d'un côté *l'anesthésie classique*, de l'autre côté *l'anesthésie locorégionale*. L'anesthésie générale est synonyme de la narcose, et se démarque des techniques d'anesthésie locorégionale entre autres par l'abolition de l'état de conscience. [9]

### ✚ Principe de l'anesthésie:

Le principe de l'anesthésie est toujours le même : Interruption de la transmission de la douleur en un point ou un autre. La douleur est la conséquence de l'excitation des récepteurs terminaux situés dans la peau ou les organes profonds (os, péritoine, cœur); ces récepteurs sont prolongés par les fibres nerveuses qui atteignent la moelle en passant par les nerfs périphériques ou sympathiques.

Dans la moelle, une deuxième cellule nerveuse sert d'intermédiaire et permet à la douleur d'atteindre le thalamus, d'où part le troisième neurone, se terminant au cortex cérébral sur la circonvolution pariétale ascendante. Cette circonvolution permet à l'individu

de prendre conscience de la douleur élémentaire, de l'analyser et de réagir. L'anesthésie consiste à bloquer la sensibilité en n'importe quel point de son trajet. [10]

## **1.2. L'anesthésie générale :**

Comprend l'anesthésie de tout le corps. Elle s'accompagne toujours d'une abolition ou, au moins, d'une diminution de la conscience (anesthésie profonde). Pour la réalisation d'une AG, nous disposons d'agents inhalatoires (administrés par voie pulmonaire) et d'agents injectables par voie intraveineuse, tous deux ayant leur cible d'action au niveau du système nerveux central (SNC=cerveau et moelle épinière). On distingue les notions d'anesthésie inhalatoires, intraveineuse et balancée, cette dernière étant une combinaison des précédentes. Du fait de la limitation ou de l'abolition de l'activité respiratoire par l'AG, celle-ci nécessite des techniques d'abord et de protection des voies aériennes, ainsi que de soutien ou de prise en charge mécanique de la ventilation. [9]

### **1.2.1 Principe de l'anesthésie générale :**

L'anesthésie générale associe trois types d'actions :

- a) **La narcose** : Perte de conscience, (ou sommeil profond), qui est due à l'administration d'un agent anesthésique, soit par voie inhalatoire (autrefois d'éther, aujourd'hui de protoxyde d'azote ou d'agents halogénés), soit par voie intraveineuse. On qualifie d'hypnotique toute substance, le plus souvent psycholeptique, dont le but est de procurer le sommeil chez l'homme. Il ne s'agit pas le plus souvent d'un phénomène très spécifique, puisqu'avec certaines types de substances (les barbituriques, par exemple), et avec des doses croissantes, on peut observer successivement les effets suivants :
  - ✚ Sédation ;
  - ✚ Sommeil plus ou moins proche du sommeil physiologique ;
  - ✚ Narcose ;
  - ✚ Coma, dépression respiratoire et mort. [9]

- b) **L'analgésie** : Disparition de la douleur qui est obtenue grâce aux substances morphino-mimétiques.
- c) **La curarisation** : Emploi d'une substance paralysante), qui permet le relâchement musculaire nécessaire au bon déroulement de l'intervention. [10]

### 1.2.2. Médicaments de l'anesthésie générale :

Les médicaments de l'anesthésie générale sont:

- ✦ **Les hypnotiques intraveineux** : barbituriques, benzodiazépines, propofol, Etomidate, Kétamine.
- ✦ **Les anesthésiques généraux volatils** : halothane, isoflurane, sévoflurane, desflurane.
- ✦ **Les morphiniques intraveineux** : fentanyl, sufentanil, remifentanil.
- ✦ **Les curares** : dépolarisant type succinylcholine, ou non dépolarisant type pancuronium, atracurium, vécuronium.

### 1.2.3. Types d'anesthésie générale :

Les types d'anesthésies générales sont :

- a) **Anesthésie inhalatoire** : Les substances sont administrés et pour la majeure partie éliminé par voie pulmonaire. Les anesthésie inhalatoires pures sont de nos jours exceptionnels, et ne se rencontrent que pour les actes de courte durée chez les nouveaux nés et les petits enfants. Dans cette tranche d'âge, l'anesthésie inhalatoire est utile pour l'induction. [9]
- b) **Anesthésie intraveineuse** : Dans ce cas comme son nom l'indique, les anesthésiques sont exclusivement administrés en intraveineux. [9]
- c) **Anesthésie balancée** : Elle est définit comme une procédure combinant anesthésiques inhalatoires et intraveineux. Elle associe les avantages de chaque technique, a savoir essentiellement :
- ✦ La bonne gouvernabilité de l'anesthésie inhalatoire.
  - ✦ L'absence d'agitation des hypnotiques.

- ✦ L'analgésie satisfaisante, prolongée en postopératoire, des morphiniques. [9]

### **1.3. L'anesthésie locale :**

Un anesthésique local (AL) se définit comme une substance qui appliquée au contact du tissu nerveux possède la capacité de bloquer la conduction axonale. Au niveau moléculaire ces médicaments agissent en ralentissant la vitesse de dépolarisation des fibres nerveuses et l'entrée de sodium. Il s'agit d'une propriété fondamentale partagée avec d'autres médicaments tels que certains anti-arythmiques et certains médicaments anticonvulsivants. Ce mécanisme commun explique que les AL aient des applications en cardiologie (traitement des troubles du rythme) mais aussi leurs effets indésirables parfois graves au niveau du système nerveux central. [11]

a) Les principaux anesthésiques locaux sont :

- ✦ Lidocaïne,
- ✦ bupivacaïne,
- ✦ ropivacaine.

b) Toxicité des anesthésiques locaux: [11]

- ✦ Neurologique (convulsion),
- ✦ cardiaque (arrêt cardiaque) en cas de dose massive injectée en intraveineux.

### **1.4. L'anesthésie locorégionale (ALR) :**

Est limitée à certaines parties du corps (anesthésie topique). On distingue deux types d'anesthésie locorégionale, au cours desquels on applique des médicaments particuliers. Les anesthésiques locaux (AL). Non pas par voie systémique mais au contact des structures nerveuses, afin d'en abolir sélectivement la stimulation et la conduction. Le premier type d'ALR est dit « anesthésie médullaire » ou bloc central : les AL sont administrés à proximité de la moelle (rachianesthésie, anesthésie péridurale, caudale). Le deuxième type d'ALR permet de réaliser des blocs dits « périphériques » (plexiques, tronculaires...) par

administration des AL à proximité des nerfs. Lors de ces techniques, conscience et ventilation sont maintenues. [9]

### **1.5. L'anesthésie combinée :**

Dans certaines circonstances, pour certaines interventions, anesthésie générale et locorégionale peuvent être avantageusement associés (anesthésie combinée).

Cette procédure est particulièrement indiquée lorsque le cathéter anesthésique locorégional est utilisé pour une analgésie « sélective » postopératoire dans le cadre d'une prise en charge anesthésique globale péri opératoire.

L'anesthésie combinée doit être distinguée de l'anesthésie balancée qui utilise une association d'anesthésiques intraveineux (en général pour l'induction) et inhalatoires (pour l'entretien). Une anesthésie générale associe le plus souvent un hypnotique pour la narcose, et opioïde pour l'analgésie, et un curare pour la myorelaxation (anesthésie équilibrée). [9]

## Chapitre 2

# Généralités sur les anesthésiques inhalatoires

## Chapitre 2 : Généralités sur les anesthésiques inhalatoires

### 2.1. Définition des halogénés :

Les agents anesthésiques volatils, aussi appelés anesthésiques halogénés, en raison de la présence dans leur molécule d'un élément halogène, en général du fluor, sont des substances utilisées pour provoquer une anesthésie générale. Liquides dans les conditions atmosphériques, ils s'évaporent cependant très facilement ce qui permet de les administrer par voie respiratoire. Le premier représentant de cette classe fut l'éther, dont l'utilisation a cessé entre autres à cause de son inflammabilité. [4]

### 2.2. Historique des halogénés :

L'utilisation des halogénés en anesthésie est passée par plusieurs molécules, dont les plus récentes sont les plus bénéfiques. Voici les dates d'apparition des principaux halogénés : [12]

- ✦ Chloroforme, 1846
- ✦ Méthoxyflurane, 1846
- ✦ Halothane, à la fin des années 1950
- ✦ Enflurane, 1973
- ✦ Isoflurane, 1984
- ✦ Desflurane, 1990
- ✦ Sévoflurane, 1996.

### 2.3. Structure chimique des halogénés

La figure (2.1) présente les structures des halogénés.



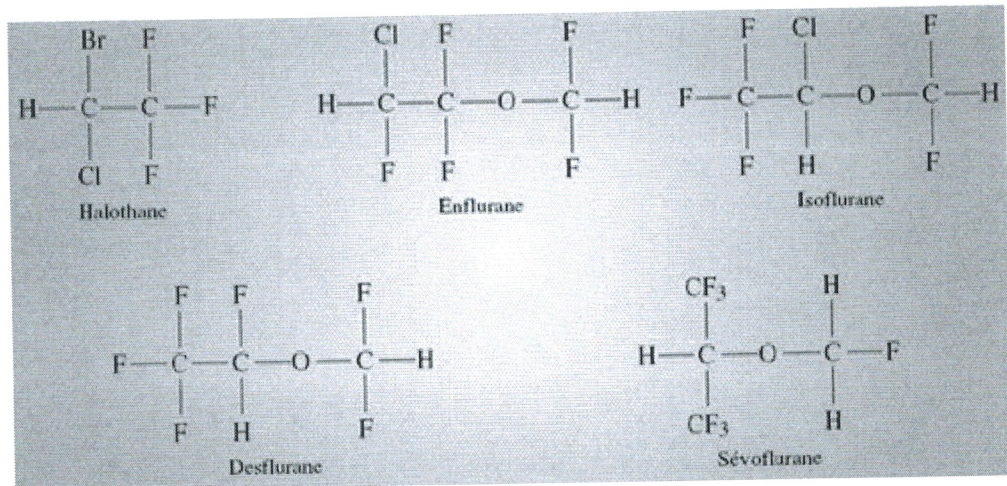


Figure 2.1 – Les structures chimiques de certains halogénés. [13]

## 2.4. Les différents agents halogénés :

Sur ce qui suit, nous détaillons les quartes halogénés suivants : halothane ; isoflurane ; desflurane ; sévoflurane.

### 2.4.1. Halothane :

L'halothane (Fluothane<sup>®</sup>) n'est plus commercialisé en Europe pour l'usage clinique, mais il reste utilisé en médecine vétérinaire et dans le tiers-monde. Il a un effet global identique à celui d'un  $\beta$ -bloquant. Son effet inotrope négatif important est proportionnel à la concentration administrée : à 1,0%, le débit cardiaque baisse de 20%; à 1.5%, il baisse de 35%; la pression télé diastolique du VG s'élève. La baisse de la PAM (-25% à Fi > 1.0%) est essentiellement due à la dépression myocardique. Cet effet est d'autant plus marqué que la performance myocardique est faible. Les RAS sont inchangés alors que les RAP baissent. La fréquence cardiaque est peu modifiée si la fréquence de base est lente, mais abaissée en cas de tachycardie sinusale préexistante; le risque de passage en rythme nodal ou en bloc AV est très élevé. L'halothane sensibilise le myocarde aux arythmies d'origine adrénergique ; il peut causer une forme d'hépatite grave. [14]

### 2.4.2. Isoflurane :

L'effet le plus marqué de l'isoflurane (Forene<sup>®</sup>) est une baisse des RAS: ↓ 25% à Fi 1.2%, ↓ 33% à Fi 1.8% et ↓ 50% à Fi 2.3%. L'éjection du VG est facilitée (↑ FE), ce qui est bénéfique en cas d'insuffisance ventriculaire ou d'hypertension, mais la vasodilatation systémique diminue la pression de perfusion et aggrave un shunt D→G. Cette vasodilatation porte également sur le lit pulmonaire: les RAP baissent si elles sont élevées, la vasoconstriction pulmonaire hypoxique est inhibée (risque d'hypoxémie par effet shunt en cas de ventilation mono pulmonaire). La fréquence cardiaque augmente de 15 à 20% à 1 MAC (1.15% à FiO<sub>2</sub> 1.0), sauf chez le sujet âgé; cette tachycardie, liée à l'absence d'effet sur les barorécepteurs, contribue au maintien du DC. [14]

L'effet inotrope négatif est non significatif chez le sujet sain parce que largement compensé par la baisse de la post charge du VG; même s'il est nettement moindre que celui de l'halothane, cet effet peut devenir apparent en cas de défaillance ventriculaire extrême. Il est plus marqué sur le VD que sur le VG; l'isoflurane n'est donc pas recommandé en cas d'insuffisance droite isolée. En clinique, il reste toutefois l'agent le mieux adapté aux situations qui bénéficient d'une baisse des RAS et d'un maintien de la fréquence cardiaque: [14]

- ⚡ Hypertension artérielle;
- ⚡ Insuffisance aortique et mitrale;
- ⚡ Insuffisance ventriculaire gauche;
- ⚡ Dissection et anévrisme de l'aorte thoracique.

### 2.4.3. Desflurane :

Les effets du desflurane (Suprane<sup>®</sup>) à doses équianesthésiantes (la MAC est de 6-7% chez l'homme) sont voisins de ceux de l'isoflurane, mais le maintien du débit cardiaque et de la pression artérielle sont essentiellement dus à la tachycardie et à la stimulation sympathique. Une augmentation des RAS et des RAP apparaît lors de l'accroissement de la fraction inspirée, comme c'est le cas à l'induction ou à l'approfondissement de l'anesthésie. Cette stimulation sympathique s'accompagne d'une élévation soudaine de la PAP, qui est

dangereuse en cas d'insuffisance droite ou d'hypertension pulmonaire, même si elle ne dure que 10-15 minutes. L'avantage du desflurane est une grande rapidité d'induction et de réveil, mais la tachycardie, la stimulation sympathique et l'augmentation de la PAP en font un agent peu adapté à l'anesthésie cardiaque. Il n'a sa place que dans les cas à bas risque qui peuvent bénéficier d'une extubation immédiate. [14]

#### **2.4.4. Sévoflurane :**

Le sévoflurane (Sevorane<sup>®</sup>) induit une inhibition sympathique centrale à 1 MAC (1.7%): bradycardie, mais baisse modeste RAS et du débit cardiaque. Par rapport à l'isoflurane, il a moins d'effet vasodilatateur artériel, pas de tachycardie, et pas d'effet de vol coronarien. Son absence d'odeur en fait un bon moyen d'induction en ventilation spontanée au masque. En chirurgie cardiaque, il est le premier choix dans les situations où la vasodilatation artérielle et la tachycardie sont néfastes: [14]

- ✚ Ischémie coronarienne;
- ✚ Chirurgie à cœur battant;
- ✚ Sténose aortique et mitrale.

## **2.5. Les co-anesthésiques**

Nous citons les deux co-anesthésiques suivants :

### **2.5.1. Protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) :**

Le N<sub>2</sub>O a occupé une place à part comme co-anesthésique servant à potentialiser l'effet des autres substances, mais il présente des effets systémiques importants. La stimulation sympathique centrale contribue à la stabilité hémodynamique chez le sujet sain, mais peut aggraver l'ischémie myocardique. L'effet inotrope négatif est peu important (-10 à -15%) lorsque la fonction ventriculaire est bonne, mais devient significatif en cas d'insuffisance cardiaque ou d'association à d'autres substances (halogénés, par ex.); il peut alors induire une décompensation. L'augmentation des RAP, particulièrement marquée si celles-ci sont déjà élevées, peut conduire à une décompensation droite; toutefois, les RAP ne

sont pas modifiés chez le nouveau-né. Le N<sub>2</sub>O ne présente aucun intérêt en anesthésie cardiaque. De plus, il est associé à un risque d'embolie gazeuse. Le N<sub>2</sub>O aggrave le risque neurologique. [14]

### **2.5.2. Xénon :**

Le xénon est un gaz inerte non toxique et peu soluble dont la MAC est 71%. Il est dépourvu d'effets hémodynamiques et serait bien adapté à l'anesthésie cardiaque s'il n'était pas excessivement coûteux et si son administration ne réclamait pas un appareillage spécial complexe. [14]

## **2.6. Propriétés physico-chimiques des anesthésiques inhalatoires:**

### **2.6.1. Solubilité :**

La solubilité d'un gaz dans un liquide est le volume de gaz (ou de vapeur) dissout par unité de volume de liquide à une température donnée.

### **2.6.2. Coefficient de partition :**

Lorsqu'un AVH est en contact avec deux phases différentes (exemple le gaz alvéolaire et le sang capillaire pulmonaire) une certaine proportion de l'AVH va s'équilibrer dans une phase (le sang) et une autre proportion dans l'autre phase (le gaz alvéolaire). A l'équilibre, le rapport des deux proportions est défini comme le coefficient de partition (coefficient de partition sang / gaz). Le coefficient de partition d'un AVH est donc numériquement égal à sa solubilité. [7]

D'un point de vue pratique, plus la solubilité dans le sang est faible (coefficient de partage sang / gaz faible) plus l'équilibre entre la fraction inspirée (FI) et la fraction alvéolaire (FA) va être rapide lors de l'administration de l'AVH considéré, plus la

maniabilité de l'anesthésie sera grande, et plus la décroissance de la fraction alvéolaire va être rapide à l'arrêt (FAO) de son administration [7]

Tableau 2.1 - Coefficients de partition des AVH au niveau des différents tissus

	Desflurane	Sévoflurane	Isoflurane	Halothane
Sang /gaz	0,42	<b>0,60</b>	1,40	<b>2,30</b>
Cerveau /sang	1,29	<b>1,70</b>	1,57	<b>1,94</b>
Cœur /sang	1,29	<b>1,78</b>	1,61	<b>1,84</b>
Rein /sang	0,94	<b>1,15</b>	1,05	<b>1,16</b>
Foie /sang	1,31	<b>1,85</b>	1,75	<b>2,07</b>
Muscle /sang	2,02	<b>3,13</b>	2,92	<b>3,38</b>
Graisse /sang	27,2	<b>47,5</b>	44,9	<b>51,1</b>

## 2.7. Appareils et circuits d'anesthésie :

Les appareils d'anesthésie présentent tous les mêmes fonctions de base qui sont :

- ✚ Une administration des gaz médicaux (débit de gaz frais) sur un mode manuel ou automatique (ventilateur), après réduction des pressions d'arrivée provenant de l'alimentation murale ou de la bouteille, à la pression de travail (1 bar),
- ✚ Un mélange de ces gaz avec les AAI par des vaporisateurs,
- ✚ Un monitoring des paramètres de l'appareil et du patient.
- ✚ Différents circuits :
  - Circuit ouverts, sans ré-inhalation
  - Circuits semi-ouverts (circuits de mapleson), avec ré-inhalation partielle et sans absorbeur de CO<sub>2</sub>.
  - Circuits circulaires, avec ré-inhalation totale et absorbeur de CO<sub>2</sub>. [11],

## **2.8. Pharmacocinétique des anesthésiques par inhalation:**

### **2.8.1. Absorption**

Les anesthésiques par inhalation sont absorbés dans les poumons. Mais pour que l'on puisse mélanger les anesthésiques au mélange gazeux ventilatoire, il faut qu'ils soient sous forme gazeuse. Pour les anesthésiques volatils (AV), il faut disposer d'évaporateurs spéciaux (vaporisateurs). La pression de vapeur saturante indique la pression maximale de vapeur possible par évaporation de l'AV (dimension de vaporisation) et permet de déterminer la concentration maximale que peut atteindre une vapeur anesthésique à une pression atmosphérique donnée. Plus elle est élevée, plus importante est la concentration maximale que l'on peut obtenir. Le mélange gazeux anesthésique (gaz frais) comporte :

- ✓ de l'oxygène ( $O_2$ ) ;
- ✓ du protoxyde d'azote ( $NO_2$ ) (éventuellement de l'azote ( $N_2$ ), en cas de renoncement au  $N_2O$ ) et l'anesthésique volatil.

Il arrive dans les alvéoles ou il se mélange avec le contenu alvéolaire. Il faut un certain temps pour arriver à l'égalisation des concentrations de l'anesthésique dans l'air inspiré et dans les alvéoles, car il faut d'abord « rincer » la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF : volume restant les poumons après une expiration normale ; chez l'adulte = 2,5l).

La vitesse d'équilibration des concentrations dépend de la ventilation alvéolaire, donc la fraction de mélange gazeux inspiré qui arrive dans les alvéoles et qui participe aux échanges gazeux. Pour une concentration inspiratoire donnée, la constance de la concentration alvéolaire n'est obtenue que dans un deuxième temps, car il faut aussi tenir compte de la diffusion de l'anesthésique dans le sang qui tend à diminuer initialement la concentration jusqu'à l'établissement d'un équilibre « steady state ». Plus la CRF est petite est plus la ventilation alvéolaire est grande, plus rapide sera l'équilibre entre la concentration inspiratoire et alvéolaire.

Le passage de l'anesthésique inhalatoire de l'alvéole vers le capillaire pulmonaire, ou diffusion alvéolo-capillaire, est déterminé pour une part prépondérante, par sa pression

partielle (fraction de la pression totale d'un mélange gazeux, exercée par l'un des composants) dans le mélange gazeux inspiré et alvéolaire. Un gradient de pression partielle important entre l'alvéole et le capillaire entraîne une diffusion rapide. La diffusion de l'anesthésique se poursuit jusqu'à l'équilibration des pressions partielles dans le sang et l'alvéole. La concentration sanguine de l'anesthésique ainsi obtenu dépend de la pression partielle et de son indice de solubilité dans le sang.

Le coefficient de partage sang/gaz détermine la relation de la concentration de l'anesthésique entre le sang et le mélange gazeux, une fois l'équilibre de tension gaz frais-alvéole atteint. Plus la solubilité sanguine d'un anesthésique est faible, plus élevés doivent être les pressions partielles pour atteindre les concentrations thérapeutiques nécessaires. Cependant, la durée d'installation de l'équilibre de tension se raccourcit, puisqu'il y a moins d'anesthésique extrait de l'alvéole par le courant sanguin. La solubilité sanguine d'un anesthésique est donc inversement proportionnelle à la vitesse d'induction anesthésique.

Une autre donnée importante pour l'absorption pulmonaire de l'anesthésique est le débit sanguin pulmonaire, qui correspond dans des conditions physiologiques, au débit cardiaque (QC). Plus il est élevé, plus grande est la quantité d'anesthésique admise dans le sang par unité de temps. Toutefois, de ce fait la concentration alvéolaire de l'anesthésique baisse, à conditions ventilatoires non modifiées, le gradient de concentration alvéole-sang diminue. Secondairement, la quantité d'anesthésique volatil captée par le sang diminue, et la concentration sanguine n'augmente que lentement. Cliniquement, cela signifie que l'induction anesthésique est ralentie en cas de débit cardiaque élevé, est accélérée en cas de QC bas. [9][16]

### **2.8.2. Distribution**

Le transport de l'AV des capillaires pulmonaires vers les cellules cérébrales dépend du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral. Un débit sanguin cérébral élevé et un QC bas accélèrent l'imprégnation du cerveau, et inversement. Le DSC est régulée par la résistance des vaisseaux cérébraux, qui est influencée de façon importante par la PaCO<sub>2</sub>. Une hyperventilation provoque, par la réduction de la PaCO<sub>2</sub> (hypocapnie), une vasoconstriction

cérébrale et une réduction du DSC. La pénétration de l'AV dans le tissu cérébrale est alors retardée. Le passage de l'AV du sang vers les cellules cérébrales ne dépend pas seulement de sa solubilité sanguine, principalement dépendante de la solubilité dans l'eau mais aussi de sa solubilité dans le tissu graisseux de la substance cérébrale (lipophilie).

La relation de distribution entre le cerveau et le sang est indiquée par le coefficient de partage cerveau/eau. Il sert aussi d'approximation de la liposolubilité.

Les anesthésiques très liposolubles ne pénètrent pas seulement dans le cerveau mais aussi dans tous les tissus graisseux. Dont la capacité est si grande que plusieurs heures sont nécessaires pour atteindre un état d'équilibre. Cet effet est surtout manifeste chez les patients obèses. Chez lesquels l'induction et le réveil de l'anesthésie sont ralentis.

En résumé, pour un agent anesthésique, une liposolubilité élevée associée à une solubilité sanguine basse favorisent sa concentration dans les cellules cérébrales.

Au total, les facteurs permettant d'accélérer l'augmentation de la concentration d'AV au niveau cérébral sont :

- ✦ La pression de vapeur partielle élevée dans le mélange gazeux inspiré ;
- ✦ une CRF basse ;
- ✦ Une ventilation alvéolaire importante ;
- ✦ Un débit cardiaque bas ;
- ✦ Un débit sanguin cérébral important ;
- ✦ Une bonne solubilité dans le cerveau.

Deux facteurs sont encore à mentionner mais d'importance moins grande :

- ✦ L'effet du deuxième gaz :
- ✦ L'effet de concentration



**L'effet du deuxième gaz (second gas effect) :**

Décrit l'augmentation plus rapide de la concentration alvéolaire d'un agent volatil en administrant simultanément du protoxyde d'azote ou du xénon à haute concentration. L'absorption rapide de N<sub>2</sub>O provoque une diminution du volume pulmonaire, permettant une montée rapide de la concentration de l'anesthésique volatil et une élévation du gradient de pression partielle alvéolo-capillaire.

**L'effet de concentration :**

Décrit l'enrichissement alvéolaire d'anesthésiques inhalatoires gazeux comme le N<sub>2</sub>O et le xénon. Compte tenu du fait qu'à chaque inspiration d'importantes quantités de N<sub>2</sub>O (par exemple) sont absorbées par le sang, seule la fraction de N<sub>2</sub>O augmente initialement dans le volume pulmonaire restant réduit. En raison de la réduction importante du volume alvéolaire se constitue un phénomène d'aspiration à l'inspiration suivante.

Cela conduit à une arrivée supplémentaire de gaz frais contenant du N<sub>2</sub>O dans les alvéoles, entraînant une augmentation disproportionnée de la concentration de N<sub>2</sub>O pendant la phase d'induction anesthésique. Ce phénomène, que l'on appelle effet de concentration, est d'autant plus marqué que la fraction de N<sub>2</sub>O inspiré est élevée. À cause de l'effet de concentration, l'équilibre est plus rapidement obtenu avec du N<sub>2</sub>O (ou du xénon). L'effet de concentration ne s'observe pas en cas d'administration d'anesthésiques volatils, qui ne sont utilisés qu'à faible concentration inspiratoire. [9][16]

**2.8.3. Métabolisme**

Les AVH peuvent être toxique par accumulation de métabolites (les ions fluor, les composés dérivés de la dégradation du sévoflurane dans la chaux sodée), et par formation d'haptènes à l'origine d'une réaction immunologique (hépatite induite par l'halothane). [14]

### 2.8.3.1. Réactions de phase I

Quatre groupes de réactions dégradent les halogénés : [13]

- ✦ La déalkylation, qui transforme un éther en alcool et en aldéhyde
- ✦ La déhalogénéation, qui aboutit à la libération d'ions halogènes
- ✦ L'époxydation, quantitativement peu importante et qui donne des dérivés instables
- ✦ La réduction, qui n'est démontrée que pour le métabolisme de l'halothane.

### 2.8.3.2. Réactions de phase II

Les réactions de phase II sont des conjugaisons avec la glycine, l'acide glucuronique ou un Sulfate. Exemple le métabolisme des alcanes (halothane).

- ✦ **Métabolisme de l'halothane :** l'halothane est le plus métabolisé des halogénés (20 % de la dose inhalée). La voie principale de ce métabolisme est l'oxydation qui aboutit à la production d'acide trifluoroacétique (TFA), et d'ions  $\text{Cl}^-$  et  $\text{Br}^-$
- ✦ **Métabolisme des éthers anesthésiques** (enflurane, isoflurane, desflurane, sévoflurane) : Le métabolisme oxydatif des éthers halogénés dans les hépatocytes est catalysé par un isoforme du cytochrome P450, le cytochrome P450 2E1. Cette réaction d'oxydation produit des dérivés fluorés organiques (dénué d'activité hypnotique) et des ions fluor : Oxydation hépatique (par cytochrome) donne des dérivés fluorés organiques :
  - Isoflurane et Desflurane => acide trifluoroacétique (TFA) (idem halothane)
  - Sévoflurane => hexafluoro-isopropanol (HFIP)
  - Enflurane => acide difluoroacétique (DFA). [13],

#### **2.8.4. Elimination**

Les anesthésiques par inhalation sont essentiellement éliminés, sans transformation, par voie pulmonaire. Leur élimination dépend donc en première ligne des paramètres ventilatoires. Comme pour l'absorption, les substances à haute solubilité sanguine sont éliminées plus lentement du fait d'un gradient de pression partielle moins élevé. Il est aussi important de noter qu'avec l'allongement de la durée de l'anesthésie, l'élimination et donc le réveil sont retardés du fait de la mobilisation des anesthésiques accumulés au niveau des tissus essentiellement graisseux (plus importants chez les patients obèses). La fraction métabolisée des AVH est éliminée par voie rénale. [9] (pharmacocinétique des halogénés)

#### **2.9. Mode d'action :**

Les agents halogénés agissent sur le récepteur GABA<sub>A</sub>, les canaux potassiques 2P et le récepteur NMDA (celui de la kétamine). [3] Le niveau d'action est spinal et supra spinal au niveau du thalamus et de la formation réticulée. In vitro, il y'a une inhibition de la transmission de l'influx au niveau synaptique puis de la propagation axonale quand la concentration augmente.

Les anesthésiques inhalatoires potentialisent l'effet inhibiteur du GABA sur la fréquence de décharge spontanée des neurones corticaux. Ils augmentent de sensibilité des récepteurs GABA a leurs agonistes (potentialisation des BZD). Ils ont un effet sur les récepteurs nicotiniques et muscariniques. [27]

Le mode d'action des halogénés s'explique en partie par leurs effets allostériques positifs sur les canaux inotropes GABA<sub>A</sub>, ils augmentent l'efficacité des synapses au neurotransmetteur GABA en agissant sur ses récepteurs. Le récepteur GABA est en réalité un complexe macromoléculaire qui, en plus des sites de fixation du GABA, comporte des sites de fixation pour les halogénés qui vont moduler son activité. En se liant à une sous-unité spécifique du récepteur GABA, les halogénés ne stimulent pas directement le récepteur mais le rend plus efficace. En effet, ils augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore lorsque le GABA se fixe à son récepteur. L'élévation du Cl<sup>-</sup> intracellulaire qui s'ensuit va

immédiatement hyper-polariser le neurone et le rendre moins excitable, entraînant une augmentation de la fréquence et de l'intensité des potentiels post synaptiques inhibiteurs (PPSI) qui s'opposent au passage du potentiel d'action au niveau des synapses du cerveau. Ils favorisent la sortie de potassium intracellulaire par ouverture de canaux potassiques d'un type particulier, à deux pores. [4]

## **2.10. Pharmacodynamie :**

### **2.10.1. Effets sur le système cardiovasculaire :**

Les anesthésiques inhalatoires provoquent :

- ✚ Une dépression du myocarde par diminution du calcium intracellulaire et par altération de son utilisation par les protéines cellulaires (Halothane > enflurane > isoflurane, desflurane, sévoflurane).
- ✚ Diminution des résistances périphériques,
- ✚ Diminution de la PAM : (Halothane : secondaire à la dépression du myocarde, Enflurane : secondaire à la dépression du myocarde et à la diminution des résistances périphériques, Isoflurane, desflurane, sévoflurane : secondaire à la diminution des résistances périphériques,
- ✚ Inhibition des barorécepteurs : Halothane > isoflurane > desflurane, sévoflurane,
- ✚ Augmentation de la FC, secondaire à la diminution de la PAM :
- ✚ Sauf pour l'halothane qui inhibe fortement les barorécepteurs et diminue la conduction intracardiaque
- ✚ Diminution du DC :
- ✚ halothane et enflurane : secondaire à la dépression du myocarde,
- ✚ isoflurane, sévoflurane, desflurane : absence de diminution du DC en raison de la discrète augmentation de la FC,
- ✚ Augmentation de la sensibilité aux catécholamines :
- ✚ halothane>enflurane,
- ✚ l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane ne présentent pas cette sensibilité.
- ✚ Vasodilatation coronarienne pour l'isoflurane, l'halothane et l'enflurane :

- ✚ L'isoflurane produirait un vol coronarien (controversé) ; l'halothane ne produit pas de vol coronarien mais une diminution du débit coronarien par une diminution du DC ;
- ✚ Allongement de l'intervalle QT, uniquement pour l'halothane ;
- ✚ Augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, uniquement pour le desflurane.[15]
- ✚ L'halothane est l'AVH le plus inotrope négatif, tandis que l'isoflurane, le sévoflurane, et le desflurane induisent un effet inotrope négatif modeste et comparable. [7]
- ✚ L'halothane est chronotrope et bathmotrope négatif par diminution du tonus sympathique et par action direct sur le nœud sino-auriculaire et le système de conduction. [7] De plus, l'halothane potentialise les effets arythmogènes des catécholamines, qu'elles soient endogènes ou exogènes, pouvant aboutir à des troubles du rythme grave à type de tachycardie et de fibrillation ventriculaire.[7] L'isoflurane, le sévoflurane, et le desflurane ne potentialise pas l'effet arythmogène des catécholamines. [7] (voir tableau 5)

### **2.10.2. Effets respiratoires**

Les anesthésiques inhalatoires provoquent :

- ✚ Augmentation de la fréquence respiratoire,
- ✚ Diminution du  $V_t$ ,
- ✚ Diminution de la ventilation par minute,
- ✚ Broncho dilatation, par :
- ✚ Inhibition du nerf X,
- ✚ Effet direct,
- ✚ Diminution des substances broncho constrictrices,
- ✚ Irritation des VAS, sauf pour le sévoflurane, et dans une moindre mesure l'halothane,
- ✚ Inhibition de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique,
- ✚ Diminution de la sensibilité des chémorécepteurs :
- ✚ Diminution du stimulus hypoxique,
- ✚ Augmentation du seuil hypercapnique : augmentation de la  $\text{PaCO}_2$  au repos,

- ✚ Diminution de la fonction mucociliaire pour l'halothane, le méthoxyflurane, l'enflurane. [15],

### **2.10.3. Effets sur le système nerveux central :**

Les anesthésiques inhalatoires provoquent :

- ✚ Augmentation du débit sanguin cérébral, dépendant de la CAM :
- ✚ Augmentation de la PIC (pression intracrânienne) par perte de l'autorégulation
- ✚ cet effet est réversible par l'hyperventilation, sauf si des lésions cérébrales sont présentes (rupture de la barrière hémato-encéphalique) ;
- ✚ Phénomène de vol en cas de territoire ischémique car ce dernier ne peut plus se vasodilater ;
- ✚ halothane > enflurane > isoflurane, desflurane, sévoflurane ;
- ✚ Diminution de la consommation d'O<sub>2</sub> :
- ✚ On assiste à une « perfusion de luxe » : diminution de la consommation d'O<sub>2</sub> et augmentation du débit sanguin cérébral ;
- ✚ Diminution des crises convulsives, sauf pour l'enflurane qui peut les augmenter,
- ✚ Modification de la quantité de LCR :
- ✚ halothane : diminution de la réabsorption du LCR et diminution de sa production,
- ✚ Enflurane : diminution de la réabsorption du LCR et augmentation de sa production,
- ✚ Isoflurane : augmentation de la réabsorption du LCR,
- ✚ Potentiels évoqués somesthésiques, auditifs et visuels : discrète diminution de la latence et discrète augmentation de l'amplitude. [1]

### **2.10.4. Autres effets**

Les anesthésiques inhalatoires provoquent :

- ✚ Diminution du débit sanguin rénal (DSR), donc de la FGR (filtration glomérulaire rénale) et du débit urinaire :
  - Secondaire à l'augmentation des résistances vasculaires rénales,
  - Ces effets sont compensés par le remplissage vasculaire peropératoire ;
- ✚ Diminution du débit sanguin hépatique :

- ✚ sauf pour le sévoflurane qui la compense par une augmentation du débit dans l'artère hépatique ;
- ✚ Diminution de la contractilité utérine,
- ✚ Diminution de la pression intraoculaire,
- ✚ Potentialisation des curares non dépolarisants.[15]

## **2.11. Données sur l'utilisation clinique des anesthésiques inhalatoires**

### **2.11.1. Notion de MAC**

#### **2.11.1.1. Définition de la MAC**

La CAM (concentration alvéolaire minimale ou MAC, Minimum Alveolar Concentration) est la concentration alvéolaire d'un anesthésique par inhalation à une pression de 1 atmosphère, exprimée en volume pourcent (vol %), nécessaire pour abolir la réponse motrice lors d'un stimulus chirurgical (incision cutanée) chez 50 % des sujets âgés entre 30 et 55 ans, avec un gaz porteur constitué d'O<sub>2</sub> à 100 %. La CAM représente la puissance d'un anesthésique volatil. À 1,3 CAM, il y a une absence de réponse chez 95 % des sujets.

- ✚ MAC-awake :
  - CAM à laquelle 50 % des patients ouvrent les yeux à l'appel,
  - correspond à 0,3-0,5 CAM ;
- ✚ MAC-EI (Endotracheal Intubation) :
  - CAM qui permet d'intuber sans déclencher un réflexe de toux et sans produire des mouvements,
  - correspond à 1,3-1,5 CAM ;
- ✚ MAC-BAR (Block-Adrenergic Response):
  - CAM qui inhibe la réponse sympathique,
  - correspond à 1,5-2,0 CAM.
- ✚ MAC-95 concentration permettant de réaliser un acte chirurgical sans réaction chez 95 % des patients est supérieur de 20 à 30 % à la MAC. [15]

### **2.11.1.2. Facteurs influençant la MAC :**

La MAC varie en fonction de l'âge, la médication

### **2.11.2. Induction**

Les possibilités de pouvoir réaliser une induction au masque avec les agents anesthésiques par inhalation est fortement dépendante de leur tolérance respiratoire. L'enflurane, l'isoflurane et le desflurane ont pour l'induction une tolérance respiratoire médiocre. Lors de la phase d'induction, on observait avec le desflurane un blocage de la respiration chez 41 % des enfants, un laryngospasme chez 7 à 49 % d'entre eux, et une toux chez 58 % d'entre eux. Sous halothane l'incidence respective des laryngospasmes et de la toux était de 3 et 4 %.

En revanche, le sévoflurane s'avère être un agent doté d'une excellente tolérance pour l'induction au masque. En présence de N<sub>2</sub>O, il semble aussi bien toléré pour l'induction que l'association halothane-N<sub>2</sub>O. [21]

Du fait de son effet anesthésique d'installation rapide et bonne tolérance respiratoire, il est suffisamment peu soluble dans le sang (coefficient de partage sang/gaz = 0,68) pour entraîner la perte de conscience en moins de 2 minutes, et d'autre part, il n'est pas irritant pour les voies aériennes supérieures. Le sévoflurane est donc utilisable pour l'induction au masque chez l'enfant et même chez l'adulte.[21]

### **2.11.3. Entretien de l'anesthésie**

Les agents halogénés peu solubles ont deux propriétés intéressantes lors de l'entretien de l'anesthésie : une plus grande maniabilité et des écarts moindres entre les concentrations réglées sur l'évaporateur et celles mesurées au niveau alvéolaire. La concentration présente dans le circuit filtre dépend en effet de quatre facteurs : débit et concentration des gaz frais d'une part, débit et concentration des gaz expirés d'autre part. La faible différence entre les fractions inspirées et expirées obtenues avec le desflurane et le sévoflurane réduisent les



différences entre les concentrations réglées sur l'évaporateur ( $F_D$ ) et les concentrations alvéolaires inhalées par le patient dans un circuit de réinhalation. Le rapport  $F_D/F_A$  qui est pour un débit de gaz frais de  $1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$  proche de 2 avec l'isoflurane après 30 min d'anesthésie est de 1,2 avec le desflurane et de 1,4 avec le sévoflurane.

Par ailleurs, la faible solubilité des ces agents devrait permettre d'obtenir plus rapidement la concentration souhaitée. En présence d'une hypotension artérielle par exemple, une décroissance plus rapide des concentrations de desflurane et de sévoflurane après l'arrêt de leur administration pourrait avoir des avantages, qu'il conviendra d'évaluer. [21]

#### **2.11.4. Réveil**

Par comparaison à l'halothane, à l'enflurane et à l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane réduisent le délai de réveil. Cette propriété semble être un avantage incontestable du desflurane et à un degré très proche du sévoflurane. [21]

##### **2.11.4.1. Délai d'ouverture des yeux**

Le sévoflurane permet également de réduire le délai de réveil. Chez l'homme, deux études, comparant le sévoflurane à l'isoflurane, montrent un réveil plus court après sévoflurane. Smith et al notaient une ouverture des yeux 4 min environ après l'arrêt du sévoflurane, pour près de 7 min après isoflurane. De même, Frink et al rapportaient également un délai d'ouverture des yeux de  $7,5 \pm 0,5$  min après sévoflurane pour  $18,6 \pm 2,0$  min après isoflurane. Enfin une étude, comparant le desflurane et le sévoflurane chez des femmes anesthésiés pour coéloscopies, montrait un réveil plus court après desflurane ( $4,8 \text{ min} \pm 2,4$ ) qu'après sévoflurane ( $7,8 \pm 3,8$ ). [21]

#### **2.12. Toxicité :**

Deux organes sont concernés par la toxicité des AVH, le foie et le rein. Enfin, il ne faut pas oublier la toxicité chronique potentielle mais non démontrée à l'heure actuelle, pour

le personnel des blocs opératoires exposé de façon prolongée à de faibles concentrations d'AVH. Les AVH ne sont ni mutagènes ni carcinogènes in vitro. [7]

- **Sensibilisation croisée :**

Une sensibilisation croisée entre l'halothane, l'enflurane, l'isoflurane et le desflurane est probable. En particulier, les métabolites de l'enflurane et de l'isoflurane issus de la voie oxydative peuvent conduire à la formation de complexes TFA-protéines susceptibles d'être reconnus par les anticorps d'un patient ayant eu une hépatite à l'halothane.

En résumé, bien que subissant la voie oxydative qui conduit à la formation de protéines trifluoro-acétylées, le desflurane, du fait de sa très faible métabolisation, rend négligeable le risque de sensibilisation. La possibilité d'une sensibilisation croisée engage cependant à éviter le desflurane en cas d'anesthésies antérieures à l'halothane. Le sévoflurane offrirait une sécurité absolue. Lors d'une première anesthésie ou lors d'actes répétés, le desflurane chez l'adulte et le sévoflurane chez l'adulte et l'enfant représentent l'agent halogéné idéal. Les cas d'hépatite aux halogénés sont à déclarer au Centre de pharmacovigilance. [7]

## **2.13. Pollution des blocs opératoires par les gaz anesthésiques :**

### **2.13.1. Les gaz anesthésiques résiduels :**

Au cours d'interventions médicales, les travailleurs de la santé ouvrant dans différents secteurs peuvent être exposés à des fuites de gaz anesthésiques. Ces gaz et ces vapeurs sont appelés gaz anesthésiques résiduels (GAR).

Partout au Canada, des milliers de gens qui exercent dans les salles d'opération, de réveil et d'accouchement des hôpitaux et au sein de cabinets dentaires ou de cliniques vétérinaires peuvent être exposés à des concentrations dangereuses et nocives de gaz anesthésiques résiduels.

### **2.13.2. Effet d'une exposition professionnelle aux gaz anesthésiques résiduels sur la santé**

Parmi les effets attribuables à l'exposition à des GAR, on compte les suivants : étourdissements, état vertigineux, nausées, fatigue, céphalées, irritabilité et dépression. Les travailleurs exposés peuvent éprouver des troubles cognitifs, moteurs et de perception, et mettre ainsi en danger leur propre sécurité et celle des autres. Chez les travailleurs exposés, des effets graves peuvent être observés, tels qu'une stérilité, un cancer, des maladies du foie et du rein et, chez les travailleuses exposées de même que les conjointes des travailleurs, des cas d'avortement spontané et d'anomalies congénitales.

### **2.13.3. Les sources d'exposition aux gaz anesthésiques résiduels**

Les travailleurs et travailleuses de la santé peuvent être exposés de multiples façons, entre autres :

- ✚ Des fuites de gaz peuvent se produire au cours du branchement initial et de la vérification du matériel d'anesthésie ou du système d'évacuation des gaz.
- ✚ Des GAR peuvent s'échapper au pourtour du masque d'anesthésie du patient.
- ✚ Le patient expire des GAR, parfois pendant plusieurs jours après une chirurgie.
- ✚ L'appareil d'anesthésie laisse échapper des gaz.
- ✚ Lors de la purge de ces systèmes, à la fin de l'intervention médicale.
- ✚ Une chirurgie au niveau du visage, de la gorge ou du cou peut occasionner des fuites de GAR d'autant plus importantes qu'il est très difficile d'assurer l'étanchéité autour de ces parties du corps.

### **2.13.4. Prévention de l'exposition aux gaz anesthésique résiduel**

Un programme efficace de gestion des gaz anesthésiques comporte les volets suivants:

#### **2.13.4.1. Mesure d'ingénierie**

Recours à un système de récupération des gaz bien conçu, afin d'assurer la collecte, l'extraction et l'élimination adéquate des gaz. Il faudrait s'assurer que les gaz ne sont pas évacués à proximité d'une bouche d'air du bâtiment ou des bâtiments environnants.

Utilisation de masques adéquatement conçus, tels que le système à double masque pour l'extraction des gaz anesthésiques. Les masques devraient être dotés d'une gaine suffisamment large pour permettre de recueillir les gaz expirés par la bouche du patient. Il s'agit d'un premier masque qui est inséré dans un masque externe plus large, dont il est séparé par une lame d'air sous faible pression négative.

Le système d'évacuation des GAR constitue une première ligne de défense contre l'exposition; toutefois, un système de chauffage, de ventilation et de conditionnement d'air (CVCA) adéquatement conçu peut également contribuer à la dilution et à l'élimination des GAR non recueillis par le système d'évacuation ou de ceux qui fuient des composants du matériel d'anesthésie, ou encore en raison de piètres pratiques de travail.

Des programmes efficaces d'entretien et d'inspection du système d'évacuation des GAR, des appareils d'anesthésie et du système de ventilation devraient être élaborés et mis en application. Les systèmes des gaz anesthésiques résiduels, les appareils d'anesthésie et les respirateurs doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate et être inspectés quotidiennement pour s'assurer de l'absence de fuites.

Un entretien préventif régulier doit comprendre l'inspection, le nettoyage, la vérification, la lubrification et l'ajustement des composants des appareils d'anesthésie et du système d'évacuation des GAR. Les pièces usées ou endommagées devraient être remplacées sans délai. Il faudrait conserver et afficher la documentation pertinente relative à l'entretien et aux programmes d'entretien préventif. Celle-ci devrait fournir les renseignements suivants : type de travaux effectués, date des travaux, ainsi que le ou les noms des travailleurs qualifiés ayant procédé à l'entretien de l'équipement.

#### **2.13.4.2. Pratiques de travail**

Des pratiques de travail adéquates sont vitales si l'on veut réduire l'exposition du personnel soignant aux GAR. Parmi les techniques d'anesthésie fautives, on compte : le choix, l'ajustement ou le positionnement inadéquat du masque; le gonflement insuffisant du ballonnet du tube trachéal; le mauvais branchement des tubes et raccords de l'appareil d'anesthésie; l'omission de couper l'alimentation en gaz après avoir retiré le masque du patient.

#### **2.13.4.3. Contrôle de la qualité de l'air**

Le contrôle de la qualité de l'air est l'un des principaux outils utilisés pour mesurer l'exposition à des gaz anesthésiques résiduels. L'information obtenue par le biais de cette surveillance est extrêmement importante pour l'élaboration et la mise en application de mesures d'ingénierie et de pratiques de travail adéquates. Ce contrôle peut se faire en continu ou de façon périodique; toutefois, il devrait permettre de mesurer précisément l'exposition dans les zones de travail comme dans les zones avoisinantes. Le contrôle peut aider à déceler et à localiser une fuite de gaz, ainsi qu'à accroître l'efficacité des mesures correctives. Étant donné que la plupart des anesthésiques volatils sont inodores (sauf si leur concentration est très élevée), il est primordial d'assurer un contrôle rigoureux de la qualité de l'air.

#### **2.13.4.4. Communication des renseignements et formation à l'égard des risques :**

Les employeurs doivent élaborer, rédiger et mettre en œuvre un programme de communication des renseignements portant sur les GAR, qui comprenne les éléments suivants : une description des risques pour la santé et la sécurité associés aux agents anesthésiques utilisés; la compilation et la disponibilité de fiches signalétiques à jour traitant de tous les gaz anesthésiques employés; l'étiquetage approprié des bouteilles, réservoirs et conteneurs; un programme complet de formation et de communication des renseignements destiné aux employés.

Le programme de formation doit contenir une liste des mesures que peuvent prendre les travailleurs pour se prémunir contre les dangers associés aux GAR. Il devrait comporter de l'information sur les dispositions prises par l'employeur, telles que les mesures d'ingénierie,

préciser clairement la procédure d'urgence pour maîtriser les fuites de gaz, décrire des pratiques de travail sécuritaires, le mode d'emploi de tout équipement de protection individuelle, et expliquer en détail le mode d'utilisation des appareils de surveillance en continue. En outre, le programme de formation doit énoncer clairement toutes les méthodes et tous les indices observables permettant de détecter la présence et la fuite de gaz anesthésiques. L'élimination et le contrôle des fuites de gaz ne doivent être effectués que par des employés qualifiés, munis de l'équipement nécessaire. À la lumière de la recherche sur les effets tératogènes des GAR et de l'incidence des avortements spontanés, le transfert des travailleuses enceintes dans une zone non exposée doit être autorisé.[18]

Après avoir connu un peu les anesthésiques inhalatoires en générale, y compris les halogénés, il est temps de détailler les deux anesthésiques halogénés qui nous intéressent dans cette étude : L'halothane et le sévoflurane. C'est ce qu'on va voir dans les deux chapitres qui suivront.

# Chapitre 3

## L'halothane

## Chapitre 3 : L'halothane

### 3.1. Historique de l'halothane :

L'halothane est une molécule ancienne. Il a été synthétisé pour la première fois en 1951 par Charles Suckling et a été utilisé en anesthésie à partir de 1956. Jusque dans les années 1980 il est resté le chef de file des anesthésiques halogénés, mais son utilisation a été remise en cause par ses effets secondaires délétères. Depuis le milieu des années 1980, il a été remplacé par l'isoflurane et surtout le desflurane et le sévoflurane, molécules aussi efficaces et beaucoup plus sûres. [4]

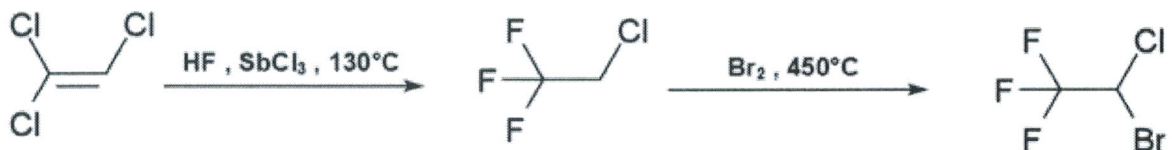


Figure 3.1 – Synthèse de l'halothane.

### 3.2. Forme pharmaceutique:

L'halothane est présenté en flacons colorés de 125 ml.

### 3.3. Classe pharmaco-thérapeutique

L'halothane fait partie de la classe des anesthésiques généraux et hydrocarbures halogénés (action sur le système nerveux central).

### 3.4. Propriétés physico-chimiques de l'halothane :

L'halothane est un liquide incolore, limpide, lourd, mobile, volatil, non irritant, d'une odeur douceâtre et agréable rappelant celle du chloroforme. Il n'est ni inflammable ni explosif. Il est miscible dans l'alcool absolu, les graisses et les huiles essentielles, et doit être



conservé au frais dans un récipient fermé, à l'abri de la lumière. Le liquide est stabilisé par addition de 0,01 % de thymol. L'halothane est absorbé par le caoutchouc et les matières plastiques. Cet halogéné attaque certains métaux en présence d'humidité (Al, Pb, Mg, laiton), mais n'attaque pas les résines synthétiques, le polythène, le nylon, la cellulose et le PTFE (Téflon).

Ses constantes physiques sont :

- ✦ P.M=197,
- ✦ Point d'ébullition : 50, 2° C,
- ✦ Coefficient de partage gaz/sang à 37° C : 2,3.

L'halothane est non explosif et non-inflammable jusqu'à 6,5 % en oxygène hyperbare à 4 ATM. Il est légèrement décomposé par la chaux sodée mais peut tout de même être utilisé en circuit filtre. Il se décompose au contact d'une flamme avec libération de brome.

- ✦ M.A.C O<sub>2</sub> pur = 0,74 renseigne sur la puissance anesthésique,
- ✦ **Conservation** : L'halothane doit être conservé dans des récipients en verre jaune, étanches, à l'abri de la lumière et au-dessous de 25°C. Les préparations commerciales contiennent du thymol à raison de 100 microgrammes/ml, comme stabilisant. [19]
- ✦ **Stabilité chimique** : L'halothane, se décompose spontanément par oxydation. Ceci rend donc nécessaire l'emploi d'un stabilisant, le thymol, qui se dépose dans la cuve lors du passage à l'état gazeux, le résidu pouvant, à terme, bloquer le système de vaporisation. [20]

### 3.5. Pharmacologie de l'halothane

#### 3.5.1. Pharmacocinétique de l'halothane :

##### 3.5.1.1. Absorption :

- ✦ L'absorption est alvéolaire.

- ✦ Coeff Air/sang= 2,5 : Induction lente. [7]
- ✦ Après 30 minutes d'anesthésie, le rapport  $F_A/F_I$  ( $F_A$  = fraction alvéolaire;  $F_I$  = fraction inspirée) est de  $0,58 \pm 0,04$  pour l'halothane. [21]

### 3.5.1.2. Distribution :

La distribution de l'halothane s'effectue dans les poumons (Il faudrait environ 5 jours d'inhalation continue pour que la concentration alvéolaire devienne **égale** à la concentration du mélange inhalé) [20], le sang, le cerveau, les tissus vasculaires et les graisses. [20] Son coefficient de partage gras/sang est de 224 (donc très liposoluble) [7].

L'halothane **se fixe** d'abord sur les organes richement vascularisés. **Les** muscles et les graisses, moins vascularisés, ne fixent l'halothane que longtemps après. [20] Dans l'ordre, dès les premières minutes, **l'halothane** se fixe sur : le cerveau, le cœur, le foie, le rein. [20] Par ordre décroissant, on distingue :

- ✦ Le groupe richement vascularisé (GRV) : cerveau, cœur, reins, foie
- ✦ Le groupe muscles et peau (GM)
- ✦ Le groupe graisses (GG)
- ✦ Le groupe peu vascularisé (PV) : os, tendons, cartilages. [13]

### 3.5.1.3. Métabolisme :

L'halothane est le plus métabolisé des halogénés (20 % de la dose inhalée). La voie principale de ce métabolisme est l'oxydation qui aboutit à la production d'acide trifluoroacétique (TFA), et d'ions  $Cl^-$  et  $Br^-$ .

L'halothane est le seul halogéné qui peut également être réduit. Cette réaction de réduction qui ne concerne classiquement qu'une très faible part de la quantité administrée, est stimulée par l'hypoxie, donc libère des ions brome et chlore, ainsi que des métabolites volatils (toxicité hépatique non immuno-allergique de l'halothane). [13]

#### 3.5.1.4. Elimination :

L'élimination de l'halothane est pulmonaire à 95% sous forme inchangée, rénale pour ses métabolites, cutanée [20].

Lors de la phase d'élimination, le rapport  $F_A/F_{AO}$ , ( $F_{AO}$  = dernière fraction alvéolaire avant l'arrêt de l'administration de l'agent halogéné), mesuré 5 minutes après l'arrêt des halogénés, est de  $0,25 \pm 0,02$  pour l'halothane. [21] Après arrêt de l'inhalation, la concentration dans le sang artériel diminue de façon logarithmique. [20] Dans le sang veineux, il faut 45 mn pour obtenir un taux d'épuration *de 50%*. [20] *La quantité d'halothane éliminée par unité de temps décroît avec le réveil. L'élimination est complète en 9 à 10 h.* [20]

#### 3.5.2. Pharmacodynamie de l'halothane :

##### 3.5.2.1. Effets sur le système nerveux central :

**L'halothane est un bon narcotique**, faiblement analgésique. Il provoque une dépression du SNC, des centres respiratoires, vasomoteurs et thermorégulateurs. On observe à l'EEG : [22]

- ✚ Une apparition d'ondes lentes de grande amplitude, plus ou moins entrecoupées de silences électriques,
- ✚ Une augmentation du débit sanguin cérébral,
- ✚ Une augmentation de la pression intracrânienne,
- ✚ Une diminution de la consommation d'oxygène cérébral.

##### 3.5.2.2. Effets cardio-vasculaires :

**L'halothane** a un effet dépresseur myocardique. Il entraîne :

- ✚ Une bradycardie,
- ✚ Une diminution de la conduction,

- ✚ Des troubles du rythme fréquents (rythmes nodaux, extrasystoles supra-ventriculaires et ventriculaire).
- ✚ Une diminution de la pression artérielle.
- ✚ Une diminution du débit cardiaque et du débit coronarien en ventilation contrôlée.
- ✚ Une diminution de la consommation d'oxygène du myocarde. [22]

#### 3.5.2.3. Effets pulmonaires :

L'halothane provoque : [22]

- ✚ Une **dépression respiratoire** par action centrale et périphérique.
- ✚ Une diminution du volume courant insuffisamment contrebalancée par une augmentation de la fréquence respiratoire.
- ✚ Une broncho dilatation.

#### 3.5.2.4. Effets divers :

L'halothane provoque aussi : [22]

- ✚ Une action myorelaxante.
- ✚ Une diminution de la pression intraoculaire.
- ✚ Une diminution de la contractilité utérine.
- ✚ Une hypothermie.
- ✚ Une diminution du débit splanchnique, augmentation du débit sanguin cutané.

### 3.6. Données sur l'utilisation clinique de l'halothane:

#### 3.6.1. Indication

L'halothane est utilisé en inhalation au cours d'anesthésie générale pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie en chirurgie dans tous les types d'interventions. [19]

### 3.6.2. Posologie et mode d'administration

#### 3.6.2.1. Posologie

Elle varie avec les besoins individuels, de l'âge et de l'état général du patient, du stade et du type de l'intervention. [23]

##### 3.6.2.1.1. Posologie chez les enfants :

- **Induction** : une concentration comprise entre 1,5 et 2% d'halothane dans l'oxygène ou le mélange oxygène-protoxyde d'azote est indiquée.
- **Entretien** : une concentration comprise entre 0,5 et 2% est généralement suffisante. [23]

##### 3.6.2.1.2. Posologie chez les adultes

- **Induction:**

L'anesthésie peut être induite en douceur avec des concentrations de 2 à 4% d'halothane dans l'oxygène ou un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote. Lorsque l'oxygène ou l'air sont utilisés seuls, des concentrations supérieures d'halothane de l'ordre de 4 à 5% sont souvent nécessaires. L'intubation peut être pratiquée 3 à 4 minutes après le début de l'inhalation. Il est tout à fait possible de faire appel à un anesthésique intraveineux avant de commencer l'administration d'halothane. [23]

- **Entretien**

Des concentrations comprises entre 0,5 et 2% d'halothane dans l'oxygène ou le mélange oxygène/protoxyde d'azote sont habituellement adéquates chez l'adulte. Ces concentrations permettent l'utilisation d'une concentration élevée d'oxygène, évitant ainsi toute hypoxie.

### 3.6.2.1.3. Posologie chez les sujets âgés

Posologie des sujets âgés : La concentration alvéolaire minimale est plus faible que chez l'adulte d'âge moyen. En conséquence, les concentrations utilisées à l'induction et à l'entretien sont généralement réduites.

### 3.6.2.2. Mode d'administration

L'halothane est administré par inhalation. L'halothane doit toujours être administré à l'aide d'un évaporateur spécialement étalonné. Cet évaporateur doit être régulièrement vidangé et l'halothane doit être jeté si sa couleur est modifiée. Si on utilise des appareils « **DRAW-OVER** » ou des inhalateurs, un appoint d'oxygène ou une ventilation assistée sera peut-être nécessaire pour maintenir une oxygénation suffisante, même si on utilise l'air comme gaz vecteur. [19]

#### 3.6.2.2.1. Induction

Il faut maintenir un apport de gaz contenant au moins 30% d'oxygène. L'halothane sera progressivement introduit et sa concentration augmentée, après quelques inspirations, jusqu'à ce qu'elle soit de 2 à 3% dans les gaz inhalés (pour les adultes) et de 1,5 à 2 % (pour les enfants).[19]

#### 3.6.2.2.2. Maintient de l'anesthésie

En général, des concentrations d'halothane de 0,5 à 1,5% sont suffisantes pour le maintien de l'anesthésie chez l'adulte et chez l'enfant. [19]

#### 3.6.2.2.3. Réveil

Le réveil est relativement rapide, mais sa durée varie en fonction des concentrations utilisées et de la durée de l'anesthésie. Des frissons sont fréquents pendant le réveil, mais il suffit de recouvrir le malade d'une couverture chaude pour les supprimer et si cela est insuffisant de lui donner de la chlorpromazine (10 mg en I.M). Lorsque c'est possible, on donnera de l'oxygène. [19]

### 3.6.3. Contre indication

L'halothane est contre-indiqué dans les cas suivants :

- ✦ Allergie aux produits anesthésiques de type halogénés,
- ✦ Antécédents personnels ou familiaux de fièvre élevée survenant exceptionnellement au cours d'une anesthésie (hyperthermie maligne),
- ✦ Antécédents d'ictère inexpliqué à la suite d'une précédente anesthésie à l'halothane.
- ✦ Hypertension du liquide céphalorachidien.
- ✦ Patients ayant présenté une atteinte du foie, un épisode de jaunisse, une fièvre inexpliquée ou une augmentation du nombre de certaines cellules sanguines (une éosinophilie) après administration d'un anesthésique halogéné.
- ✦ Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis de votre médecin anesthésiste en association avec certains médicaments d'urgence (sympathomimétiques alpha ou bêta, théophylline, aminophylline).

**NB :** En cas de doute sur l'utilisation de l'halothane, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin anesthésiste. [22][23]

### 3.6.4. Utilisation déconseillée

L'utilisation de l'halothane est déconseillée dans les cas suivants :

- ✦ **Grossesse :** Des études animales ont montré un potentiel tératogène chez certaines espèces. Bien que ces données expérimentales ne puissent être totalement extrapolées à l'homme, il est prudent d'éviter toute anesthésie générale par inhalation pendant les premiers mois de la grossesse, à moins que cela ne soit indispensable (L'halothane ne sera utilisé pendant la grossesse que si son indication l'emporte sur les risques possibles pour le fœtus).
- ✦ **Césarienne :** On emploiera dans ce cas, des concentrations faibles (pas plus de 0,5%) pour éviter une hypotonie utérine et des hémorragies du post-partum trop importantes.

- ✚ **Sujets susceptibles de présenter une hyperthermie maligne** (antécédents d'hyperthermie maligne d'effort, myopathies telles que les dystrophies musculaires, syndrome de King, myotonie, myopathie à noyau central) : l'halothane est déconseillé dans ce cas.

**NB :** L'association de l'halothane est déconseillée avec: les sympathomimétiques alphas et bêta (dopamine, adrénaline et noradrénaline pour action systémique par voie parentérale), les sympathomimétiques bêta (isoprénaline), théophylline (base et sels) et aminophylline, sympathomimétiques bêta 2 (salbutamol, terbutaline, ritodrine). [23][19]

### 3.6.5. Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'attention des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machine est attirée sur le fait qu'après une anesthésie générale, il y a persistance, pendant un certain temps, d'une altération de la vigilance qui rend dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation des machines. [19]

### 3.6.6. Effets indésirables de l'halothane

Comme tous les gaz halogénés, l'halothane a des effets indésirables, qui sont les suivants :

- ✚ L'halothane augmente le risque de nausées et de vomissements postopératoires.
- ✚ L'halothane est un dépresseur myocardique qui favorise la survenue d'une hypotension artérielle et/ou Une bradycardie peropératoire. Cette baisse modérée de la tension artérielle est habituelle durant l'induction à l'halothane (l'halothane diminue la pression artérielle de manière dose-dépendante). La tension tend ensuite à remonter avec la réduction de la concentration de l'halothane en entretien, mais demeure généralement stable, nettement au-dessous de la valeur pré-anesthésique. Cet effet hypotenseur peut être utilisé pour réduire le saignement et libérer ainsi le champ opératoire. Cependant, si nécessaire, une administration intraveineuse de phényléphrine permettra de maîtriser cette baisse de tension artérielle.



- ✦ Il a été incriminé dans la survenue de troubles du rythme en particulier ventriculaires et d'arrêts cardiaques notamment une diminution du rythme cardiaque, ont été signalés comme très fréquents. Certains sont d'évolution grave et ont pu conduire à des décès.
- ✦ Des hépatites cytolytiques rares ont été rapportées après anesthésie à l'halothane. L'âge adulte, le sexe féminin et surtout le caractère itératif et rapproché des anesthésies avec ce même produit sont considérés comme des facteurs de risque. En général, un état fébrile s'installe deux à trois jours après l'anesthésie; il s'accompagne d'anorexie, de nausées et de vomissements, et dans les cas graves, un ictère transitoire apparaît, ou, beaucoup plus rarement, une nécrose hépatique mortelle.
- ✦ De même qu'avec les autres agents anesthésiques de ce type, l'halothane peut déclencher un état d'hyper-métabolisme du muscle squelettique conduisant à une forte demande en oxygène et induisant un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne (HM). Ce syndrome comprend des symptômes non spécifiques tels que rigidité musculaire, tachycardie, tachypnée, cyanose, arythmie et tension artérielle instable, ainsi qu'une élévation de l'ensemble du métabolisme ce qui se traduit par une élévation de la température corporelle et l'augmentation du CO<sub>2</sub> en fin d'expiration (P et CO<sub>2</sub>). De tels effets ont été observés, dans des rares cas, chez l'Homme après une anesthésie par l'halothane. L'apparition d'une telle fièvre nécessite l'arrêt de ce médicament et un traitement spécifique en urgence.
- ✦ Des frissons peuvent s'observer pendant la phase du réveil, notamment si le patient est hypothermique.
- ✦ Une dépression respiratoire peut s'observer lors de l'utilisation de l'halothane, surtout aux fortes concentrations. [23]

### 3.6.7. Interactions médicamenteuses

L'halothane potentialise l'effet de certaines drogues et de même, l'effet de cet halogéné peut être potentialisé par d'autres drogues :

L'halothane potentialise l'action des produits suivants:

- ✦ Hypotenseurs, notamment le bromure d'héxaméthonium et le camsilate de trimétaphan.
- ✦ Myorelaxants non dépolarisants.
- ✦ Kétamine : lorsqu'elle est employée pour induire l'anesthésie, le réveil peut être plus long.

L'emploi de suxaméthonium pendant l'anesthésie peut augmenter le risque d'hyperthermie maligne.

**NB :** Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, et notamment avec certains médicaments d'urgence (alpha ou bêta sympathomimétiques ; la théophylline et l'aminophylline) il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre anesthésiste. [19]

### 3.6.8. Précautions d'emploi

Voici les précautions à suivre pendant l'utilisation de l'halothane :

- ✦ Il faudra s'assurer qu'il n'y a pas eu de réactions à l'halothane lors d'une éventuelle exposition antérieure. Une anamnèse détaillée est donc nécessaire.
- ✦ On laissera s'écouler au moins trois mois entre chaque anesthésie à l'halothane (il est préférable mais en pratique courante on l'utilise un jour sur deux). En effet, l'administration fréquente et répétée de ce produit augmente le risque de lésions hépatiques.
- ✦ Une prémédication par l'atropine diminue le risque d'hypotension et de bradycardie. Néanmoins, on surveillera le pouls et la tension artérielle pendant toute l'anesthésie et on diminuera la concentration d'halothane en cas d'hypotension. Si l'état du malade devenait inquiétant, l'halothane serait arrêté.

**NB :** L'adrénaline (augmente le risque d'arythmies ventriculaire) donc ne sera utilisée que par un anesthésiste qualifié, et si les précautions suivantes sont respectées:

- ✚ La dose totale ne doit pas dépasser 20 ml d'une solution à 5 microgrammes/ml (1 / 200 000) en 10 minutes, ou 30 ml en 1 heure. Il ne faut pas employer de concentrations supérieures.
- ✚ La ventilation sera réglée de façon à éviter tout risque d'hypoxie ou d'hypercapnie.
- ✚ -Prévenez votre anesthésiste afin qu'il adapte les doses de ce médicament en cas de myasthénie (maladie musculaire) ou de problèmes neurologiques cérébraux.(20).

### 3.6.9. Mise en garde spéciale

Voici les cas où l'utilisation de l'halothane nécessite une mise en garde spéciale :

- ✚ L'halothane doit être utilisé sous surveillance cardio-respiratoire et en présence d'un médecin anesthésiste disposant des moyens techniques permettant l'anesthésie et la réanimation. La salle d'opération doit être bien ventilée.
- ✚ L'ECG et l'oxymétrie de pouls doivent être monitorés en permanence. En aucun cas l'halothane ne doit être administré par la personne effectuant l'acte chirurgical.
- ✚ Il est recommandé de bien évaluer le rapport bénéfice/risque avant l'utilisation de l'halothane chez l'enfant pour l'anesthésie de courte durée et en chirurgie O.R.L. (Des troubles du rythme cardiaque au cours de la période d'induction, du maintien de l'anesthésie ainsi qu'au cours de la période de réveil ont été signalés comme très fréquents). La prudence est requise en cas d'administration d'halothane chez les patients atteints de phéochromocytome, car le risque d'arythmie opératoire peut être augmenté.
- ✚ Lors de l'utilisation des anesthésiques halogénés, des cas d'anomalies des fonctions du foie, d'ictère (jaunisse) et d'altération du foie, parfois mortelle ont été signalés. Ces réactions orientent vers des réactions d'hypersensibilité communes aux anesthésiques halogénés. Toute répétition d'anesthésie avec un gaz halogéné avant un délai d'environ 3 mois doit être évitée chaque fois que cela est possible. D'autre part, l'existence d'une maladie du foie préexistante doit orienter vers l'utilisation d'un autre anesthésique.

- ✚ L'anesthésie par halothane peut s'accompagner d'un ralentissement de la fréquence cardiaque, ce qui peut augmenter son effet hypotenseur (baisse de la pression artérielle).
- ✚ L'halothane peut-être à l'origine d'une fièvre importante survenant exceptionnellement au cours d'une anesthésie (hyperthermie maligne). il est déconseillé d'utiliser l'halothane chez les sujets susceptibles de présenter une hyperthermie maligne (antécédents d'hyperthermie maligne d'effort, myopathies).

### **3.7. Propriétés toxicologiques de l'halothane:**

On distingue trois types d'effets toxiques de l'halothane :

#### **3.7.1. Effets sur le développement :**

L'halothane traverse le placenta chez l'animal. Il a un effet embryotoxique et/ou foetotoxique.

#### **3.7.2. Effet cancérogène**

Trois études par inhalation ont été effectuées chez la souris. Ces études n'ont apportés aucun effet cancérogène.

#### **3.7.3. Effets mutagènes**

Les données ne permettent pas de faire une évaluation adéquate de l'effet mutagène.

[24]

### **3.8. Hépatotoxicité de l'halothane:**

#### **3.8.1. Introduction**

Une hépatite mortelle peut survenir chez les malades anesthésiés par l'halothane et sont exceptionnelles. Plus rarement il existe des intoxications professionnelles chez les anesthésistes et le personnel de bloc opératoire ou de salle d'accouchement. [19]

#### **3.8.2. Manifestations cliniques**

L'hépatite survient après plusieurs administrations successives d'halothane à intervalles brefs et se manifeste par un ictère cytolytique au 5<sup>e</sup> jour post-anesthésique, accompagnée de manifestations générales d'hypersensibilité (rash, fièvre, hyper éosinophilie). Le pronostic de ces hépatites est mauvais (50% de décès) avec évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire. La prévention est assurée par la mise en place de système antipollution et le travail en circuit fermé. [25]

#### **3.8.3. Examens biologiques**

L'halothane peut induire une élévation modérée et transitoire des transaminases, accompagnée parfois d'un ictère, dans 20% des cas sans que la preuve formelle de l'implication directe de l'halothane n'ait été faite. [25]

#### **3.8.4. Epidémiologie et facteurs de risque**

##### **3.8.4.1. Epidémiologie**

Depuis la première hépatite à l'halothane décrite chez un patient en 1958, 2 ans après la commercialisation de la substance, les cas se sont multipliés. Les principales observations d'hépatites professionnelles touchant des anesthésistes et des chirurgiens datent de la fin des années 70. L'hépatite à l'halothane dans sa forme fulminante est rare avec un risque évalué, chez l'adulte, à 1/35 000 anesthésies, mais elle est grave et conduit au décès dans 30 à 80 %

des cas. Habituellement observée chez l'adulte, elle peut survenir chez l'enfant lors d'anesthésies rapprochées. [6]

#### 3.8.4.2. Facteurs de risque

Le sexe (femme/homme, ratio 2/1), l'âge, l'obésité et, surtout, la répétition des expositions (75 % des cas surviennent après plusieurs anesthésies) sont des facteurs de risque reconnus pour l'hépatite à l'halothane. L'appartenance au sous-groupe HLA A11 ainsi qu'un état d'immunodépression y prédisposeraient également. La prise d'un médicament inducteur enzymatique tel le phénobarbital ou l'isoniazide accentuerait la toxicité hépatique des halogénés. En revanche, la prise d'un inhibiteur du cytochrome P450, tel le disulfiram ou la cimétidine, aurait un effet protecteur. Enfin, l'alcoolisme chronique et un antécédent d'hépatite virale, de cirrhose ou de maladie biliaire ne prédisposeraient pas à l'hépatite à l'halothane. [6]

### 3.8.5. Circonstances de survenue

#### 3.8.5.1. Hépatite postopératoire

On distingue classiquement deux types d'hépatites à l'halothane qui s'opposent par leur mécanisme et leur pronostic.

- ✦ La forme modérée, précoce, souvent asymptomatique avec une ascension isolée des transaminases, serait liée à la toxicité directe de l'halogéné et d'évolution généralement favorable.
- ✦ La forme plus tardive et sévère relèverait d'un mécanisme immuno-allergique.

En pratique, le diagnostic d'hépatite aux halogénés est généralement retenu en l'absence d'une étiologie virale, bactérienne ou médicamenteuse d'un ictère cytolytique apparu lors de suites opératoires. Il est probable que l'incidence exacte de l'hépatite à l'halothane soit sous-évaluée par méconnaissance des formes asymptomatiques. [6]

#### 3.8.5.2. Hépatite professionnelle

Le personnel des blocs opératoires est exposé aux gaz et vapeurs anesthésiques présents à l'état de traces dans l'atmosphère des salles d'intervention. Elle peut prendre l'aspect

d'une hépatite fulminante ou se traduire par une hépatite « récidivante » avec normalisation des enzymes hépatiques en période d'éviction et élévation des transaminases à chaque nouvelle exposition.[6]

### **3.8.6. Diagnostique**

#### **3.8.6.1. Anticorps circulants**

Le diagnostic d'hépatite à l'halothane peut être confirmé par l'identification, dans le sérum du sujet, d'anticorps spécifiques dirigés contre la membrane de l'hépatocyte et témoignant de la mise en jeu du système immunitaire au cours de l'affection. Des techniques d'immunoblotting, La méthode ELISA ont été décrites. [6]

#### **3.8.6.2. Biopsie hépatique**

Dans la forme fulminante, la biopsie hépatique retrouve essentiellement une nécrose hépatocytaire massive à prédominance centro-lobulaire associée à des infiltrats inflammatoires parenchymateux composés de cellules mononucléées, de neutrophiles et, parfois, d'éosinophiles. La localisation centro-lobulaire (zone 2 de Rappaport, riche en cytochrome P450) de la nécrose est très évocatrice mais non pathognomonique. [6]

### **3.8.7. Mécanisme de toxicité de l'halothane**

#### **3.8.7.1. Toxicité directe**

Une toxicité dose dépendante liée aux métabolites issus de la voie réductrice de métabolisation de l'halothane serait responsable de la forme modérée précoce d'hépatite qui intéresse exclusivement le patient anesthésié et qui peut s'observer après une première exposition. Cette toxicité directe serait favorisée par un facteur génétique, par la survenue en peropératoire d'une hypoxie hépatique. [6]

#### **3.8.7.2. Toxicité immuno-allergique**

L'halothane subit une réaction d'oxydation par le cytochrome hépatique P450 2E1 avec formation de  $\text{CF}_3\text{CO-Cl}$ , métabolite intermédiaire trifluoroacétylé (TFA) instable. Sa liaison à la lysine ( $\text{CF}_3\text{-CO-NH-lysine}$ ) des substrats du réticulum endoplasmique hépatique conduit à des protéines trifluoroacétylées (TFA-prot) qui se comportent comme des néoantigènes.

Le sérum des patients qui présentent une hépatite à l'halothane contient des immunoglobulines d'isotype G (IgG) dirigées contre des protéines microsomiales hépatocytaires modifiées par leur liaison covalente avec le TFA.

Tous les sujets exposés à l'halothane ne développent pas des anticorps. Une quantité seuil de protéines modifiées paraît nécessaire pour déclencher la synthèse d'IgG.

Après une première hépatite à l'halothane, le risque de récurrence lors d'une nouvelle exposition persisterait indéfiniment, ce qui témoigne de la formation de lymphocytes T mémoires. [6].



# Chapitre 4

## Le sévoflurane

## **Chapitre 4 : Le sévoflurane.**

### **4.1. Historique du sévoflurane**

Le sévoflurane a été synthétisé en 1969, quelques années après l'isoflurane, par les laboratoires Baxter-Travenol à Morton Grove (Etats-Unis). Les essais cliniques de phase I donnèrent de bons résultats, mais en raison du désintérêt de la firme Baxter pour les anesthésiques et de certaines caractéristiques le rendant a priori peu compétitif face aux autres anesthésiques, le développement du sévoflurane fut abandonné.

A la fin des années 80, la firme Japonaise Maruishi s'intéressa au produit et en assura le développement pour l'anesthésie humaine. Les essais cliniques ont montré que le réveil est plus rapide avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane, avec des effets cardiovasculaires comparables. Actuellement, le sévoflurane est considéré comme une alternative pertinente aux autres anesthésiques volatils, notamment lors d'induction au masque (rapidité et moindre irritation des voies aériennes supérieures), d'autant que la suspicion de toxicité liée aux produits des biotransformations s'est révélée infondée. Le sévoflurane est l'anesthésique volatil le plus utilisé au Japon et son emploi est largement répandu dans le monde. [1]

### **4.2. Forme pharmaceutique:**

Le sévoflurane est présenté en flacons colorés.

### **4.3. Classe pharmaco-thérapeutique :**

Le sévoflurane est un médicament soumis à la prescription médicale. [26] Il fait partie de la classe des anesthésiques généraux et hydrocarbures halogénés (action sur le système nerveux central).

#### 4.4. Propriétés physico-chimiques du sévoflurane :

Le sévoflurane est un liquide limpide et incolore. Une teneur en eau de 300 ppm minimum protège contre les acides de Lewis environnants. Le Sevorane® ne contient aucun additif ni stabilisant chimique. Il présente un goût léger de type éther. Il est miscible avec l'éthanol, l'éther, le chloroforme et l'essence et est très difficilement soluble dans l'eau.

Le sévoflurane présente les caractéristiques suivantes : [27][28]

- ✚ Nom chimique : éther fluorométhylque du 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthyle.
- ✚ Formule moléculaire:  $C_4H_3F_7O$
- ✚ Masse moléculaire : 200,05
- ✚ MAC O<sub>2</sub> pur : 2.05. MAC mélange O<sub>2</sub> /N<sub>2</sub> 60 % : 1.1

##### ✓ Conservation :

Le sévoflurane est stable lorsqu'il est conservé dans des conditions normales d'éclairage. Les acides forts ou la chaleur n'entraînent aucune dégradation visible du sévoflurane. Le sévoflurane n'est pas corrosif en contact avec l'acier inoxydable, le laiton, l'aluminium, le laiton nickelé, le laiton chromé ou l'alliage de cuivre et de béryllium. [27]

##### ✓ Stabilité chimique

Le sévoflurane, ne présente pas une telle décomposition et ne nécessite donc pas l'emploi d'un combiné de thymol. Le sévoflurane reste stable en présence de surfaces métalliques mais présente une certaine instabilité en présence de bases fortes. Les composés absorbant le dioxyde de carbone comme la chaux sodée entraînent une dégradation du sévoflurane en composé A. [27]

Le sévoflurane est volatil, mais non inflammable et non explosif selon la définition de la Commission Electrotechnique Internationale (IEC) 601-2-13. [27][28]

Tableau 4.1 : propriétés physicochimiques du sévoflurane.

Point d'ébullition à 760 mm Hg:	58,6 °C.		
Poids spécifique (20 °C):	1,520–1,525.		
Pression de vapeur en mm Hg	157 à 20 °C	197 à 25 °C	317 à 36 °C
Coefficients de distribution à 37 °C			
Sang/gaz:	0,63–0,69.		
Eau/gaz:	0,36.		
Huile d'olive/gaz:	47,2–53,9.		
Cerveau/gaz:	1,15.		

## 4.5. Pharmacologie du sévoflurane

### 4.5.1. Pharmacocinétique du sévoflurane:

#### 4.5.1.1. Absorption :

L'absorption du sévoflurane est alvéolaire. Du fait de la solubilité minime de sévoflurane dans le sang : coeff de partition du sévoflurane air/sang 0,69 [21], les concentrations alvéolaires s'élèvent rapidement lors de l'induction et diminuent rapidement à l'arrêt de l'inhalation donc : induction rapide. [22] Les concentrations inhalées et alvéolaires («en fin d'inspiration») (FI et FA) ont été mesurées et le rapport FI/FA, obtenu au bout de 30 minutes, était de 0,85 pour le sévoflurane. [21] La concentration alvéolaire atteint 50 % de la concentration inspirée en 4 à 8 min. [22]

#### **4.5.1.2. Distribution**

La distribution du sévoflurane dans les tissus de l'organisme dépend de leur débit sanguin et des coefficients de distribution correspondants. En générale, la distribution s'effectue dans les poumons, le sang, le cerveau, le tissu vasculaire, les graisses.

#### **4.5.1.3. Métabolisme**

##### **4.5.1.3.1. Métabolisme hépatique :**

Du fait de l'élimination pulmonaire rapide du sévoflurane, seule une quantité minime d'anesthésique reste disponible pour la transformation métabolique (Moins de 5% du sévoflurane absorbé sont métabolisés chez l'homme). Le sévoflurane est défluoré en hexafluoroisopropanol (HFIP) avec libération de fluorure inorganique et de CO (ou d'un fragment contenant un atome de carbone). La concentration de fluorure dépend de la durée de l'anesthésie, de la concentration de sévoflurane utilisée et de la composition du mélange anesthésique. Le HFIP une fois formé est glucuroconjugué rapidement et éliminé. On ne connaît pas d'autres voies de dégradation du sévoflurane. Il s'agit du seul anesthésique fluoré qui ne soit pas métabolisé en acide trifluoroacétique (potentiellement hépatotoxique).[29]

##### **4.5.1.3.2. Métabolisme rénale :**

La concentration de l'isoforme P450 2E1 étant très faible dans la cellule tubulaire rénale, la défluorination rénale du sévoflurane est minime. In vitro, la vitesse de production rénale de l'ion fluor est de 0,05 nmol/mg/h contre 4 nmol/mg/h pour l'hépatocyte. [29].

#### **4.5.1.4. Elimination**

La majeure partie 95% de la dose de sévoflurane administrée est éliminée par voie pulmonaire sous une forme inchangée. [22] La demi-vie initiale est brève de 3,7 minutes. La demi-vie d'élimination de la phase terminale est de 48,6 à 50,4 minutes. Jusqu'à 3,5 % de la dose de sévoflurane est éliminée dans l'urine sous forme de fluorure inorganique. [27] Le rapport FA/FAo (wash-out) à la 5ème minute est de 0,15 (FAo : concentration alvéolaire à l'arrêt de l'administration).[21]

#### 4.5.2. Pharmacodynamie du sévoflurane :

- **Effets sur le système nerveux central :** [22]
  - ◆ Effet hypnotique, sans analgésie.
  - ◆ Dépression du SNC, des centres respiratoires, vasomoteurs et thermorégulateurs.
  - ◆ Pas de stimulation du système sympathique.
  - ◆ Maintien du débit sanguin cérébral et de l'autorégulation à 1,5 %.
  - ◆ Maintien de la stabilité de la pression intracrânienne.
  - ◆ Diminution de la consommation d'oxygène cérébral.
  - ◆ EEG : pas d'action épileptogène.
- **Effets cardio-vasculaires** [22]
  - ◆ Diminution de la contractilité myocardique.
  - ◆ Stabilité de la fréquence cardiaque.
  - ◆ Diminution de la pression artérielle concentration dépendante.
  - ◆ Diminution des résistances vasculaires systémiques
  - ◆ Débit cardiaque maintenu, voire légèrement diminué.
  - ◆ Diminution modérée du débit coronarien.
  - ◆ Stabilité des résistances coronaires, absence de vol coronaire.
  - ◆ Conservation des débits sanguins régionaux des organes vitaux.
  - ◆ Peu arythmogène, mais sensibilisation à l'adrénaline exogène.
  - ◆ Diminution de la consommation d'oxygène du myocarde.
- **Effets pulmonaires** [22]
  - ◆ Dépression respiratoire dose-dépendante
  - ◆ Diminution du volume courant et de la fréquence respiratoire
  - ◆ Bronchodilatation.
- **Effets divers :** [22]
  - ◆ Action myorelaxante.
  - ◆ Diminution de la pression intraoculaire.
  - ◆ Hypothermie.
  - ◆ Très bonne tolérance hépatique.

## 4.6. Données sur l'utilisation clinique du sévoflurane:

### 4.6.1. Indication

Le sévoflurane est indiqué pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie générale chez l'adulte et chez l'enfant lors des interventions chirurgicales chez des patients hospitalisés lors d'anesthésies ambulatoires. [28]

### 4.6.2. Posologie et mode d'administration

#### 4.6.2.1. Induction de l'anesthésie

La posologie devra être individuelle et correspondant aux effets souhaités en fonction de l'âge et de l'état général (Les CAM du sévoflurane diminuent avec l'âge et la quantité ajoutée de protoxyde d'azote).[28]

#### ✚ Enfants

Une anesthésie chirurgicale est obtenue en moins de 2 minutes chez l'enfant par l'inhalation de concentration allant jusqu'à 7%. Pour induire l'anesthésie chez les patients sans prémédication, on peut également utiliser des concentrations allant jusqu'à 8% de sévoflurane.[28]

#### ✚ Adultes

Une concentration inhalée allant jusqu'à 5% permet d'obtenir le plus souvent une anesthésie chirurgicale en moins de 2 minutes chez l'adulte.

Le type de prémédication, spécifique pour chaque patient, est laissé à l'appréciation de l'anesthésiste. Lors d'une anesthésie générale en vue d'une intervention chirurgicale : le sévoflurane devra être administré à l'aide d'un évaporateur spécialement étalonné pour l'utilisation du sévoflurane de façon à pouvoir doser la concentration de façon précise.

#### **4.6.2.2. Entretien de l'anesthésie**

La profondeur de l'anesthésie, nécessaire pour l'intervention chirurgicale, peut être maintenue par des concentrations de 0,5% à 3% de sévoflurane, que l'on associe simultanément au protoxyde d'azote ou non. Chez le patient âgé: Comme pour d'autres anesthésiques par inhalation, des concentrations moins élevées sont normalement nécessaires pour l'entretien d'une anesthésie chirurgicale.

#### **4.6.2.3. Arrêt de l'anesthésie (réveil)**

Le réveil est normalement rapide après une anesthésie par sévoflurane. Les patients nécessitent ainsi dans certaines circonstances des antalgiques dans un délai bref après le réveil. [28]

#### **4.6.3. Contre indication**

Le sévoflurane ne devra pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue ou présumée au sévoflurane ou à d'autres anesthésiques par inhalation halogénés (par ex., chez les patients, qui, dans leur anamnèse, ont présenté après une anesthésie contenant l'une de ces substances: troubles fonctionnels du foie, ictère, fièvre ou leucocytose, ou éosinophilie de cause inconnue. [26] Le sévoflurane ne devra pas être utilisé chez les patients qui présentent une prédisposition génétique connue ou suspectée pour une hyperthermie maligne. [26] Il est contre-indiqué aussi en cas de porphyrie. [22]

#### **4.6.4. Utilisation déconseillée**

Le sévoflurane est déconseillé dans les cas suivants :

- ✚ Sujets susceptibles de présenter une hyperthermie maligne (antécédents d'hyperthermie maligne d'effort, myopathies telles que les dystrophies musculaires, syndrome de King, myotonie, myopathie à noyau central). [26]



- ✚ Grossesse : Les études expérimentales animales, utilisant des doses allant jusqu'à 1 CAM n'ont montré aucun signe en faveur d'une baisse de la fécondité ou d'anomalies chez le fœtus, liées à l'utilisation du sévoflurane. Comme aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour la femme enceinte, Sevoflurane ne doit pas être utilisé en cours de grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.
- ✚ Une étude clinique a montré l'innocuité du sévoflurane pour la mère et l'enfant lors des anesthésies pour césarienne. Il n'existe pas d'informations concernant son emploi lors des accouchements par voie basse ou pendant le travail. [26]
- ✚ Allaitement : en l'absence d'information sur le passage du sévoflurane dans le lait maternel, une attitude de prudence est conseillée quand le sévoflurane est administré à une femme en période d'allaitement. [26]

#### 4.6.5. Effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Bien que la reprise de la conscience survienne en règle après une administration de sévoflurane en quelques minutes, il existe pendant 24 heures après une anesthésie générale une limitation de la capacité d'exercer des activités qui exigent une concentration mentale non altérée telles que la conduite d'un véhicule ou le maniement de machines et d'appareils dangereux. [24][28]

#### 4.6.6. Effets indésirables

Le sévoflurane peut provoquer les effets indésirables suivants :

- ✚ Une dépression cardiorespiratoire dose-dépendante Comme tous les anesthésiques puissants par inhalation.
- ✚ Des nausées et des vomissements ont été observés pendant la période postopératoire.
- ✚ Troubles métaboliques et nutritionnels  
**Occasionnels:** Fluorose; les concentrations maximales de fluor inorganique sont atteintes dans les deux heures qui suivent la fin de l'anesthésie par sévoflurane et reviennent au niveau préopératoire en l'espace de 48 heures.
- ✚ Troubles psychiques  
**Occasionnels:** agitation (très fréquent chez l'enfant: 25%).

- ✦ Troubles du système nerveux  
**Très fréquent:** somnolence (10%).  
**Occasionnel:** torpeur (sensibilité diminué sans perte de conscience)
- ✦ Troubles cardiaques fonctionnels  
**Occasionnel:** bradycardie (très fréquent chez les patients âgés: 12%), tachycardie.  
**Rare:** troubles du rythme cardiaque chez l'enfant.
- ✦ Troubles vasculaires fonctionnels  
**Très fréquent:** hypotension (13%, chez les sujets âgés: 27%).  
**Occasionnel:** hypertension.
- ✦ Troubles fonctionnels respiratoires, thoraciques et médiastinaux.  
**Très fréquent:** toux (11%, chez l'enfant: 19%).  
**Occasionnel:** troubles respiratoires, laryngisme.
- ✦ Troubles gastro-intestinaux  
**Très fréquent:** nausées (29%, chez les patients âgés: 17%, chez l'enfant 14%), vomissements (15%, chez l'enfant 27%).  
**Occasionnel:** augmentation de la sécrétion de salive.
- ✦ Troubles généraux et réactions sur le site d'administration  
**Occasionnel:** fièvre, frissons.
- ✦ Anomalies biologiques  
**Fréquent:** hyperglycémie, augmentation des leucocytes.  
**Occasionnel:** modifications des résultats des tests fonctionnels hépatiques.
- ✦ Notifications spontanées : Réaction anaphylactique et même risque de choc. Les rapports sur l'hypersensibilité sont rares y compris dermite de contact, éruption cutanée transitoire, difficultés respiratoires, respiration bruyante, douleurs de poitrine, enflures du visage.
- ✦ Troubles du système nerveux : Convulsions (épisodes similaires à des crises épileptiques, notamment chez l'enfant et l'adolescent), dystonie.
- ✦ Dysfonctionnements cardiaques  
**Fréquente:** prolongation de l'intervalle QTc.  
**Très rares:** torsades de pointes pouvant être mortelles dans certains cas.
- ✦ Troubles fonctionnels du foie et de la vésicule biliaire  
Des cas rares d'hépatite postopératoire ont été rapportés. De plus, des cas rares d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance, en cas d'utilisation d'anesthésiques volatils forts, sévoflurane inclus.
- ✦ Troubles fonctionnels de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit, éruption cutanée, urticaire.
- ✦ Troubles généraux et réactions sur le site d'administration Hyperthermie maligne. [28]

#### **4.6.7. Interactions avec d'autres médicaments**

Le sévoflurane interagit avec les médicaments suivants :

##### **4.6.7.1. Anesthésiques par voie intraveineuse :**

L'administration du sévoflurane est compatible avec les barbituriques, les non-barbituriques (comme le propofol) et les benzodiazépines.

##### **4.6.7.2. Benzodiazépines et opioïdes**

Les benzodiazépines et les opioïdes devraient diminuer la CAM du sévoflurane de la même manière que d'autres anesthésiques par inhalation. L'administration du sévoflurane est compatible avec les benzodiazépines et les opioïdes, qui sont souvent utilisés en pratique chirurgicale.

##### **4.6.7.3. Protoxyde d'azote**

Comme avec d'autres anesthésiques volatils halogénés, les besoins en anesthésique sont diminués quand le sévoflurane est administré conjointement avec du protoxyde d'azote. En utilisant 50 % de N<sub>2</sub>O, la dose requise pour obtenir une CAM équivalente est réduite d'environ 50 % chez l'adulte et 25 % chez l'enfant.

##### **4.6.7.4. Inhibiteurs neuromusculaires**

Comme c'est le cas pour d'autres anesthésiques volatils, le sévoflurane augmente l'intensité et la durée du blocage neuromusculaire induit par les myorelaxants non dépolarisants. L'effet du sévoflurane sur la succinylcholine et la durée du blocage neuromusculaire dépolarisant n'a pas été étudié. [27]

#### 4.6.8. Précautions d'emploi

- ✚ Les délais de réveil sont généralement plus courts après une anesthésie au sévoflurane qu'avec les autres agents anesthésiques volatils. De ce fait, il peut être nécessaire de débiter l'analgésie post-opératoire plus précocement.
- ✚ La Concentration Alvéolaire Minimale (CAM) diminue avec l'âge : la concentration moyenne de sévoflurane nécessaire pour atteindre la CAM chez une personne de 80 ans est approximativement 50% plus faible que chez une personne de 20 ans.
- ✚ Insuffisance rénale : Compte tenu du nombre limité de patients insuffisants rénaux (Créatininémie > 15 mg/L) étudiés, la sécurité d'utilisation de sévoflurane n'est pas complètement établie chez ces patients. En conséquence, le sévoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants rénaux.
- ✚ Neurochirurgie : Chez les patients susceptibles de présenter une hypertension intracrânienne, le sévoflurane doit être administré avec prudence et des manœuvres destinées à réduire l'hypertension intracrânienne telle que l'hyperventilation doivent être associées.
- ✚ Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants ; bêtabloquants ; isoniazide ; alpha et bêta sympathomimétiques (dopamine, adrénaline, noradrénaline) ; adrénaline pour action hémostatique locale par injections sous-cutanées ou gingivale ; sympathomimétiques indirects [amphétamines et dérivés (anorexigènes, psychostimulants), éphédrine et dérivés] ; ainsi que toute autre médication en cours doit être déclarée au médecin anesthésiste .[26][27]

#### 4.6.9. Mise en garde spéciale

- ✚ Le sévoflurane ne doit être administré que par une personne ayant la formation requise en anesthésie générale (anesthésiste-réanimateur). Des appareils de dégagement des voies aériennes, ventilation artificielle, suroxygénation et réanimation circulatoire doivent être immédiatement accessibles. Comme les niveaux d'anesthésie peuvent être modifiés rapidement, seuls des vaporisateurs produisant des concentrations prévisibles de sévoflurane doivent être utilisés. L'expérience clinique concernant l'administration du sévoflurane chez les insuffisants rénaux (créatinine > 1,5 mg/dl) étant limitée, son

innocuité chez ces patients n'a pas été établie. La variation rapide des niveaux d'anesthésie nécessite un contrôle précis de la concentration d'anesthésique délivrée, au moyen de vaporisateurs spécialement calibrés pour le sévoflurane.

- ✦ Des réactions entraînant un dégagement de chaleur peuvent survenir avec tous les agents halogénés, y compris, le sévoflurane et les absorbeurs de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>). Ces réactions sont majorées quand cet absorbeur de CO<sub>2</sub> se dessèche dans le canister, par exemple après un contact prolongé avec un gaz dé-saturé en vapeur d'eau.
- ✦ La qualité du réveil anesthésique doit être précisément évaluée avant d'autoriser la sortie du patient de la salle de réveil.
- ✦ Une hypotension artérielle et une dépression respiratoire (d'autant plus importantes que l'anesthésie est plus profonde) peuvent être observées. Le degré d'hypotension et de dépression ventilatoire peut fournir une indication sur le niveau d'anesthésie des patients.
- ✦ Il est déconseillé d'utiliser le sévoflurane chez les sujets susceptibles de présenter une hyperthermie maligne (antécédents d'hyperthermie maligne d'effort, myopathies telles que les dystrophies musculaires, syndrome de King, myotonie, myopathie à noyau central). [26][27]

## 4.7. Propriétés toxicologiques

### 4.7.1. Potentiel mutagène et cancérigène

Des études extensives in vitro et in vivo sur le potentiel mutagène du sévoflurane sont restées négatives. Cependant, on ne dispose d'aucune étude sur le potentiel cancérigène.

### 4.7.2. Toxicité pour la reproduction

Au cours d'études de toxicité sur le développement, réalisées sur des rats et des lapins, aucun effet tératogène n'a été observé.

## 4.8. Toxicité rénale du sévoflurane

La toxicité rénale du sévoflurane peut être due à deux mécanismes : La toxicité du fluor inorganique et la toxicité rénale du composé A.

### 4.8.1. Toxicité rénale du fluor inorganique :

Très récemment, la néphro-toxicité du fluor a trouvé une explication dans la production intra-rénale de fluor, secondaire au métabolisme intra-rénal du sévoflurane. L'équipement enzymatique de la cellule rénale (cytochrome P450) autorise un tel métabolisme. Le sévoflurane n'étant métabolisé que par un seul isoforme du P 450, l'isoforme 2E1, quasiment absent du micrososome rénal, la production intra-rénal de fluor lors de l'administration de cet agent est trop faible pour prétendre induire une éventuelle néphro-toxicité. [29]

### 4.8.2. Toxicité rénale du composé A

#### 4.8.2.1. Dégradation du sévoflurane par les adsorbants du CO<sub>2</sub>

Le sévoflurane est dégradé par les adsorbants du CO<sub>2</sub> utilisés dans les circuits avec ré-inhalation. Le produit de dégradation (qui n'est pas un métabolite) est connu sous le nom de « composé A » (ou fluorométhyl-2,2-difluoro-1-(trifluorométhyl) vinyl éther).

Le composé A est formé en quantité faible dans les circuits d'anesthésie lors de l'administration du sévoflurane chez l'homme. Cependant, la concentration du composé A dépend de nombreux facteurs :

- ✦ La concentration télé-expiratoire du sévoflurane : plus celle-ci est élevée, plus la concentration du composé A augmente ;
- ✦ Le débit de gaz frais : plus il est bas, plus la production de composé A est élevée ;
- ✦ Le type d'absorbant : la chaux barytée produit plus de composé A que la chaux sodée (le seul absorbant disponible en France) ;

- ✦ Le degré d'hydratation de la chaux : plus elle est déshydratée, plus la production de composé A est accrue.

A l'heure actuelle, aucune étude s'intéressant à la toxicité du « composé A » n'a été réalisée chez l'insuffisant rénal. Il est donc logique, par mesure de prudence, soit d'éviter l'utilisation du sévoflurane chez l'insuffisant rénal, soit, en cas d'utilisation de cet agent, de ne pas descendre au-dessous de 2 litres de débit de gaz frais (afin de limiter la production du composé A).

En résumé, chez des patients ayant une fonction rénale normale en préopératoire, le sévoflurane administré au long cours, en circuit ouvert (avec une concentration plasmatique de fluor supérieure au seuil toxique théorique de 50  $\mu\text{mol/l}$ ) ou en circuit fermé (participation du composé A) n'entraîne pas d'altération de la fonction rénale en postopératoire. Le sévoflurane peut donc être administré au moyen d'un circuit avec ré-inhalation, sans crainte d'utiliser un débit de gaz frais faible de l'ordre de 1 l/min. D'ailleurs, l'Agence Française du Médicament n'a retenu aucune valeur seuil du débit de gaz frais pour l'administration du sévoflurane. [29].

# Partie pratique



**Matériel  
et  
méthode**

## Matériel et méthode

### 5.1. Introduction

L'halothane a pu provoquer des hépatites parfois mortelles dans une étude nationale américaine publiée en 1966. [1] L'incidence de l'hépatite mortelle était estimée à 1/35000. [1][6][21] Alors que sur plus d'un million d'anesthésies sous sévoflurane, deux cas d'altération de la fonction hépatique ont été observés en association avec cet agent. [1]

L'anesthésie par halothane peut s'accompagner d'un ralentissement de la fréquence cardiaque, ce qui peut augmenter son effet hypotenseur (baisse de la pression artérielle). [7][21][30] Ses effets hémodynamiques indésirables ont été mis en cause dans la survenue d'arrêt cardiaque lors de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie. Parallèlement des études réalisées chez l'homme ont montré que la fréquence cardiaque sous sévoflurane reste stable et n'augmente pas significativement par rapport aux valeurs pré-anesthésiques. [1][30] L'incidence d'épisodes de tachycardie ou de bradycardie est plus faible avec le sévoflurane qu'avec les autres halogénés (l'halothane). [1][21][30]

#### 5.1.1. Questions :

Il s'ensuit donc de poser ces deux questions aux quelles on va répondre par la suite à travers notre étude :

- a) Est-t-il vrais que l'halothane est responsable d'une hépatotoxicité plus remarquable que celle du sévoflurane?
- b) Est-ce-que le sévoflurane procure une meilleure stabilité hémodynamique per-opératoire en comparaison avec l'halothane ?

### 5.1.2. Hypothèses :

#### 5.1.2.1. Toxicité hépatique :

##### a) Halothane :

- **Toxicité directe** : Le métabolisme intermédiaire, cytochrome P450 dépendant de l'halothane entraîne la formation de plusieurs dérivés électrophiles responsables de peroxydation lipidique. [6][25]
- **Toxicité d'origine immuno-allergique** : Le métabolisme de l'halothane produit un dérivé trifluoroacyl (TFA). Le TFA constitue un haptène monovalent qui se lie de façon covalente aux protéines hépatiques microsomiales et forme un néoantigène capable de déclencher la synthèse d'IgG spécifiquement dirigées contre les hépatocytes, plus la quantité de néoantigène immunisant est importante et l'immunisation fréquente. [6][21][25]

##### b) Sévoflurane :

Le métabolisme hépatique du sévoflurane produit d'une part des ions fluor et d'autre part de l'hexafluoro-isopropranol (ou HFIP) qui est immédiatement glucuro-conjugué et éliminé par les urines. la conjugaison très rapide suggère un risque faible d'hépatotoxicité de cet agent. [21][29]

#### 5.1.2.2. Retentissement hémodynamique :

##### a) Halothane :

L'halothane est chronotrope et bathmotrope négatif par diminution du tonus sympathique et par action direct sur le nœud sinoauriculaire et le système de conduction. [8][21]

**b) Sévoflurane :**

La bonne tolérance hémodynamique du sévoflurane est en relation avec l'absence d'effet dépresseur myocardique et le faible effet vasodilatateur. [8][21][31][32]

L'effet du sévoflurane sur la pression artérielle : le mécanisme de diminution de la pression artérielle réside surtout dans la diminution des résistances vasculaires systémiques. [1] [7] [21]

Un effet potentiellement bénéfique du sévoflurane est en relation avec l'inhibition de l'activité du sympathique cardiaque sans modification de l'activité parasympathique. Ceci pourrait expliquer l'absence de tachycardie réflexe. [8][21][31][32]

**5.2. But**

Le but de l'étude est de comparer d'une part, le retentissement hépatique de l'halothane et du sévoflurane et d'autre part de d'évaluer le bénéfice hémodynamique de ce dernier par rapport à l'halothane.

**5.3. Matériel et méthode**

**5.3.1. Objectif :**

**5.3.1.1. L'objectif principal :**

L'objectif principal est de confirmer l'hépatotoxicité chez le groupe halothane et montrer que le sévoflurane est plus bénéfique pour la fonction hépatique. En final, on veut encourager l'utilisation du sévoflurane et l'abandon de l'halothane en anesthésie humaine.

### 5.3.1.2. L'objectif secondaire :

On veut montrer que le sévoflurane est plus avantageux que l'halothane sur le plan hémodynamique.

**Remarque :** Actuellement, le sévoflurane est considéré comme une alternative pertinente aux autres anesthésiques volatils, il est le plus utilisé au Japon et son emploi est largement répandu dans le monde:

- Ses caractéristiques pharmacodynamiques lui permet de fournir un réveil doux et rapide et limite son accumulation dans les tissus d'où son intérêt dans la chirurgie ambulatoire. [29]
- Du fait de l'absence de toxicité hépatique immunologique et de réactions croisés chez le sévoflurane on peut l'utiliser lors d'anesthésie répétée. [6]

### 5.3.2. Type d'étude :

- C'est une étude épidémiologique prospective non randomisée.
- Comparaison entre deux groupes de patients opérés sous anesthésie générale à l'aide de deux agents halogénés au niveau du service de chirurgie générale A et B du CHU Tlemcen.

### 5.3.3. Population d'étude :

La population de l'étude se compose de 40 patients opérés en tout type de chirurgie en dehors de toute chirurgie hépatique sous anesthésie générale inhalatoire en service de chirurgie générale. Les 40 patients sont répartie en deux groupes de 20 patients opérés sous deux anesthésiques halogénés différents :

- Le premier groupe: appelé groupe sévoflurane : 20 patients anesthésiés sous sévoflurane en entretien.
- Le deuxième groupe: appelé groupe halothane : 20 patients anesthésiés sous halothane (entretien).

**Les critères d'inclusion :**

- Age : > ou égal à 15ans,
- Sexe (femmes et hommes),
- Anesthésie générale.
- Entretien sous agents anesthésiques halogénés.

**Les critères de non inclusion :**

- Age <15 ans,
- Femmes en période de grossesse,
- Perturbations métaboliques,
- Anesthésie locale ,
- Patients opérés avant 2012,
- Métastases et chimiothérapie.

**5.3.4. Calendrier d'étude :**

Notre étude a commencé le mois de Janvier 2012 jusqu'au juillet 2012 au niveau du service de chirurgie générale A et B CHU Tlemcen.

**Gestion des données (variables de l'étude):**

- a) **Données sociodémographiques :** Age ; sexe ; type de chirurgie ; antécédents médicaux et anesthésiques ; durée d'anesthésie ; scores d'anesthésie : ASA
- b) **Données cliniques :** Hémodynamique peropératoire (Variations de la TA et de la FC).

**NB :** Dans notre fiche technique, on notaient aussi d'autres données cliniques: hyperthermie-hypothermie, frissons au réveil, qualité de réveil.

**c) Données paracliniques : Transaminases**

**a-Biais :**

- Erreur liée aux appareils de mesure: scope, respirateur, automates de dosage biologiques.
- Les chirurgiens peuvent exercer une pression sur le brassard ce qui peut accroître la pression artérielle.
- Faute du manipulateur lors du dosage des transaminases : Prélèvements sanguins mal étiquetés (faute dans la traçabilité),...

**b-Facteurs de confusion:**

- Les hypotensions ainsi que les périodes d'arythmie peuvent être induite par les autres agents anesthésiques (AAI tel le propofol).
- Exposition à des facteurs aggravants la cytolyse hépatique tel les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, isoniazide), le paracétamol.
- La dépression respiratoire est favorisée par l'administration des morphiniques.
- Les tares associés et les médicaments administrés (atropine, antibiotiques,...) pouvant aggraver les facteurs étudiés.
- L'association aux autres anesthésiques intraveineux lors d'entretien de l'anesthésie.

**5.3.5. Déroulement de l'étude :**

**Matériel :**

- Utilisé au Bloc opératoire : Pour le personnel : Tenus de blocs, Bavettes, Calots, Sur chaussures, Gants jetables
- **Appareils :** Scope : moniteur (affiche la tension artérielle et la fréquence cardiaque), Moniteur ventilation et gaz, Respirateur d'anesthésie : Cuve, évaporateur (des deux gaz médicaux, Halothane et Sévoflurane) , Mélangeur, Ventilateur. [33]
- **Consommables utilisés pour le prélèvement sanguin :** Garrot, Coton, Alcool, Sparadrap, Seringues de 5cc, Tubes héparinés de biochimie
- **Documents techniques :** Fiches techniques, Ordonnances, Dossier des patients

**Méthode de travail :**

- L'assistance au bloc opératoire pour le recueil des données pendant l'opération :
- L'entrée au bloc nécessite le port de tenue de bloc et des autres conditions d'asepsie.

- Notre travail consiste en l'observance du Scope qui affiche les valeurs de FC, TA, et la saturation en oxygène SpO<sub>2</sub>, ainsi que du respirateur qui affiche la pression de la respiration « P respirateur ».
- Les prélèvements sanguins : Avant l'entrée de chaque patient au bloc, on procède à un prélèvement sanguin pour faire un bilan hépatique préopératoire. De même, après chaque intervention chirurgicale, et après que le malade se réveille complètement et reprend ses capacités vitales, on procède aussi à un prélèvement sanguin pour faire le bilan hépatique postopératoire qui se fait généralement en J1 ou en J2 (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> jour après l'acte chirurgicale).
- A l'aide d'une fiche technique on note les variations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chaque 10 minutes, ainsi que toutes informations concernant le patient, récoltées de son dossier médical.
- Les prélèvements sanguins sont orientés vers le laboratoire d'analyse médicale de CHU Tlemcen, d'où on récupère les résultats d'analyse des bilans hépatiques.

### 5.3.6. Traitement informatique des données :

On a fait rentré les données des patients sur **Excel**, puis on importé les données sur le **logiciel SPSS 17** pour faire le traitement statistique des données des transaminases (Test du Khi-deux) et des paramètres hémodynamiques (Test de Fisher) dans le service d'épidémiologie du CHU de Tlemcen à l'aide du Dr. Hénaoui Latéfa.



## Résultats et interprétations

Dans ce chapitre, nous allons exposer les résultats sociodémographiques de la population étudiée, les résultats des transaminases, puis les résultats des paramètres hémodynamiques.

### 6.1. Résultats sociodémographiques

Voici les histogrammes présentant les pourcentages des patients dans chacun des deux groupes (halothane et sévoflurane) selon différents critères (âge ; sexe ; ...) :

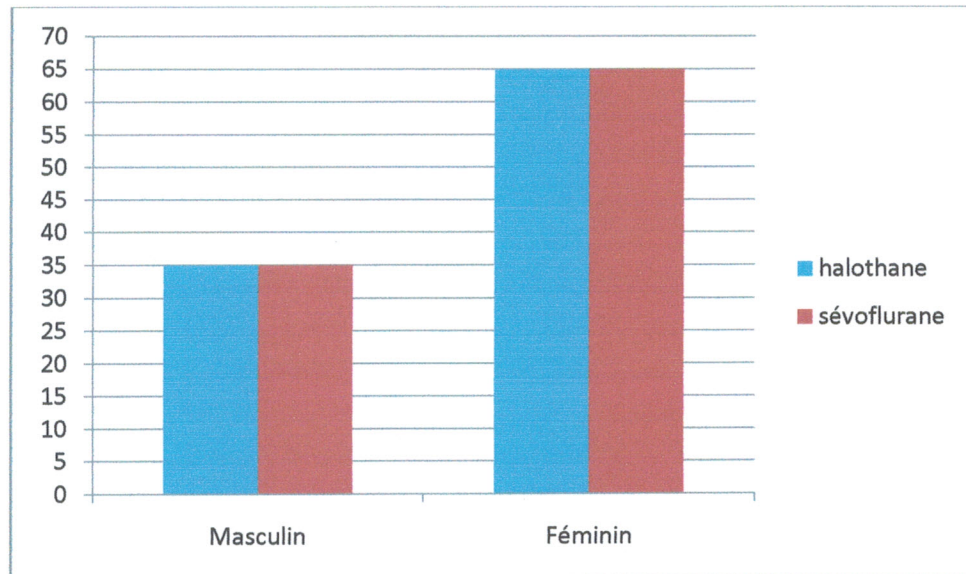
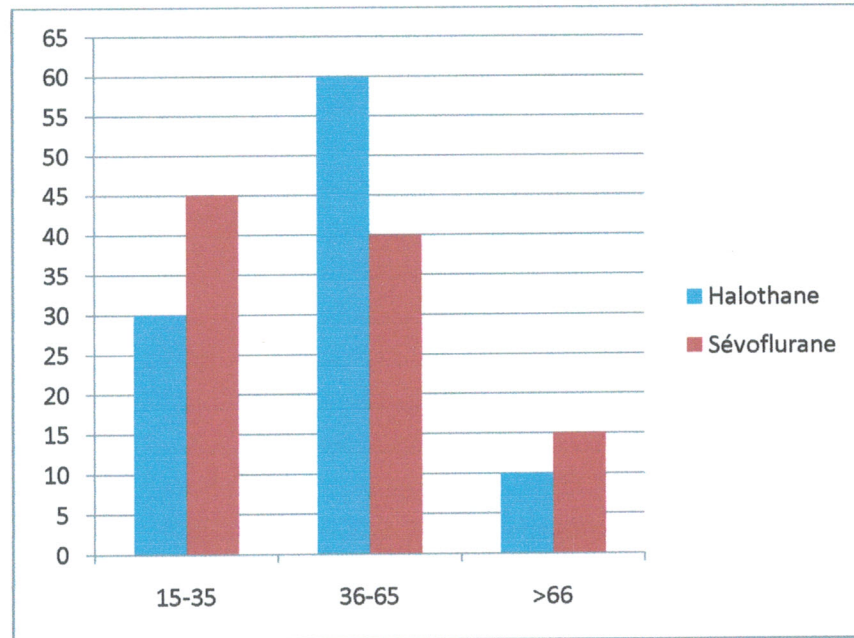


Figure 6.1 - Pourcentages des deux sexes dans le groupe de l'Halothane et celui du Sévoflurane.

La population est à prédominance féminine, avec un sexe ratio de 0,53 dans les deux groupes (halothane et sévoflurane).



**Figure 6.2 – Pourcentage des patients dans chaque tranche d'âge dans le groupe de l'Halothane et du Sévoflurane.**

La prédominance des patients dans le groupe de l'halothane (60%) se situe dans la tranche d'âge [36 - 65] ans, le double des patients âgés entre 15 et 35 ans (30%). Contrairement au sévoflurane (45%) dont les patients sont répartie presque à égalité dans les deux tranches d'âges [15 - 35] ans (45%) et [36 - 65] ans (40%).

Nous avons un faible pourcentage de patients âgés de plus de 66 ans dans le groupe de l'halothane (10%) et dans celui du sévoflurane (15%).

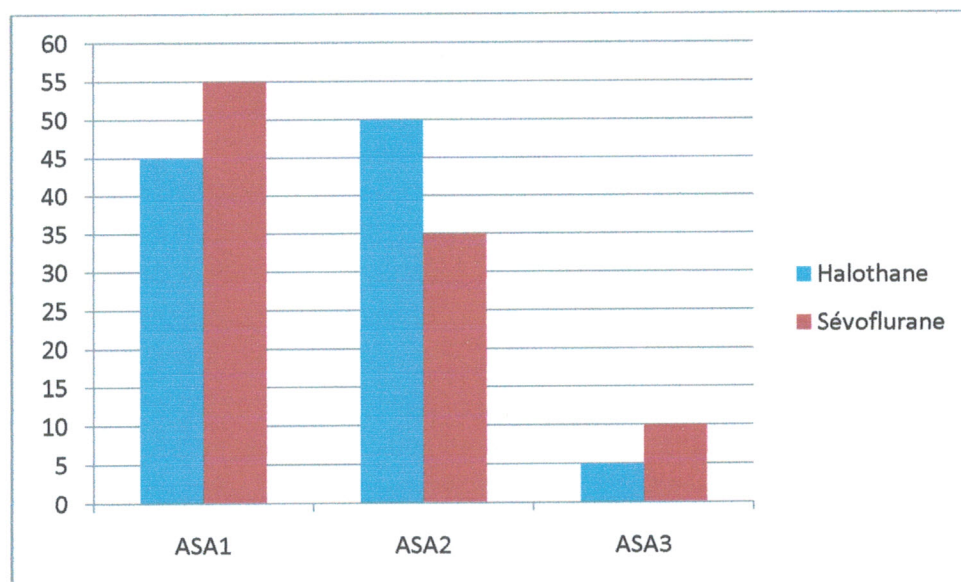


Figure 6.3 – Pourcentages des patients selon chaque score d’anesthésie.

Dans le groupe du sévoflurane, on a 55% de patients ASA1 (contre 45% pour l’halothane), 35% de patients ASA2 (contre 50% pour l’halothane) et 10% de patients ASA3 (contre 5% pour l’halothane).

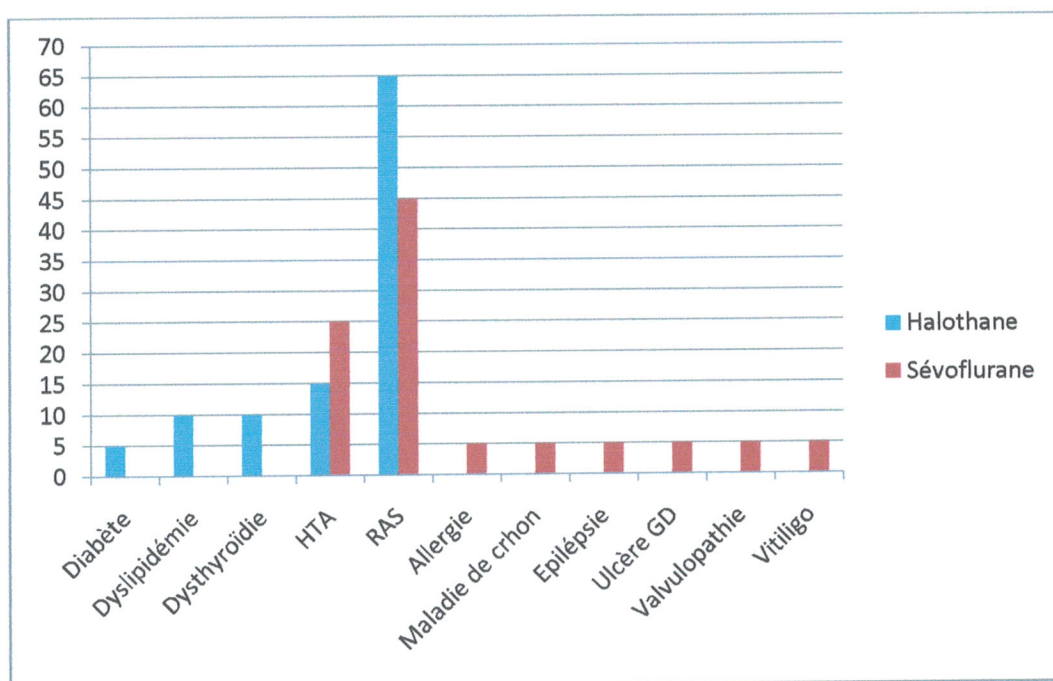


Figure 6.4 – Pourcentages des patients selon les antécédents médicaux.

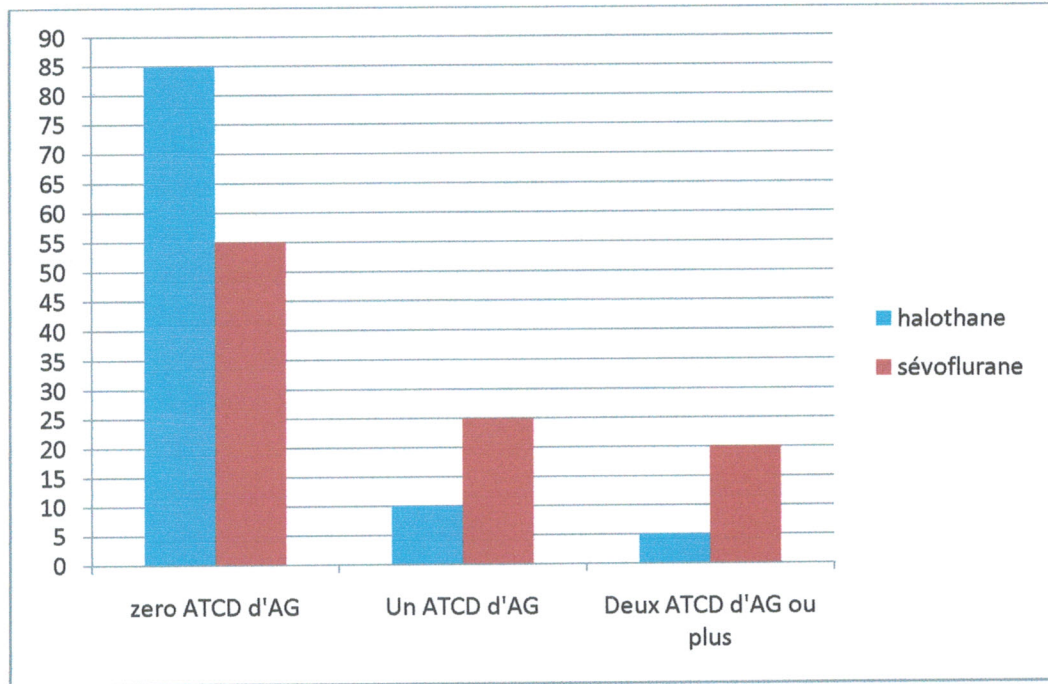


Figure 6.5 – Pourcentages des patients selon les antécédents d'anesthésie générale.

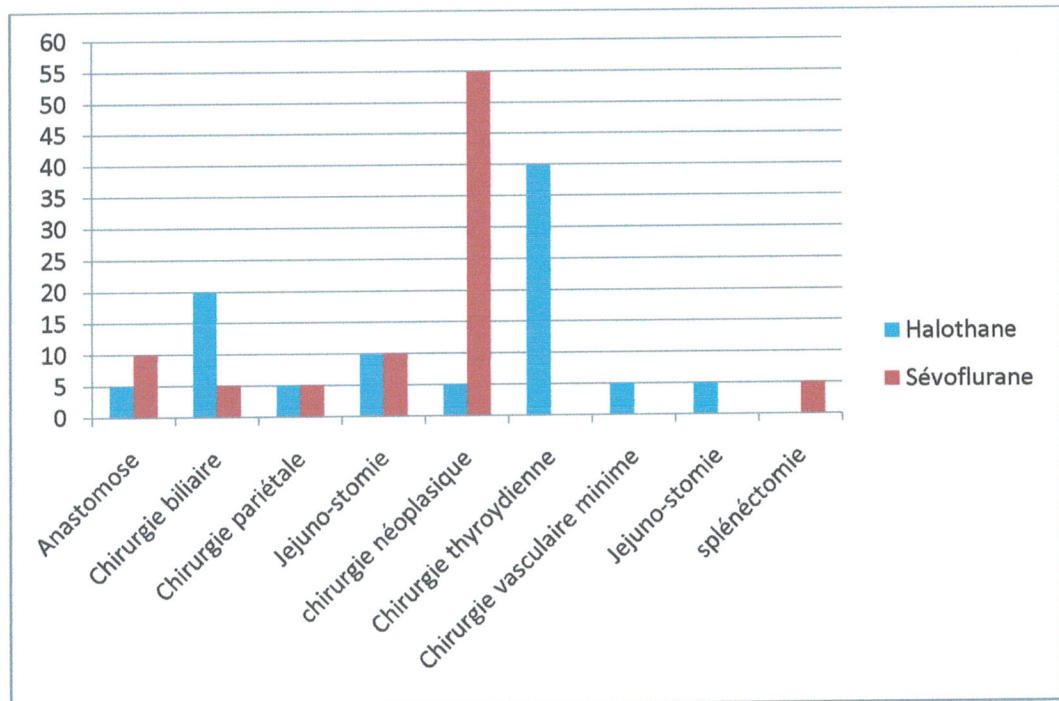


Figure 6.6 – Pourcentages des patients selon les types de chirurgies.

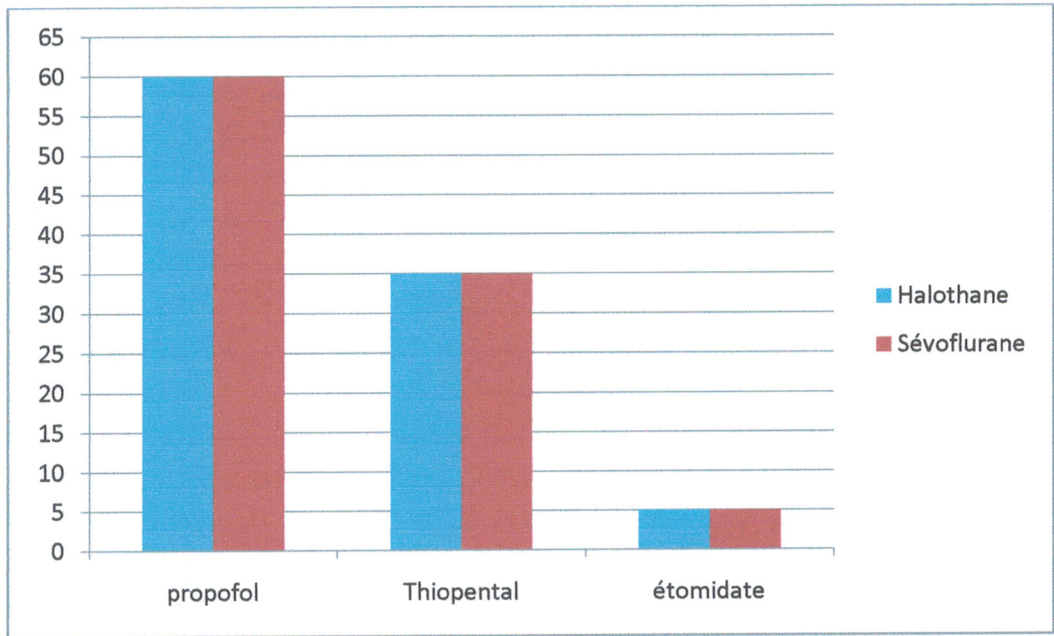


Figure 6.7 – Pourcentages des patients selon l’hypnotique intraveineux utilisé lors de l’induction de l’anesthésie.

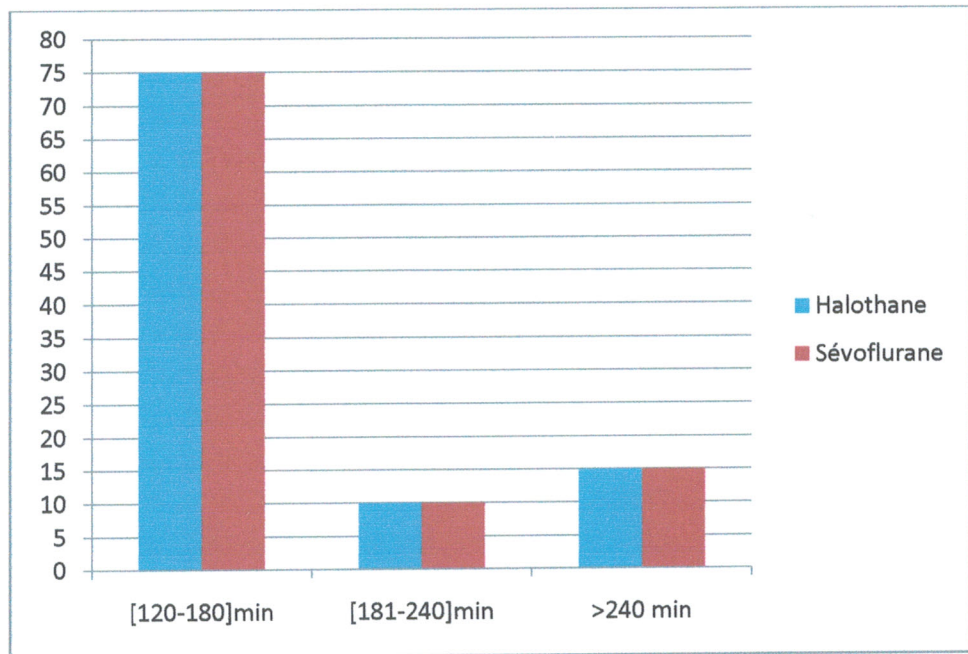


Figure 6.8 – Pourcentages des patients selon les durées d’anesthésie.

## 6.2. Résultats des transaminases

### 6.2.1. Résultats des Aspartate aminotransférase :

#### 6.2.1.1. Valeurs des Aspartaes aminiotransférase :

##### 6.2.1.1.1. Valeurs des Aspartate aminotransférase dans le groupe de l'halothane :

Tableau 6.1 : Valeurs des aspartate aminotransférase préopératoires, postopératoires et le rapport des ASAT postopératoires sur ASAT préopératoires dans le groupe de l'halothane chez les vingt patients de H1 à H20

Patients	ASAT préop	ASAT postop	ASATpostop/préop
H1	36	61	1,7
H2	16	46	2,9
H3	29	152	5,2
H4	11,8	44	3,7
H5	28	14	0,5
H6	14	96	6,9
H7	11	11	1,0
H8	21	19	0,9
H9	16	23	1,4
H10	14	14	1,0
H11	9	56	6,2
H12	22	13	0,6
H13	34	17	0,5
H14	21,3	23	1,1
H15	11	13	1,2
H16	11	15	1,4
H17	13	65	5,0
H18	27	42	1,6
H19	21	41,3	2,0
H20	18	64	3,6

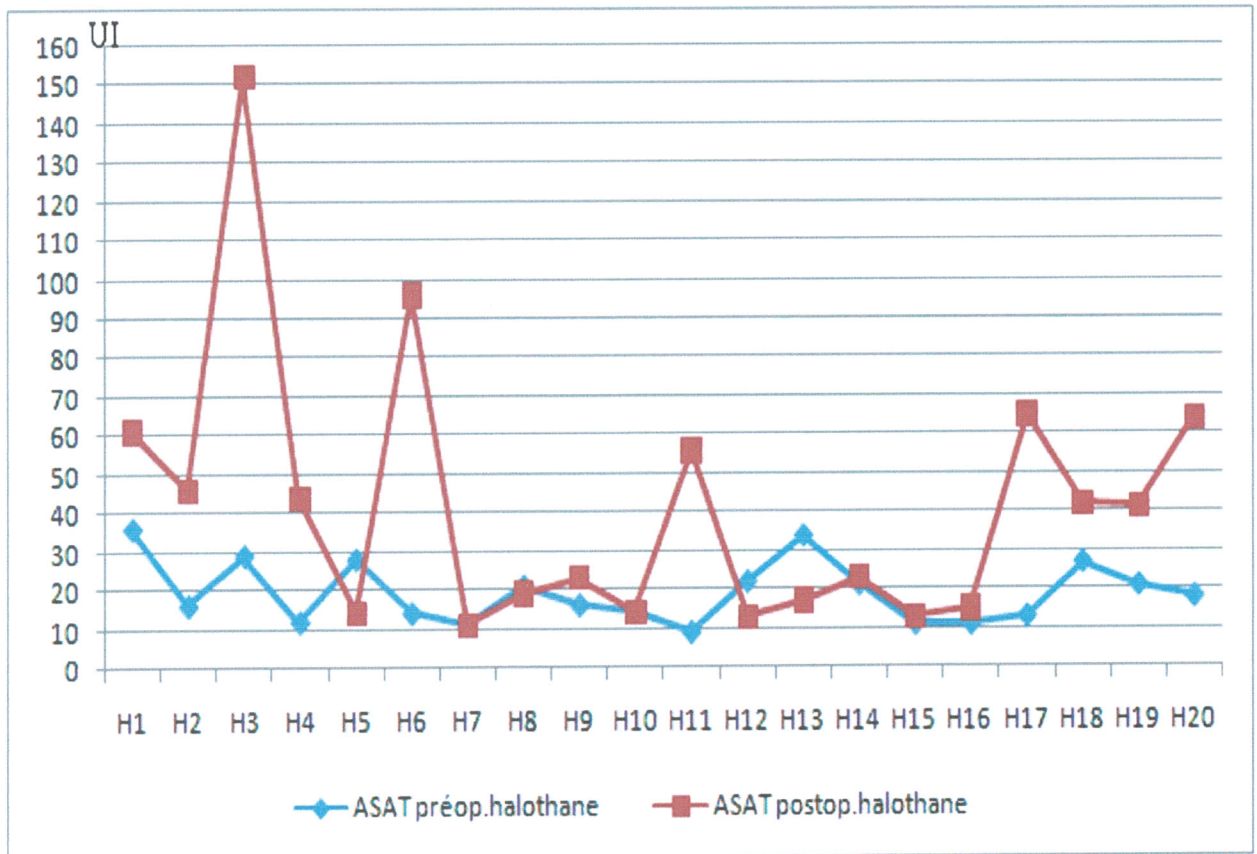


Figure 6.9 – Courbes des ASAT pré et post opératoires chez les patients du groupe de l’halothane.

Les taux d’ASAT sanguins préopératoires étaient normaux (<40UI) pour tous les patients. Les ASAT postopératoires, connaît globalement plusieurs fluctuations, avec 50% des patients qui ont des taux d’ASAT >40UI, d’amplitudes d’augmentation très importante chez un patient. Les autres augmentations étaient moyennes ou légères.

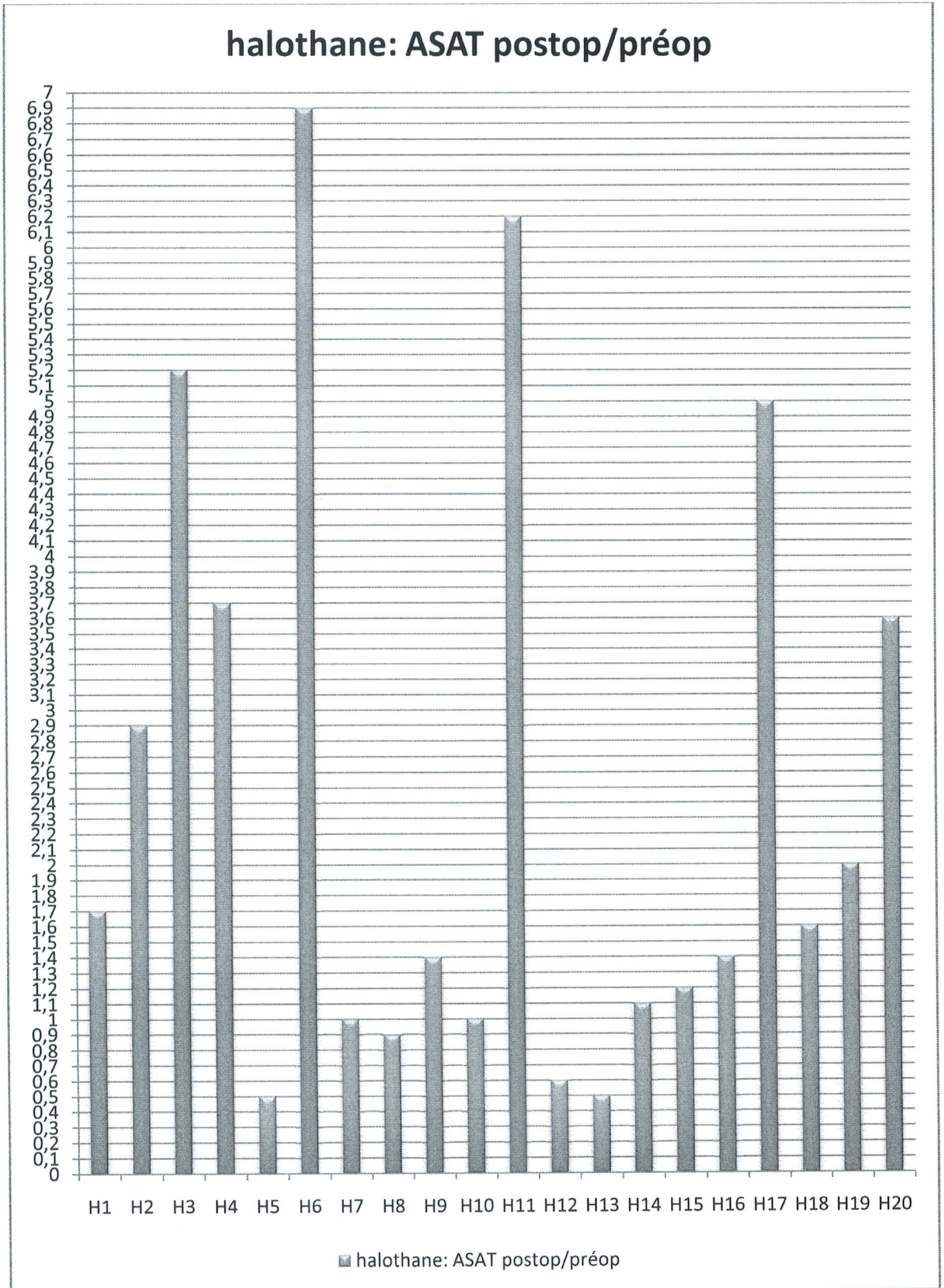


Figure 6.10 - Rapport ASAT post/préopératoires chez les patients du groupe de l'halothane



Plus de la moitié des patients (70%) ont subi une augmentation du rapport d'ASAT post / préopératoire.

**6.2.1.1.2. Valeurs des Aspartate aminotransférase dans le groupe du sévoflurane :**

**Tableau 6.2 : Valeurs des aspartate aminotransférase (ASAT) préopératoires, postopératoires et le rapport des ASAT postopératoires sur ASAT préopératoires dans le groupe du sévoflurane chez les vingt patients de S1 à S20.**

Patients	ASAT préop	ASAT postop	ASAT postop/préop
S1	22,5	96	4,3
S2	12	31	2,6
S3	30	18	0,6
S4	37	19	0,5
S5	15	13	0,9
S6	28	20	0,7
S7	12	14	1,2
S8	22	26	1,2
S9	16	30	1,9
S10	17	17	1,0
S11	31	26	0,8
S12	29	19	0,7
S13	15,04	63	4,2
S14	10	11	1,1
S15	11	19	1,7
S16	22	25	1,1
S17	20	23	1,2
S18	12	18	1,5
S19	19	13	0,7
S20	27	23	0,9

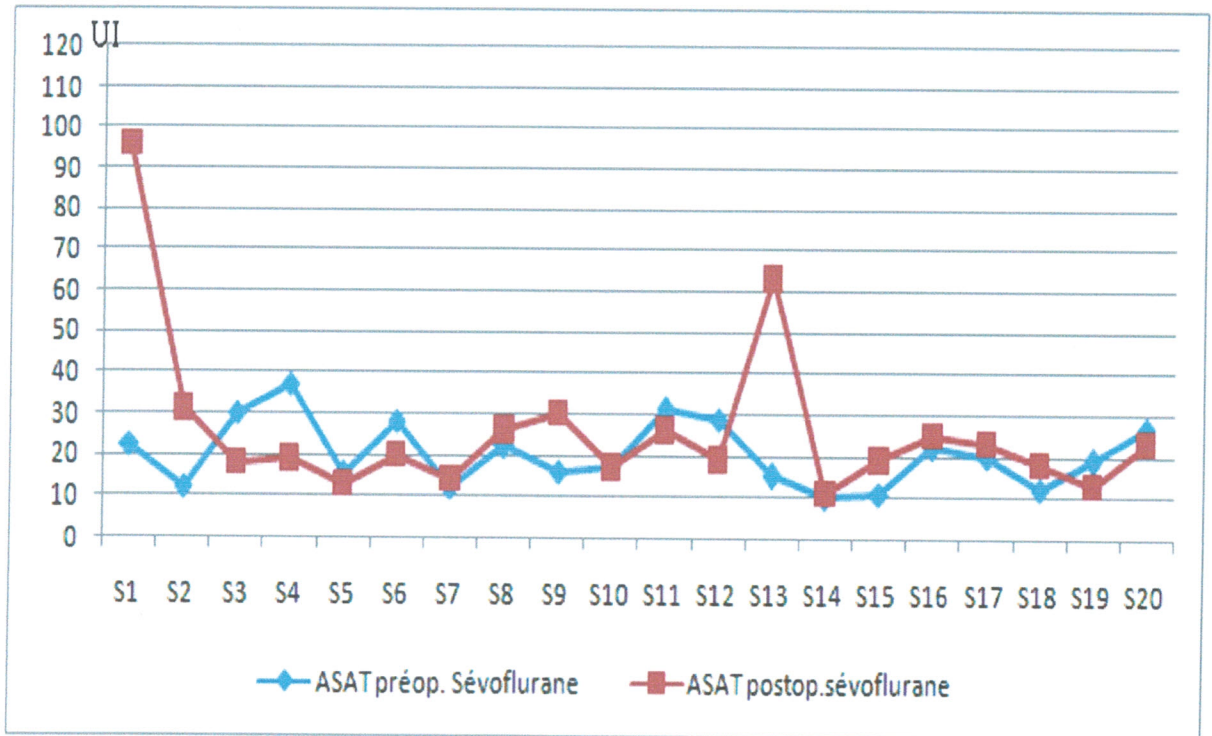


Figure 6.11– Courbe d’ASAT pré et postopératoires chez les patients du groupe sévoflurane.

Globalement, les taux d’ASAT préopératoires et postopératoires ont des valeurs qui se rapprochent sauf pour deux patients, pour lesquelles le taux d’ASAT postopératoire connaît des pics assez augmentés.

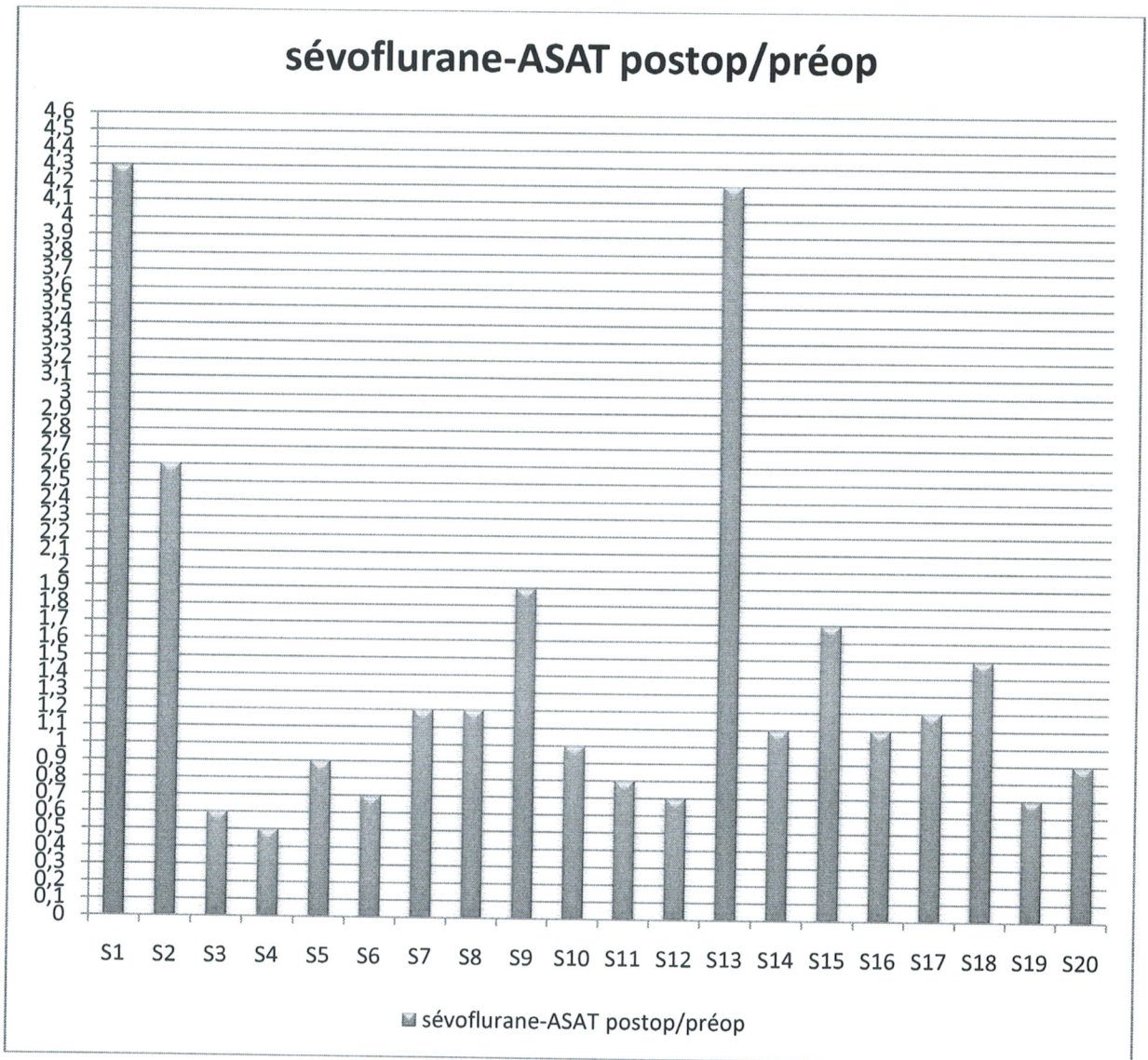


Figure 6.12 - Rapport ASAT post /pré - opératoires chez les patients du groupe sévoflurane.

L'effet sur les patient n'est pas le même : 55% des patients avaient un rapport d'ALAT > 1 où dans deux cas l'augmentation était importante. Pour le reste le taux d'ASAT postopératoire et inférieur ou égal au taux préopératoire.

**6.2.1.2. Résultats du traitement statistique des effectifs d'Aspartate aminotransférase perturbés**

**Tableau 6.3 - Résultats de l'étude cohorte montrant l'effectif et les pourcentages des valeurs d'ASAT perturbés (ASAT > 40UI) dans le groupe de l'halothane et dans le groupe du sévoflurane.**

	Exposés à l'halothane	Non exposés à l'halothane (exposés au sévoflurane)
ASAT perturbé (>40UI)	10	2
ASAT non perturbés (<40UI)	10	18
TOTAL	20	20
Pourcentage des perturbations	50%	10%

**Tableau 6.4 - Résultats du Test du Khi-deux effectué par le logiciel SPSS version 17 sur l'effectif des valeurs d'ASAT perturbés (ASAT > 40UI) dans le groupe de l'halothane et dans le groupe du sévoflurane**

<b>Résultats de la comparaison de l'effectif des perturbations des ASAT dans le groupe de l'halothane et du sévoflurane par le test du Khi-deux</b>						
Taux des ASAT sanguins	Nombre de patients sous halothane	Nombre de patients sous sévoflurane	Valeur du Khi-deux	Précision	Risque relatif (RR)	Intervalle de confiance du RR (IC)
ASAT non perturbés	10	18	7,619	0,006	0,556	[0,350-0,882]
ASAT perturbés	10	2				
Nombre total des patients	20	20				

NB :

- Taux des ASAT sanguins perturbé signifie valeur d'ASAT > 40UI.
- Le traitement statistique a été effectué (avec l'aide du Dr L. HENAOUI, une assistante en épidémiologie au CHU de Tlemcen), par le logiciel SPSS 17.

**6.2.2. Résultats des Alanine amino-transférase :**

**6.2.2.1. Valeurs des Alanine amino-transférase :**

**6.2.2.1.1. Valeurs des Alanine amino-transférase dans le groupe de l'halothane :**

**Tableau 6.5 : Valeurs des alanine aminotransférase (ALAT) préopératoires, postopératoires et le rapport des ALAT postopératoires sur ALAT préopératoires dans le groupe de l'halothane chez les vingt patients de H1 à H20**

<b>Patients</b>	<b>ALAT préop</b>	<b>ALAT postop</b>	<b>ALAT postop/préop</b>
H1	29	96	3,3
H2	20	47	2,4
H3	33	246	7,5
H4	10,5	29	2,8
H5	22	8	0,4
H6	12	31	2,6
H7	11	18	1,6
H8	25	32	1,3
H9	18	28	1,6
H10	8	10	1,3
H11	16	41	2,6
H12	29	8	0,3
H13	37	10	0,3
H14	12,5	16	1,3
H15	12	10	0,8
H16	10	16	1,6
H17	8	89	11,1
H18	30	42,5	1,4
H19	18	48	2,7
H20	12	70	5,8

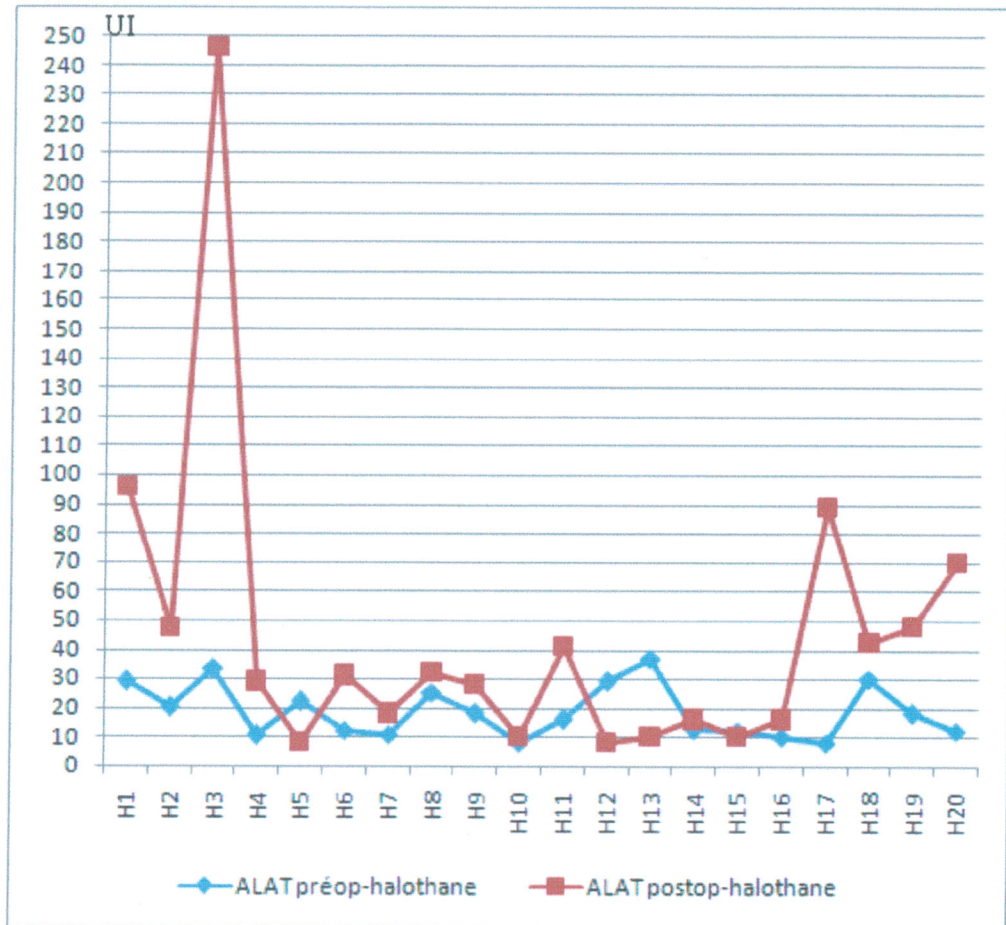


Figure 6.13 - Graphique des ALAT pré et postopératoires chez les patients du groupe halothane.

Les taux sanguins des ALAT préopératoires sont normaux. Les valeurs postopératoires, connaissent 40% de taux perturbés.

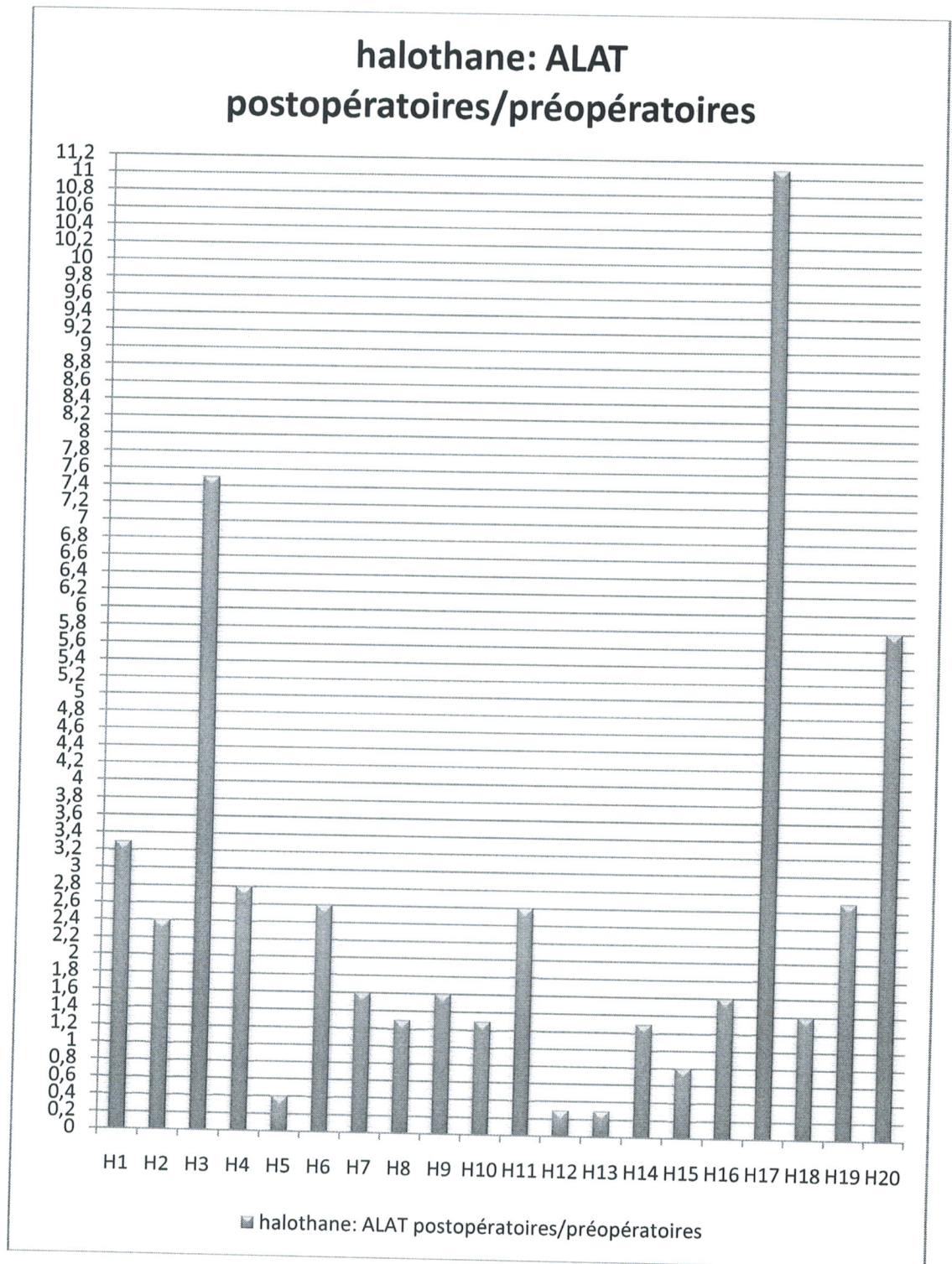


Figure 6.14 - Rapport ALAT post/pré-opératoires chez le groupe de l'halothane

Dans 16 cas sur 20, l'effet du médicament était l'augmentation de l'enzyme, ou dans trois cas, cette augmentation était très importante. Parmi les 16 cas d'augmentation du rapport ALAT postopératoire / préopératoire, seul 8 correspondent à des taux d'ALAT post

opératoires supérieurs à 40 UI. Dans 4 cas sur 20, les patients ont subi une diminution souvent importante de l'enzyme

### 6.2.2.1.2. Valeurs des Alanine aminotransférase dans le groupe du sévoflurane :

Tableau 6.6 - Valeurs des alanine aminotransférase (ALAT) préopératoires, postopératoires et le rapport des ALAT post-opératoires sur ALAT préopératoires dans le groupe du sévoflurane chez les vingt patients de S1 à S20.

Patients	ALAT préop	ALAT postop	ALATpostop/préop
S1	11,5	59	5,1
S2	13	24	1,8
S3	36	26	0,7
S4	34	21	0,6
S5	17	12	0,7
S6	32	31	1,0
S7	6	7	1,2
S8	28	47	1,7
S9	15	45	3,0
S10	16	14	0,9
S11	20	17	0,9
S12	23	21	0,9
S13	8,5	55	6,5
S14	10	14	1,4
S15	11	13	1,2
S16	26	31	1,2
S17	11	22	2,0
S18	7	7	1,0
S19	13	9	0,7
S20	19	18	0,9



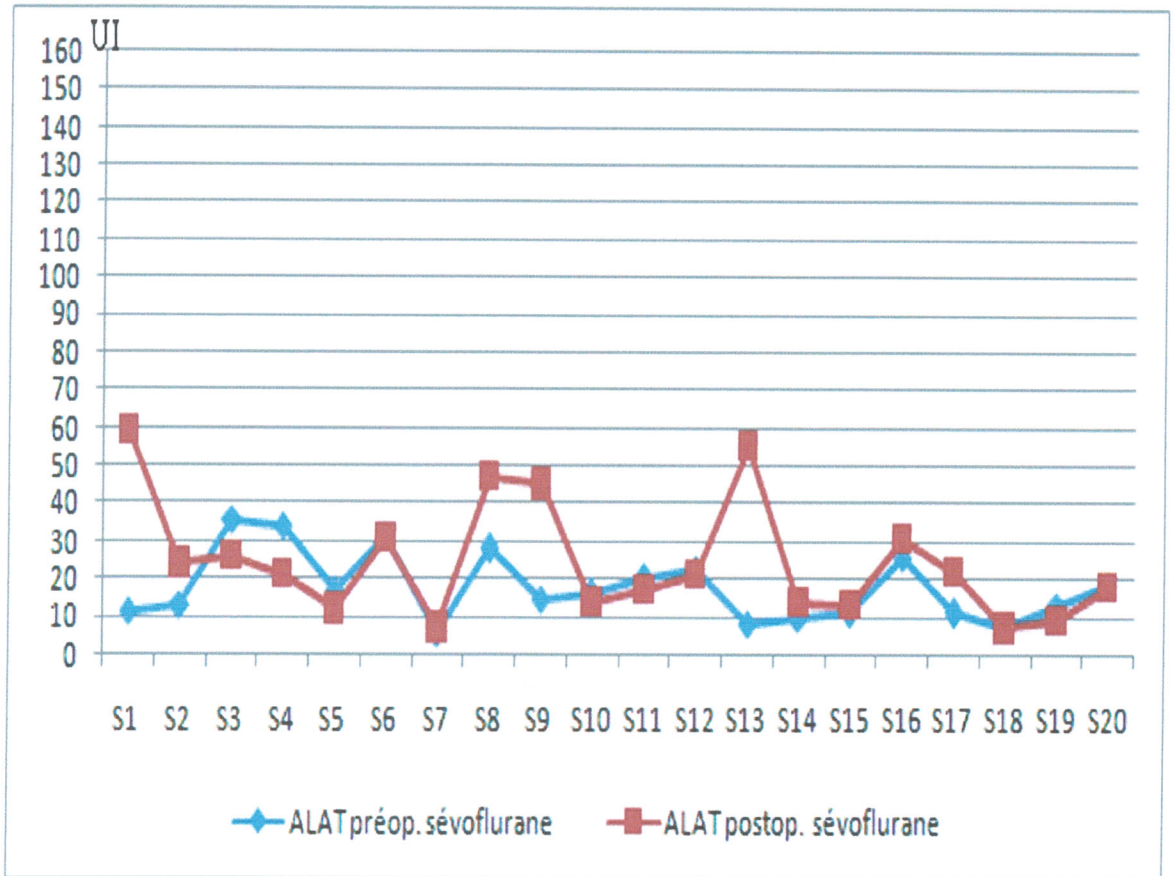


Figure 6.15 - Graphique des ALAT pré et postopératoires chez les patients qui ont été exposés au sévoflurane.

Les taux d'ALAT préopératoires dans le groupe du sévoflurane ont des valeurs inférieures à 40 UI. Pour 60% des patients, il n'y a pas de grande différence entre les valeurs pré et postopératoire. Parmi les 40% qui restent : la moitié des patients ont des ALAT postopératoires supérieures à 40UI.

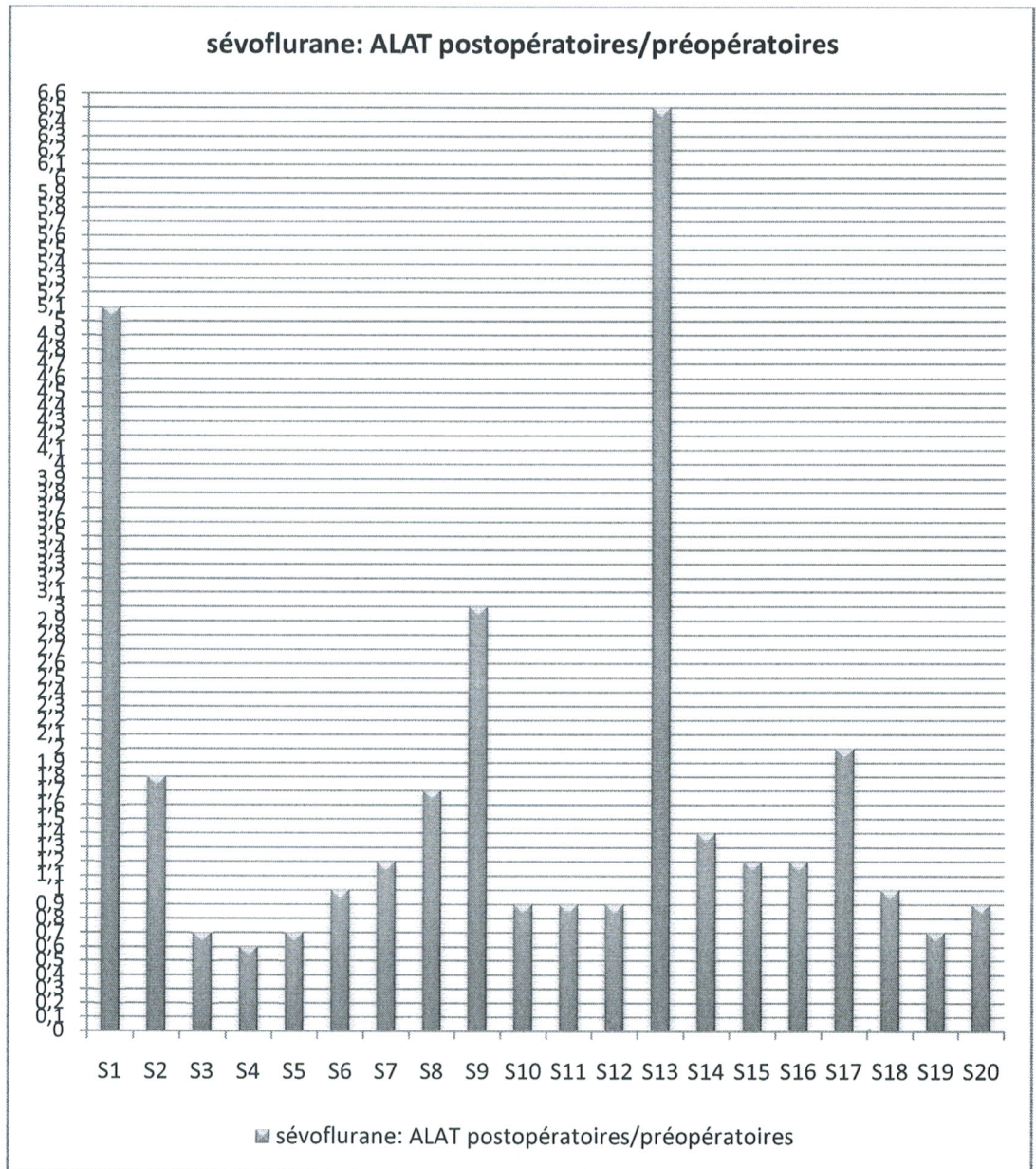


Figure 6.16 - Rapport ALAT post/ et préopératoires chez les patients qui été exposés au sévoflurane.

Dans 60% des cas, il y'a un rapport d'ALAT pré/postopératoire >1. Ce qui correspond à un Taux d'ALAT postopératoire > préopératoire.

### 6.2.2. Résultats du traitement statistique des effectifs d'Alanine aminotransférase perturbés

Tableau-6.7- Résultats de l'étude cohorte montrant l'effectif et les pourcentages des valeurs d'ALAT perturbés (ALAT > 40UI) dans le groupe de l'halothane et dans le groupe du sévoflurane

	Exposés à l'halothane	Non exposés à l'halothane (exposés au sévoflurane)
ALAT perturbé (>40UI)	8	4
ALAT non perturbés (<40UI)	12	16
TOTAL	20	20
Pourcentage des perturbations	40%	20%

Le traitement statistique a été effectué (avec l'aide du Dr L. Henaoui, une assistante en épidémiologie au CHU de Tlemcen) par le logiciel SPSS 17, qui a donné les résultats suivants :

Tableau 6.8- Résultats du Test du Khi-deux effectué par le logiciel SPSS version 17 sur l'effectif des valeurs d'ALAT perturbés (ALAT > 40UI) dans le groupe de l'halothane et dans le groupe du sévoflurane

Résultats de la comparaison de l'effectif des perturbations des ALAT dans le groupe de l'halothane et du sévoflurane par le test du Khi-deux						
Taux des ALAT sanguins	Nombre de patients sous halothane	Nombre de patients sous sévoflurane	Valeur du Khi-deux	Précision	Risque relatif (RR)	Intervalle de confiance du RR(IC)
ALAT non perturbés	12	16	1,905	/	/	/
ALAT perturbés	8	4				
Nombre total des patients	20	20				

NB : Taux des ALAT sanguins perturbé signifie valeur d'ALAT > 40UI

### 6.3. Paramètres hémodynamiques

Voici les résultats des paramètres hémodynamiques :

#### 6.3.1. Tension artérielle systolique :

6.3.1.1. Les tensions artérielles systoliques du groupe de l'halothane :

6.3.1.1.1. Valeurs des tensions artérielles systoliques :

Tableau 6.9 – Valeurs de la tension artérielle systolique (TAS) dans le groupe de l'halothane pour les vingt patients de H1 à H20, notées à chaque 10 mn depuis l'instant t1 = 0 mn (installation des patients sur la table d'opération) jusqu'à l'instant t2 = t1+2h (2h après l'installation des patients sur la table d'opération) .Chaque ligne du tableau représente les valeurs d'un seul patient pendant 2h.

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs de la tension artérielle systolique des 20 patients sous halothane (H1 à H20)	H1	102	91	110	129	91	95	98	92	96	90	125	101	87
	H2	149	80	125	113	117	134	118	141	128	138	131	142	130
	H3	125	126	127	130	120	130	120	120	120	120	139	140	120
	H4	163	62	81	104	142	155	171	196	139	158	174	136	156
	H5	179	229	187	177	183	176	181	183	173	180	175	172	166
	H6	245	101	101	138	124	126	140	130	124	102	101	111	116
	H7	84	97	106	96	98	81	89	101	109	73	98	89	102
	H8	176	206	152	165	156	184	130	132	178	171	172	179	169
	H9	120	120	130	110	120	120	140	160	130	120	120	118	110
	H10	99	114	111	130	133	106	122	106	109	122	140	128	111
	H11	109	115	98	88	102	118	120	121	132	128	134	128	112
	H12	152	163	155	152	169	165	150	150	168	153	169	148	146
	H13	106	233	148	169	173	159	142	157	162	163	161	165	156
	H14	174	120	120	110	89	152	128	132	116	121	115	135	156
	H15	71	111	127	115	133	121	137	131	119	119	123	121	115
	H16	106	100	120	118	123	128	130	129	129	118	130	137	130
	H17	128	105	108	129	132	118	121	123	120	126	123	122	120
	H18	99	129	124	108	117	108	101	96	109	106	102	104	105
	H19	147	115	84	126	126	126	128	124	128	135	148	127	111
	H20	85	92	105	133	96	115	126	122	122	108	116	92	104
Moyennes de la TAS des 20 patients à chaque 10mn		131	125	121	127	127	131	130	132	131	128	135	130	126

**6.3.1.1.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de TAS à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :**

**Façon de calcul des variations de TAS :**

A zéro minutes : Variation de TAS initial =0; car Variation de TAS initial= TAS initial - TAS initial : On a pris TAS initial comme valeur de référence, avec laquelle on va comparer toutes les autres valeurs de TAS qui vont suivre (après chaque 10mn jusqu'à l'instant t=120mn). C'est-à-dire pour avoir la valeur de la variation de TAS à t =10 mn on a calculé la différence entre TAS à t =10 mn et TAS initial à t=0mn :var. TAS10= TAS10-TAS0 et ainsi de suite pour la variation de TAS à t =20 mn, à t =30 mn, à t =40 mn ;... jusqu'à la variation de TAS à t =120 mn dans le groupe de l'halothane pour le patient H 1 : Var. TAS120.H1=TAS120-TAS0

C'est des différences entre deux valeurs de TAS, donc il peut y avoir des valeurs positives et des valeurs négatives come on le remarque sur le tableau (6.10).

Tableau 6.10 - Valeurs des variations de la tension artérielle systolique (Var.TAS) à chaque 10 mn (pendant 2H) par rapport à la valeur initial à l'instant : t1 =0 mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe de l'halothane

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs des variations de la tension artérielle systolique des 20 patients sous halothane (H1 à H20)	H1	0	-11	8	27	-11	-7	-4	-10	-6	-12	23	-1	-15
	H2	0	-69	-24	-36	-32	-15	-31	-8	-21	-11	-18	-7	-19
	H3	0	-125	2	5	-5	5	-5	-5	-5	-5	14	15	-5
	H4	0	-101	-82	-59	-21	-8	8	33	-24	-5	11	-27	-7
	H5	0	50	8	-2	4	-3	2	4	-6	1	-4	-7	-13
	H6	0	-144	-144	-107	-121	-119	-105	-115	-121	-143	-144	-134	-129
	H7	0	13	22	12	14	-3	5	17	25	-11	14	5	18
	H8	0	30	-24	-11	-20	8	-46	-44	2	-5	-4	3	-7
	H9	0	0	10	-10	0	0	20	40	10	0	0	-2	-10
	H10	0	15	12	31	34	7	23	7	10	23	41	29	12
	H11	0	6	-11	-21	-7	9	11	12	23	19	25	19	3
	H12	0	11	3	0	17	13	-2	-2	16	1	17	-4	-8
	H13	0	127	42	63	67	53	36	51	56	57	55	59	50
	H14	0	-54	-54	-64	-85	-22	-46	-42	-58	-53	-59	-39	-18
	H15	0	40	56	44	62	50	66	60	48	48	52	50	44
	H16	0	-6	14	12	17	22	24	23	23	12	24	31	24
	H17	0	-23	-20	1	4	-10	-7	-5	-8	-2	-5	-6	-8
	H18	0	30	25	9	18	9	2	-3	10	7	3	5	6
	H19	0	-32	-63	-21	-21	-21	-19	-23	-19	-12	1	-20	-36
	H20	0	7	20	48	11	30	41	37	37	23	31	7	19
Moyennes des variations de la TAS des 20 patients à chaque 10mn		0	-12	-10	-4	-4	0	-1	1	0	-3	4	-1	-5

6.3.1.2. Les TAS du groupe du sévoflurane :

. 6.3.1.2. Valeurs des tensions artérielles systoliques :

Tableau 6.11 - Valeurs de la tension artérielle systolique (TAS) dans le groupe du sévoflurane pour les vingt patients de S1 à S20, notées à chaque 10 mn depuis l'instant t1 = 0 mn (installation des patients sur la table d'opération) jusqu'à l'instant t2 = t1+2h (2h après l'installation des patients sur la table d'opération) .Chaque ligne du tableau représente les valeurs d'un seul patient pendant 2h.

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs de la tension artérielle systolique des 20 patients sous sévoflurane (S1 à S20)	S1	144	129	126	126	123	116	110	106	102	97	93	93	92
	S2	176	163	159	147	144	156	177	152	174	186	178	178	173
	S3	141	135	132	134	138	141	145	140	139	135	129	132	128
	S4	149	118	118	96	109	113	122	115	120	128	126	128	134
	S5	125	118	110	110	105	115	111	123	123	118	115	114	115
	S6	107	159	130	144	141	138	131	133	135	131	139	130	124
	S7	165	160	116	155	143	134	142	137	135	131	130	120	124
	S8	162	231	170	177	178	164	198	171	178	176	177	174	174
	S9	164	156	150	162	175	172	159	139	176	159	161	169	160
	S10	155	136	135	148	176	162	164	150	166	123	143	157	135
	S11	177	150	143	133	145	129	162	156	147	176	168	177	183
	S12	155	141	136	114	116	105	111	109	111	120	124	133	112
	S13	135	137	104	113	77	141	145	148	141	140	123	124	115
	S14	164	123	132	106	132	104	105	102	115	116	111	111	111
	S15	127	103	124	146	136	138	111	121	113	119	130	115	115
	S16	146	129	121	117	139	130	139	152	151	154	131	116	130
	S17	194	158	76	109	107	119	102	87	138	96	139	128	115
	S18	118	117	105	111	104	103	101	117	100	106	106	114	112
	S19	134	106	133	131	139	132	131	144	147	136	125	129	130
	S20	118	116	115	124	115	105	108	114	91	101	95	109	106
Moyennes de la TAS des 20 patients à chaque 10mn		148	139	127	130	132	131	134	131	135	132	132	133	129

**6.3.1.2.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de TAS à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :**

**Tableau 6.12 - Valeurs des variations de la tension artérielle systolique (Var.TAS) à chaque 10 mn (pendant 2H) par rapport à la valeur initial à l'instant :  $t_1 = 0$  mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe du sévoflurane.**

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs des variations de la tension artérielle systolique des 20 patients sous sévoflurane (S1 à S20)	S1	0	-15	-18	-18	-21	-28	-34	-38	-42	-47	-51	-51	-52
	S2	0	-13	-17	-29	-32	-20	1	-24	-2	10	2	2	-3
	S3	0	-6	-9	-7	-3	0	4	-1	-2	-6	-12	-9	-13
	S4	0	-31	-31	-53	-40	-36	-27	-34	-29	-21	-23	-21	-15
	S5	0	-7	-15	-15	-20	-10	-14	-2	-2	-7	-10	-11	-10
	S6	0	52	23	37	34	31	24	26	28	24	32	23	17
	S7	0	-5	-49	-10	-22	-31	-23	-28	-30	-34	-35	-45	-41
	S8	0	14	8	15	16	2	36	9	16	14	15	12	12
	S9	0	-8	-14	-2	11	8	-5	-25	12	-5	-3	5	4
	S10	0	-19	-20	-7	21	7	9	-5	11	-32	-12	2	-20
	S11	0	-27	-34	-44	-32	-48	-15	-21	-30	-1	-9	0	6
	S12	0	-14	-19	-41	-39	-50	-44	-46	-44	-35	-31	-22	-43
	S13	0	2	-31	-22	-58	6	10	13	6	5	-12	-11	-20
	S14	0	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	S15	0	-24	-3	19	9	11	-16	-6	-14	-8	3	-12	-12
	S16	0	-17	-25	-29	-7	-16	-7	6	5	8	-15	-30	-16
	S17	0	-36	-118	-85	-87	-75	-92	-107	-56	-98	-55	-66	-79
	S18	0	-1	-13	-7	-14	-15	-17	-1	-18	-12	-12	-4	-6
	S19	0	-28	-1	-3	5	-2	-3	10	13	2	-9	-5	-4
	S20	0	-2	-3	6	-3	-13	-10	-4	-27	-17	-23	-9	-12
<b>Moyennes des variations de la TAS des 20 patients à chaque 10mn</b>		<b>0</b>	<b>-8</b>	<b>-18</b>	<b>-13</b>	<b>-13</b>	<b>-12</b>	<b>-10</b>	<b>-12</b>	<b>-9</b>	<b>-12</b>	<b>-12</b>	<b>-11</b>	<b>-14</b>



6.3.1.3. Courbes et histogrammes des tensions artérielles systoliques de l'halothane et du sévoflurane:

6.3.1.3.1. Courbe des valeurs des TAS :

Tableau 6.13 - Comparatif des moyennes des TAS dans les 2 groupes

Temps en minutes	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Moyennes de la TAS des 20 patients sous halothane (moy TAS-H)	131	125	121	127	127	131	130	132	131	128	135	130	126
Moyennes de la TAS des 20 patients sous sévoflurane (moy TAS-S)	148	139	127	130	132	131	134	131	135	132	132	133	129



Figure 6.17 - Graphique de la moyenne à chaque dixminute des TAS chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui duSévoflurane.

La moyenne des TAS des vingt patients exposés à l'halothane est globalement plus basse que la moyenne des TAS des vingt patients exposés au sévoflurane. De 0 minutes à 25 minutes, les moyennes de TAS descendent chacune à leurs minimums, ce qui est expliqué par l'induction de l'anesthésie qui entraîne une chute de tension artérielle.

De 25 minutes à 55 minutes, les deux graphes remontent pour atteindre à peu près la même valeur. De 50 minutes à 120 minutes, les deux moyennes vont fluctuer autour de la même valeur, avec des fluctuations plus importantes pour l'halothane.

6.3.1.3.2. Courbe des différences de TAS :

Tableau 6.14 - Comparatif des moyennes des variations de TAS dans les 2 groupes.

Temps en minutes	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Moyennes des variations de la TAS des 20 patients sous halothane (Moyvar.TAS-H)	0	-12	-10	-4	-4	0	-1	1	0	-3	4	-1	-5
Moyennes des variations de la TAS des 20 patients sous sévoflurane (Moyvar.TAS-S)	0	-8	-18	-13	-13	-12	-10	-12	-9	-12	-12	-11	-14

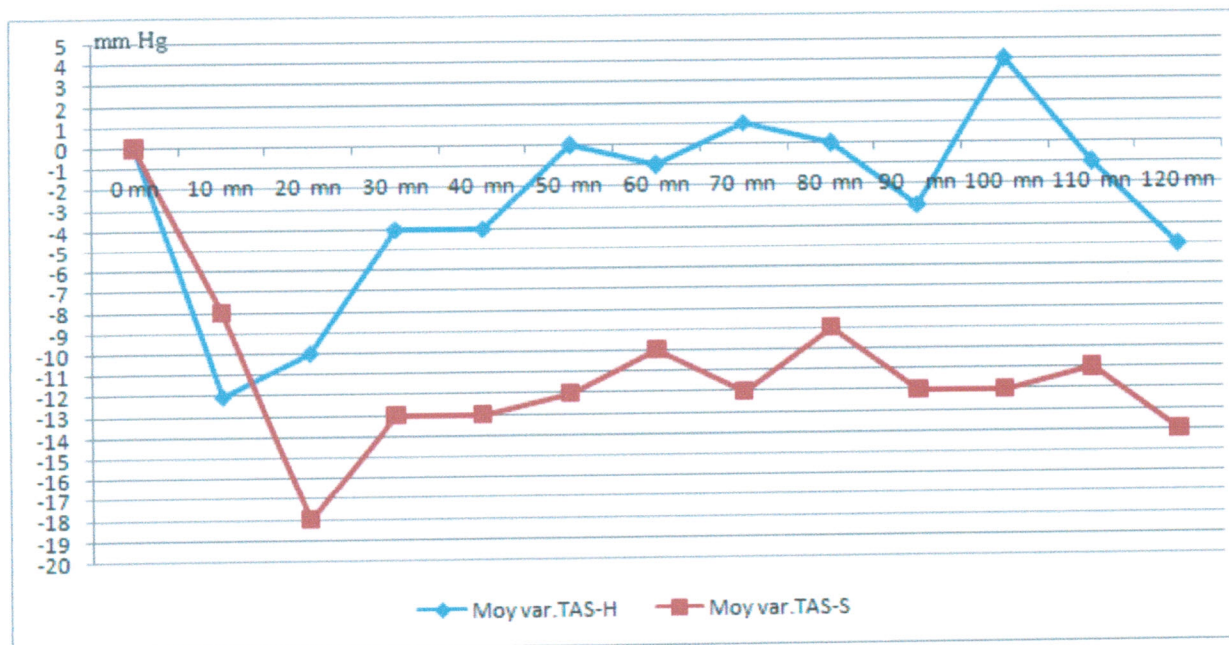


Figure 6.18 - Graphique de la moyenne à chaque dix minutes des variations de TAS chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.

Globalement, la moyenne des variations de TAS des patients exposés à l'halothane est plus élevée que la moyenne des variations de TAS des patients exposés au sévoflurane.

De 0 mn à 30 mn, les deux moyennes descendent à leurs minimums respectifs par les effets hypotenseurs de l'induction de l'anesthésie par les agents intraveineux et ensuite remontent à leurs valeurs moyennes, au moment de l'entretien de l'anesthésie par l'halothane ou par le sévoflurane et après dissipation des effets de l'induction.

De 30 mn à 120 mn, les deux graphes vont fluctuer autour de leurs valeurs moyennes avec des fluctuations plus importantes pour l'halothane.



Figure 6.19 - Histogramme de la moyenne à chaque dix minutes des variations de TAS chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.

L'halothane et le sévoflurane ont des effets différents sur la pression artérielle durant les 2h.

- 1) Pour le médicament halothane, nous pouvons distinguer trois phases :
  - ✚ De 10 mn à 40 mn, l'effet va dans le sens de la diminution de la pression artérielle avec un effet qui diminue constamment.
  - ✚ De 50 mn à 80 mn, l'effet sur la moyenne de la variation de la pression artérielle systolique (TAS) est très minime, et va tantôt dans le sens de la diminution, et tantôt dans le sens de l'augmentation de cette dernière.
  - ✚ De 90 mn, à 120 mn, l'effet sur la moyenne de la variation de TAS augmente de nouveau mais va tantôt dans le sens de l'augmentation, tantôt dans le sens de la diminution de la moyenne de la variation de TAS.

- 2) Pour le médicament sévoflurane, l'effet va toujours dans la direction de la diminution de la moyenne de la variation de TAS avec des valeurs de cette dernière qui varient entre -8 et -18.

Remarque : pour savoir si les différences précédentes (qu'on a observé sur les courbes superposées des TAS des deux médicaments) sont significatives, on a fait une analyse informatique des données des TAS et leurs variations chaque dix minutes par le logiciel épidémiologique SPSS version 17 à l'aide de DR Hénaoui Latifa.

### 6.3.1.4. Résultats du traitement statistiques des tensions artérielles systoliques de l'halothane et du sévoflurane :

#### 6.3.1.4.1. Résultats statistiques descriptifs des valeurs de tensions artérielles systoliques dans les deux groupes :

Tableau 6.15 – Résultats statistiques descriptifs donnés par le logiciel SPSS version 17 pour les valeurs à chaque 10 mn (de 0mn : installation des patients sur la table d'opération jusqu'à 120 mn après) de la TAS, dans le groupe de l'halothane et dans celui du sévoflurane

Groupe			0mn	10mn	20mn	30mn	40mn	
HALOTH	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	130,9500	125,4500	120,9500	127,0000	127,2000	
		Médiane	122,5000	114,5000	120,0000	127,5000	123,5000	
		Mode	99,00 <sup>a</sup>	115,00 <sup>a</sup>	120,00 <sup>a</sup>	110,00 <sup>a</sup>	117,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	42,26044	46,84181	25,28881	23,93852	26,82222	
		Centiles	25	99,7500	97,7500	105,2500	110,0000	105,7500
			50	122,5000	114,5000	120,0000	127,5000	123,5000
			75	160,2500	128,2500	129,2500	136,7500	139,7500
SEVO	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	147,8000	139,2500	126,7500	130,1500	132,1000	
		Médiane	147,5000	135,5000	128,0000	128,5000	137,0000	
		Mode	118,00 <sup>a</sup>	118,00 <sup>a</sup>	132,00	96,00 <sup>a</sup>	139,00	

	Ecart-type	22,61951	28,48799	20,76403	21,33511	26,04025
Centiles	25	128,7500	118,0000	115,2500	111,5000	110,5000
	50	147,5000	135,5000	128,0000	128,5000	137,0000
	75	164,0000	157,5000	135,7500	146,7500	143,7500

a. Il existe de multiples modes

( suite 1)

Groupe			50mn	60 mn	70mn	80mn	90mn	
HALOTH	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	130,8500	129,6000	132,3000	130,5500	127,5500	
		Médiane	126,0000	128,0000	129,5000	126,0000	121,5000	
		Mode	118,00 <sup>a</sup>	120,00 <sup>a</sup>	132,00	109,00	120,00	
		Ecart-type	26,77838	21,92187	26,72098	22,71673	27,02333	
		Centiles	25	115,7500	120,0000	120,2500	116,7500	110,5000
			50	126,0000	128,0000	129,5000	126,0000	121,5000
			75	154,2500	140,0000	147,7500	137,2500	149,2500
SEVO	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	130,8500	133,7000	130,8000	135,1000	132,4000	
		Médiane	131,0000	131,0000	135,0000	136,5000	129,5000	
		Mode	105,00 <sup>a</sup>	111,00	152,00	135,00 <sup>a</sup>	131,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	21,12936	27,66168	21,64450	25,84956	26,26665	
		Centiles	25	113,5000	110,2500	114,2500	113,5000	116,5000
			50	131,0000	131,0000	135,0000	136,5000	129,5000
			75	141,0000	155,5000	149,5000	150,0000	150,5000

Tableau 6.15 – Résultats statistiques descriptifs donnés par le logiciel SPSS version 17 pour les valeurs à chaque 10 mn (de 0mn : installation des patients sur la table d’opération jusqu’à 120 mn après) de la TAS, dans le groupe de l’halothane et dans celui du sévoflurane

Groupe			0mn	10mn	20mn	30mn	40mn	
HALOTH	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	130,9500	125,4500	120,9500	127,0000	127,2000	
		Médiane	122,5000	114,5000	120,0000	127,5000	123,5000	
		Mode	99,00 <sup>a</sup>	115,00 <sup>a</sup>	120,00 <sup>a</sup>	110,00 <sup>a</sup>	117,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	42,26044	46,84181	25,28881	23,93852	26,82222	
		Centiles	25	99,7500	97,7500	105,2500	110,0000	105,7500
			50	122,5000	114,5000	120,0000	127,5000	123,5000
			75	160,2500	128,2500	129,2500	136,7500	139,7500
SEVO	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	147,8000	139,2500	126,7500	130,1500	132,1000	
		Médiane	147,5000	135,5000	128,0000	128,5000	137,0000	
		Mode	118,00 <sup>a</sup>	118,00 <sup>a</sup>	132,00	96,00 <sup>a</sup>	139,00	
		Ecart-type	22,61951	28,48799	20,76403	21,33511	26,04025	
		Centiles	25	128,7500	118,0000	115,2500	111,5000	110,5000
			50	147,5000	135,5000	128,0000	128,5000	137,0000
			75	164,0000	157,5000	135,7500	146,7500	143,7500

a. Il existe de multiples modes

( suite 2 )

Groupe			100mn	110mn	120mn	
HALOTH	N	Valide	20	20	20	
		Moyenne	134,8000	129,7500	126,1000	
		Médiane	130,5000	128,0000	118,0000	
		Mode	123,00	128,00	156,00	
		Ecart-type	24,66747	24,46883	23,83915	
		Centiles	25	117,0000	112,7500	110,2500
			50	130,5000	128,0000	118,0000
			75	157,7500	141,5000	153,5000
SEVO	N	Valide	20	20	20	
		Moyenne	132,1500	132,5500	129,4000	
		Médiane	129,5000	128,0000	124,0000	
		Mode	130,00 <sup>a</sup>	114,00 <sup>a</sup>	115,00	
		Ecart-type	24,10563	24,95359	24,63716	
		Centiles	25	117,0000	114,2500	112,7500
			50	129,5000	128,0000	124,0000
			75	142,0000	151,0000	134,7500

a. Il existe de multiples modes

**6.3.1.4.2. Résultats du test de Fisher pour les variations des tensions artérielles systoliques dans les deux groupes :**

**Tableau 6.16 - Résultats donnés par le logiciel SPSS version 17 du Test de FICHER pour les variations à chaque 10 mn (pendant 2H) de la TAS par rapport à la valeur initial à l'instant t=0 mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe de l'halothane Het dans le groupe du sévofluranes.**

**Tableau descriptif des variations de TAS entre chaque dis minutes**

Groupe		10min	20	30	40	50	60
HALOTH	Moyenne	-11,8000	-10,0000	-3,9500	-3,7500	-,1000	-1,3500
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	63,15945	46,45768	40,65966	42,81278	34,56786	36,77281
SEVO	Moyenne	-7,7500	-17,9500	-13,2500	-12,6000	-12,4500	-9,6500
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	20,98590	30,03590	29,02426	30,34434	26,81216	28,16357
Total	Moyenne	-9,7750	-13,9750	-8,6000	-8,1750	-6,2750	-5,5000
	N	40	40	40	40	40	40
	Ecart-type	46,49923	38,82273	35,18508	36,90034	31,16868	32,60171

**Tableau descriptif des variations de TAS entre chaque dis minutes (suite)**

Groupe		70	80	90	100	110	120min
HALOTH	Moyenne	1,3500	-,4000	-3,4000	3,8500	-1,2000	-4,9500
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	39,02128	38,79284	40,26413	43,05110	39,20875	36,10143
SEVO	Moyenne	-12,4000	-8,7500	-11,5000	-11,5000	-11,1000	-13,8500
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	30,40152	24,75326	28,55005	22,31238	23,55039	25,05000
Total	Moyenne	-5,5250	-4,5750	-7,4500	-3,8250	-6,1500	-9,4000
	N	40	40	40	40	40	40
	Ecart-type	35,22163	32,39649	34,69497	34,72595	32,31539	30,99942

**Tableau ANOVA**

			F	Signification (P)
PIO * GRP	Inter-groupes	Combiné	,074	,787



P20 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,413	,524
P30 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,693	,410
P40 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,569	,455
P50 * GRP	Inter-groupes	Combiné	1,594	,214
P60 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,642	,428
P70 * GRP	Inter-groupes	Combiné	1,545	,221
P80 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,659	,422
P90 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,539	,468
P100 * GRP	Inter-groupes	Combiné	2,004	,165
P110 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,937	,339
P120 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,820	,371

6.3.2. Tension artérielle diastolique :

6.3.2.1. Les tensions artérielles diastoliques du groupe de l'halothane :

6.3.2.1.1. Valeurs des tensions artérielles diastoliques :

Tableau 6.17 - Valeurs de la tension artérielle diastolique (TAD) dans le groupe de l'halothane pour les vingt patients de H1 à H20, notées à chaque 10 mn depuis l'instant  $t_1 = 0$  mn (installation des patients sur la table d'opération) jusqu'à l'instant  $t_2 = t_1 + 2h$  (2h après l'installation des patients sur la table d'opération). Chaque ligne du tableau représente les valeurs d'un seul patient pendant 2h.

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs de la tension artérielle diastolique des 20 patients sous halothane (H1 à H20)	H1	53	42	63	75	46	50	52	43	42	49	54	57	61
	H2	77	80	59	55	53	61	60	71	63	73	70	69	71
	H3	86	89	89	80	60	70	70	60	60	60	68	70	71
	H4	77	44	59	70	85	90	96	106	90	97	81	62	68
	H5	72	128	79	90	82	83	80	73	78	78	73	71	77
	H6	117	62	63	72	80	66	72	68	66	59	56	59	63
	H7	52	62	66	64	65	51	63	62	59	59	61	64	67
	H8	98	113	78	98	71	99	65	63	95	87	89	101	87
	H9	70	70	80	70	30	70	80	80	80	60	70	67	60
	H10	70	74	78	92	95	67	85	75	72	81	91	94	91
	H11	69	70	68	49	60	82	72	85	81	79	82	77	78
	H12	97	87	71	73	76	74	77	88	77	79	81	82	81
	H13	58	103	75	77	76	73	170	62	69	80	78	72	61
	H14	89	72	67	59	58	79	75	76	67	68	69	70	72
	H15	35	67	68	58	70	62	62	63	64	67	65	70	69
	H16	58	49	60	66	59	60	63	62	68	65	70	63	66
	H17	69	54	54	68	68	59	60	61	62	66	66	65	60
	H18	54	77	77	60	67	58	54	51	62	61	67	71	66
	H19	83	61	47	72	68	69	63	63	64	70	69	62	65
	H20	71	68	77	91	71	81	89	90	94	83	88	71	81
Moyennes des TAD des 20 patients à chaque 10mn	73	74	69	72	67	70	75	70	71	71	72	71	71	

1.1.1.1. Résultats du calcul des différences entre la valeur de TAD à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :

Tableau 6.18 - Valeurs des variations de la tension artérielle diastolique (Var.TAD) à chaque 10 mn (pendant 2H) par rapport à la valeur initial à l'instant : t1 =0 mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe de l'halothane

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Variations de la tension artérielle diastolique des 20 patients sous halothane (H1 à H20)	H1	0	-11	10	22	-7	-3	-1	-10	-11	-4	1	4	8
	H2	0	3	-18	-22	-24	-16	-17	-6	-14	-4	-7	-8	-6
	H3	0	3	3	-6	-26	-16	-16	-26	-26	-26	-18	-16	-15
	H4	0	-33	-18	-7	8	13	19	29	13	20	4	-15	-9
	H5	0	56	7	18	10	11	8	1	6	6	1	-1	5
	H6	0	-55	-54	-45	-37	-51	-45	-49	-51	-58	-61	-58	-54
	H7	0	10	14	12	13	-1	11	10	7	7	9	12	15
	H8	0	15	-20	0	-27	1	-33	-35	-3	-11	-9	3	-11
	H9	0	0	10	0	-40	0	10	10	10	-10	0	-3	-10
	H10	0	4	8	22	25	-3	15	5	2	11	21	24	21
	H11	0	1	-1	-20	-9	13	3	16	12	10	13	8	9
	H12	0	-10	-26	-24	-21	-23	-20	-9	-20	-18	-16	-15	-16
	H13	0	45	17	19	18	15	112	4	11	22	20	14	3
	H14	0	-17	-22	-30	-31	-10	-14	-13	-22	-21	-20	-19	-17
	H15	0	32	33	23	35	27	27	28	29	32	30	35	34
	H16	0	-9	2	8	1	2	5	4	10	7	12	5	8
	H17	0	-15	-15	-1	-1	-10	-9	-8	-7	-3	-3	-4	-9
	H18	0	23	23	6	13	4	0	-3	8	7	13	17	12
	H19	0	-22	-36	-11	-15	-14	-20	-20	-19	-13	-14	-21	-18
	H20	0	-3	6	20	0	10	18	19	23	12	17	0	10
Moyennes des variations de la TAD des 20 patients à chaque 10mn		0	1	-4	-1	-6	-3	3	-3	-2	-2	0	-2	-2

6.3.2.2. Les TAD du groupe du sévoflurane :

6.3.2.2.1. Valeurs des tensions artérielles diastoliques :

Tableau 6.19 - Valeurs de la tension artérielle diastolique (TAD) dans le groupe du sévoflurane pour les vingt patients de S1 à S20, notées à chaque 10 mn depuis l'instant t1 = 0 mn (installation des patients sur la table d'opération) jusqu'à l'instant t2 = t1+2h (2h après l'installation des patients sur la table d'opération) .Chaque ligne du tableau représente les valeurs d'un seul patient pendant 2h.

		Temps en minutes(mn)												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs de la tension artérielle diastolique des 20 patients sous sévoflurane(S1 à S20)	S1	70	69	67	65	65	62	61	64	68	71	70	70	71
	S2	88	88	86	87	90	97	108	79	84	92	90	84	93
	S3	70	66	71	75	76	76	77	82	77	62	60	52	48
	S4	69	64	64	45	44	64	66	53	69	69	77	86	73
	S5	76	69	62	62	59	61	66	70	74	72	71	73	74
	S6	95	86	73	85	79	82	65	64	63	66	60	59	49
	S7	94	117	74	107	97	103	96	99	101	100	89	87	93
	S8	98	96	94	78	73	106	98	103	79	90	78	93	89
	S9	95	89	75	101	103	96	99	91	96	99	106	95	85
	S10	91	102	75	113	91	79	102	83	64	79	76	80	52
	S11	79	78	75	75	84	77	93	87	79	88	97	89	96
	S12	91	89	88	78	84	69	77	72	74	79	83	84	71
	S13	76	74	67	69	53	73	77	83	83	88	87	89	88
	S14	110	76	77	59	82	49	52	53	61	62	61	62	60
	S15	68	69	86	91	87	78	79	81	79	75	83	80	78
	S16	73	98	55	55	69	61	69	79	72	73	65	56	57
	S17	73	70	41	56	57	61	54	50	84	50	71	71	54
	S18	55	61	47	52	44	49	50	50	42	48	48	39	40
	S19	85	63	71	74	77	78	73	92	82	86	78	78	65
	S20	72	54	57	82	70	60	56	66	46	58	57	60	64
Moyennes des TAD des 20 patients à chaque 10mn		81	79	70	75	74	74	76	75	74	75	75	74	70

6.3.2.2.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de TAD à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :

Tableau 6.20 - Valeurs des variations de la tension artérielle diastolique (Var.TAD) à chaque 10 mn (pendant 2H) par rapport à la valeur initial à l'instant : t1 =0 mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe du sévoflurane.

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Variations de la tension artérielle diastolique des 20 patients sous sévoflurane (S1 à S20)	S1	0	-1	-3	-5	-5	-8	-9	-6	-2	1	0	0	1
	S2	0	0	-2	-1	2	9	20	-9	-4	4	2	-4	5
	S3	0	-4	1	5	6	6	7	12	7	-8	-10	-18	-22
	S4	0	-5	-5	-24	-25	-5	-3	-16	0	0	8	17	4
	S5	0	-7	-14	-14	-17	-15	-10	-6	-2	-4	-5	-3	-2
	S6	0	-9	-22	-10	-16	-13	-30	-31	-32	-29	-35	-36	-46
	S7	0	23	-20	13	3	9	2	5	7	6	-5	-7	-1
	S8	0	-2	-4	-20	-25	8	0	5	-19	-8	-20	-5	-9
	S9	0	-6	-20	6	8	1	4	-4	1	4	11	0	-10
	S10	0	11	-16	22	0	-12	11	-8	-27	-12	-15	-11	-39
	S11	0	-1	-4	-4	5	-2	14	8	0	9	18	10	17
	S12	0	-2	-3	-13	-7	-22	-14	-19	-17	-12	-8	-7	-20
	S13	0	-2	-9	-7	-23	-3	1	7	7	12	11	13	12
	S14	0	-34	-33	-51	-28	-61	-58	-57	-49	-48	-49	-48	-50
	S15	0	1	18	23	19	10	11	13	11	7	15	12	10
	S16	0	25	-18	-18	-4	-12	-4	6	-1	0	-8	-17	-16
	S17	0	-3	-32	-17	-16	-12	-19	-23	11	-23	-2	-2	-19
	S18	0	6	-8	-3	-11	-6	-5	-5	-13	-7	-7	-16	-15
	S19	0	-22	-14	-11	-8	-7	-12	7	-3	1	-7	-7	-20
	S20	0	-18	-15	10	-2	-12	-16	-6	-26	-14	-15	-12	-8
Moyennes des variations de la TAD des 20 patients à chaque 10mn		0	-3	-11	-6	-7	-7	-6	-6	-8	-6	-6	-7	-11

### 6.3.2.3. Courbes et histogrammes des tensions artérielles diastoliques de l'halothane et du sévoflurane:

#### 6.3.2.3.1. Courbe des valeurs des TAD :

Tableau 6.21 - Comparatif des moyennes des TAD dans les 2 groupes.

Temps en minutes	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Moyennes de la TAD des 20 patients sous halothane (Moy.TAD-H)	73	74	69	72	67	70	75	70	71	71	72	71	71
Moyennes de la TAD des 20 patients sous sévoflurane (Moy.TAD-S)	81	79	70	75	74	74	76	75	74	75	75	74	70



Figure 6.20 - Graphique de la moyenne à chaque dix minutes des TAD chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.

Globalement, la moyenne des tensions artérielles diastoliques de l'halothane est plus basse que celle du sévoflurane.

#### L'halothane :

- De 0 à 70 mn, La moyennede TADconnait plusieurs fluctuations.
- De 70 mn à 120 m, la moyennede TAD reste à peu près constant.

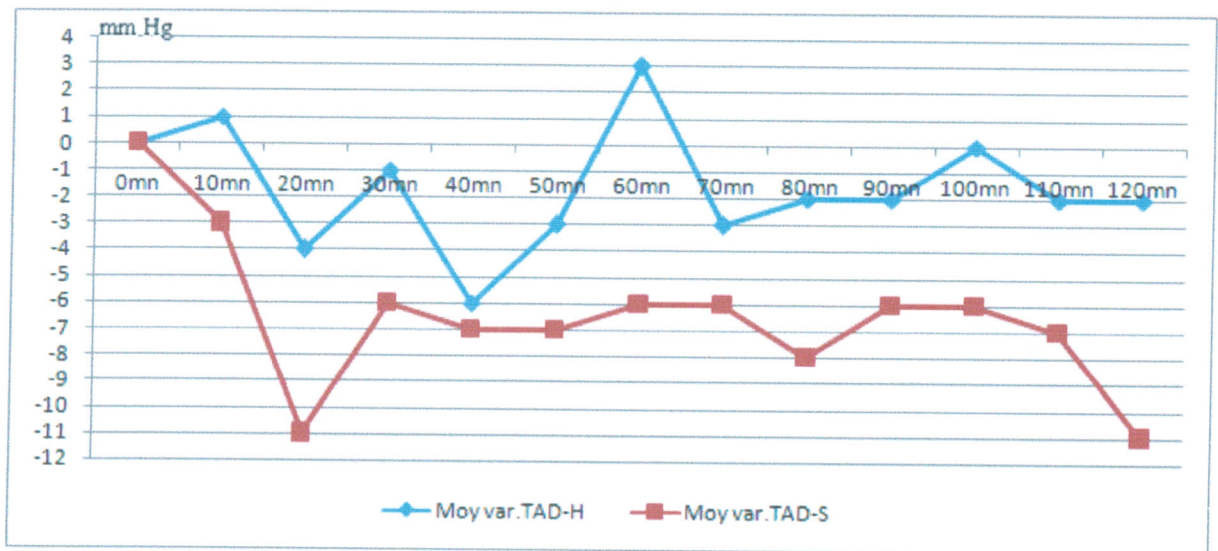
**Le sévoflurane :**

- a) De 0 à 20 mn, la moyennede TAD connait une diminution pour atteindre son minimum de 70mHg à 20 mn correspondant aux effets hypotenseurs suite à l'induction de l'anesthésie.
- b) De 20 mn à 30 mn, la moyenne de TAD connait une augmentation ou elle atteint sa valeur moyenne.
- c) De 30 mn à 110 m, la moyenne de TAD est presque constante.
- d) De 110 mn à 120 mn, la moyenne de TAD redescend à sa valeur minimale.

**6.3.2.3.2. Courbe des différences de TAD :**

**Tableau 6.22 - Comparatif des moyennes des des variations de TAD dans les 2 groupes.**

Temps en minutes	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Moyennes des variations de la TAD des 20 patients sous halothane (Moyvar.TAD-H)	0	1	-4	-1	-6	-3	3	-3	-2	-2	0	-2	-2
Moyennes des variations de la TAD des 20 patients sous sévoflurane (Moyvar.TAD-S)	0	-3	-11	-6	-7	-7	-6	-6	-8	-6	-6	-7	-11



**Figure 6.21 - Graphique de la moyenne à chaque dis minutes des variations de TAD chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.**

Globalement, la moyenne des variations de TADde l'halothane présente des moyennes de variations des tensions artérielles diastoliques plus élevé que celles du sévoflurane.

**La moyenne des variations de TAD de l'halothane:**

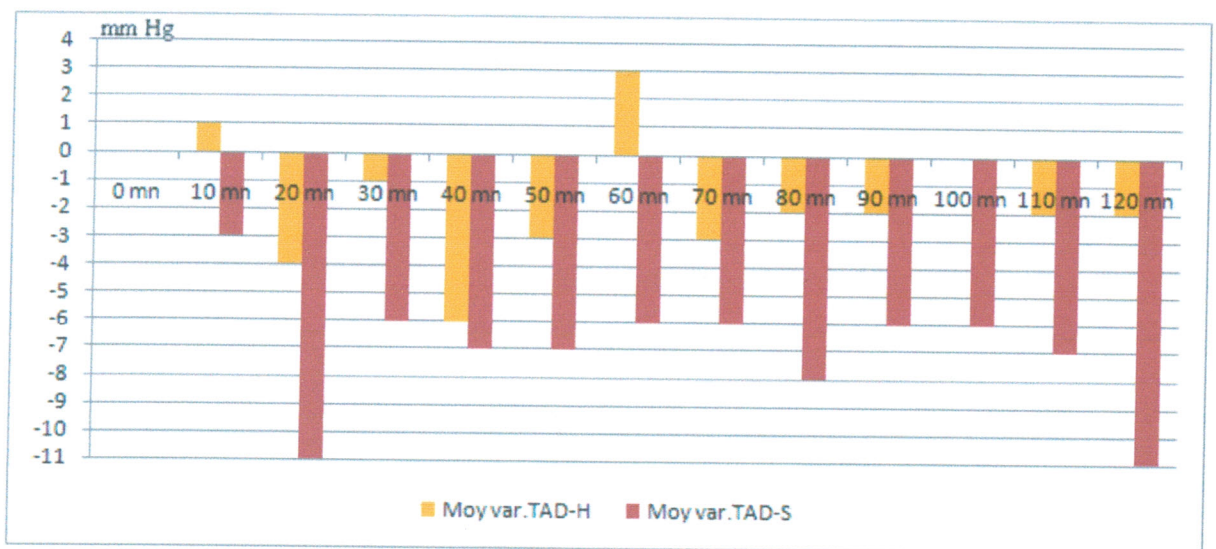
- De 0 mn à 70 mn, la moyenne des variations de TAD connaît plusieurs fluctuations avec un pic assez marqué à 60 mn correspondant à une variation positive maximale.
- De 70 mn à 120 mn, elle reste à peu près constante.

**La moyenne des variations de TAD du sévoflurane:**

De 0 mn à 30 mn, elle descend par effet hypotenseur de l'induction de l'anesthésie puis elle remonte après.

De 30 mn à 110 mn, elle reste à peu près constante.

De 110 mn à 120 mn, elle redescend à sa valeur minimale.



**Figure 6.22 - Histogrammes de la moyenne à chaque dix minutes des variations de TAD chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.**

Les variations des moyennes des valeurs de la tension artérielle diastolique à chaque dix minutes par rapport à la valeur moyenne à l'instant initial est d'aspect différent entre le groupe de l'halothane et celui du sévoflurane. Les deux médicaments n'ont pas exactement le même effet sur ce paramètre. L'effet de l'halothane varie grandement avec le temps et va parfois dans le sens de l'augmentation, parfois dans le sens de la diminution de la moyenne des variations des pressions artérielles diastoliques. Le sévoflurane a un effet toujours de diminution des moyennes des variations des pressions artérielles diastoliques. Son amplitude varie avec le temps.



**Remarque :** pour savoir si les différences précédentes (qu'on a observé sur les courbes superposées des TAD des deux médicaments) sont significatives, on a fait une analyse informatique des données des TAD et leurs variations chaque dix minutes par le logiciel épidémiologique SPSS version 17 à l'aide de DR Hénaoui Latifa.

**6.3.2.4. Résultats du traitement statistiques des tensions artérielles diastoliques de l'halothane et du sévoflurane :**

**6.3.2.4.1. Résultats statistiques descriptifs des valeurs de tensions artérielles diastoliques dans les deux groupes :**

**Tableau 6.23 - Descriptif des valeurs des tensions artérielles diastoliques dans les deux groupes d'anesthésiques à chaque 10min.**

Groupe			0mn	10mn	20mn	30mn	40mn	
HALOTH	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	72,7500	73,6000	68,9000	71,9500	67,0000	
		Médiane	70,5000	70,0000	68,0000	71,0000	68,0000	
		Mode	58,00 <sup>a</sup>	62,00 <sup>a</sup>	59,00 <sup>a</sup>	70,00 <sup>a</sup>	60,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	18,97887	22,05352	10,33084	13,20078	14,43680	
		Centiles	25	58,0000	61,2500	60,7500	61,0000	59,2500
			50	70,5000	70,0000	68,0000	71,0000	68,0000
75	85,2500		85,2500	77,7500	79,2500	76,0000		
SEVO	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	81,4000	78,9000	70,2500	75,4500	74,2000	
		Médiane	77,5000	75,0000	72,0000	75,0000	76,5000	
		Mode	70,00 <sup>a</sup>	69,00	75,00	75,00 <sup>a</sup>	44,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	13,46887	16,16982	13,46291	18,43759	16,64363	

Centiles	25	70,5000	66,7500	62,5000	59,7500	60,5000
	50	77,5000	75,0000	72,0000	75,0000	76,5000
	75	93,2500	89,0000	76,5000	86,5000	86,2500

Il existe de multiples modes

(suite 1)

Groupe			50min	60 min	70 min	80 min	90min	
HALOTH	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	70,2000	75,4000	70,1000	70,6500	71,0500	
		Médiane	69,5000	71,0000	65,5000	67,5000	69,0000	
		Mode	70,00	63,00	62,00 <sup>a</sup>	62,00 <sup>a</sup>	59,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	12,72627	25,10693	14,56347	13,00718	11,78525	
		Centiles	25	60,2500	62,2500	62,0000	62,2500	60,2500
			50	69,5000	71,0000	65,5000	67,5000	69,0000
			75	80,5000	80,0000	79,0000	79,5000	79,7500
SEVO	N	Valide	20	20	20	20	20	
		Moyenne	74,0500	75,9000	75,0500	73,8500	75,3500	
		Médiane	74,5000	75,0000	79,0000	75,5000	74,0000	
		Mode	61,00	77,00	50,00 <sup>a</sup>	79,00	62,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	16,59891	17,99678	16,00814	14,33536	15,09714	
		Centiles	25	61,0000	62,0000	64,0000	65,0000	63,0000
50	74,5000		75,0000	79,0000	75,5000	74,0000		

	75	81,2500	95,2500	86,0000	82,7500	88,0000
--	----	---------	---------	---------	---------	---------

a. Il existe de multiples modes

(suite 2)

Groupe			100 min	110 min	120min	
HALOTH	N	Valide	20	20	20	
		Moyenne	72,4000	70,8500	70,7500	
		Médiane	70,0000	70,0000	68,5000	
		Mode	70,00	70,00 <sup>a</sup>	60,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	10,40951	10,90763	9,06628	
		Centiles	25	66,2500	63,2500	63,5000
			50	70,0000	70,0000	68,5000
			75	81,0000	71,7500	77,7500
SEVO	N	Valide	20	20	20	
		Moyenne	75,3500	74,3500	70,0000	
		Médiane	76,5000	79,0000	71,0000	
		Mode	60,00 <sup>a</sup>	80,00 <sup>a</sup>	71,00 <sup>a</sup>	
		Ecart-type	14,53589	15,34609	16,96746	
		Centiles	25	62,0000	60,5000	54,7500
			50	76,5000	79,0000	71,0000
			75	86,0000	86,7500	87,2500

a. Il existe de multiples modes

**6.3.2.4.2. Résultats du test de Fisher pour les variations des tensions artérielles diastoliques dans les deux groupes :**

**Tableau 6.24 - Résultats donnés par le logiciel SPSS version 17 du Test de FISHER pour les variations à chaque 10 mn (pendant 2H) de la TAD par rapport à la valeur initial à l'instant  $t = 0$  mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe de l'halothane et dans le groupe du sévoflurane**

GRP		P10	P20	P30	P40	P50	P60
HALOTH	Moyenne	,8500	-3,8500	-,8000	-5,7500	-2,5500	2,6500
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	25,63155	21,53889	19,74202	21,42766	16,95342	31,70468
SEVO	Moyenne	-2,5000	-11,1500	-5,9500	-7,2000	-7,3500	-5,5000
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	13,33969	11,82448	17,03085	12,78404	15,63490	17,40387
Total	Moyenne	-,8250	-7,5000	-3,3750	-6,4750	-4,9500	-1,4250
	N	40	40	40	40	40	40
	Ecart-type	20,23945	17,54408	18,38434	17,43116	16,27953	25,57933

GRP		P70	P80	P90	P100	P110	P120
HALOTH	Moyenne	-2,6500	-2,1000	-1,7000	-,3500	-1,9000	-2,0000
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	19,89519	19,14735	20,04495	20,05853	19,78011	18,71954
SEVO	Moyenne	-6,3500	-7,5500	-6,0500	-6,0500	-7,0500	-11,4000
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	16,86565	16,11301	14,44217	16,19446	15,63220	18,48015
Total	Moyenne	-4,5000	-4,8250	-3,8750	-3,2000	-4,4750	-6,7000

N	40	40	40	40	40	40
Ecart-type	18,30090	17,68367	17,38432	18,22396	17,78935	18,96718

			Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés
P10 * GRP	Inter-groupes	Combiné	112,225	1	112,225
		Intra-classe	15863,550	38	417,462
		Total	15975,775	39	
P20 * GRP	Inter-groupes	Combiné	532,900	1	532,900
		Intra-classe	11471,100	38	301,871
		Total	12004,000	39	
P30 * GRP	Inter-groupes	Combiné	265,225	1	265,225
		Intra-classe	12916,150	38	339,899
		Total	13181,375	39	
P40 * GRP	Inter-groupes	Combiné	21,025	1	21,025
		Intra-classe	11828,950	38	311,288
		Total	11849,975	39	
P50 * GRP	Inter-groupes	Combiné	230,400	1	230,400
		Intra-classe	10105,500	38	265,934
		Total	10335,900	39	
P60 * GRP	Inter-groupes	Combiné	664,225	1	664,225

		Intra-classe	24853,550	38	654,041
		Total	25517,775	39	
P70 * GRP	Inter-groupes	Combiné	136,900	1	136,900
		Intra-classe	12925,100	38	340,134
		Total	13062,000	39	
P80 * GRP	Inter-groupes	Combiné	297,025	1	297,025
		Intra-classe	11898,750	38	313,125
		Total	12195,775	39	
P90 * GRP	Inter-groupes	Combiné	189,225	1	189,225
		Intra-classe	11597,150	38	305,188
		Total	11786,375	39	
P100 * GRP	Inter-groupes	Combiné	324,900	1	324,900
		Intra-classe	12627,500	38	332,303
		Total	12952,400	39	
P110 * GRP	Inter-groupes	Combiné	265,225	1	265,225
		Intra-classe	12076,750	38	317,809
		Total	12341,975	39	
P120 * GRP	Inter-groupes	Combiné	883,600	1	883,600
		Intra-classe	13146,800	38	345,968
		Total	14030,400	39	

P : degrés de signification

Tableau ANOVA

			F	Signification(P)
P10 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,269	,607
P20 * GRP	Inter-groupes	Combiné	1,765	,192
P30 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,780	,383
P40 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,068	,796
P50 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,866	,358
P60 * GRP	Inter-groupes	Combiné	1,016	,320
P70 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,402	,530
P80 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,949	,336
P90 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,620	,436
P100 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,978	,329
P110 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,835	,367

### 6.3.3. Fréquence cardiaque :

#### 6.3.3.1. Les Fréquences cardiaques du groupe de l'halothane :

##### 6.3.3.1.1. Valeurs des Fréquences cardiaques:

Tableau 6.25- Valeurs de la fréquence cardiaque (FC) dans le groupe de l'halothane pour les vingt patients de H1 à H20, notées à chaque 10 mn depuis l'instant  $t_1 = 0$  mn (installation des patients sur la table d'opération) jusqu'à l'instant  $t_2 = t_1 + 2h$  (2h après l'installation des patients sur la table d'opération). Chaque ligne du tableau représente les valeurs d'un seul patient pendant 2h.

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs de la fréquence cardiaque Chez les 20 patients sous halothane (H1 à H20)	H1	94	87	85	77	79	77	75	75	74	76	80	71	76
	H2	77	80	86	81	71	67	81	67	67	70	83	69	63
	H3	106	98	107	111	104	98	94	98	90	85	91	83	98
	H4	107	102	102	104	121	108	111	114	88	98	94	120	106
	H5	96	123	97	94	76	75	73	76	73	72	76	77	74
	H6	113	69	67	72	86	65	67	67	67	61	59	67	65
	H7	52	79	78	72	61	67	63	67	68	78	72	63	67
	H8	104	95	63	77	83	91	77	73	94	96	96	107	114
	H9	88	98	94	78	89	83	93	82	79	98	100	86	91
	H10	90	78	75	79	100	66	79	84	70	68	78	91	113
	H11	58	50	62	52	51	59	49	62	70	65	67	67	63
	H12	90	68	63	64	61	69	70	64	89	95	78	69	63
	H13	78	128	69	87	90	73	91	66	63	76	75	67	62
	H14	97	92	65	66	60	69	65	63	61	60	65	91	104
	H15	70	87	81	68	75	73	69	68	71	70	70	69	70
	H16	92	71	68	74	123	60	58	61	57	56	59	60	81
	H17	77	53	50	62	55	54	54	54	52	54	56	55	55
	H18	78	86	79	70	81	74	71	69	69	71	82	90	76
	H19	97	74	69	86	83	79	81	79	75	91	98	96	113
	H20	87	76	73	94	101	94	88	90	95	107	96	104	93
Moyennes des FC des 20 patients à chaque 10mn	88	85	77	78	83	75	75	74	74	77	79	80	82	



6.3.3.1.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de fréquence cardiaque à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :

Tableau 6.26-Valeurs des variations de la fréquence cardiaque (FC)à chaque 10 mn (pendant 2H) par rapport à la valeur initial à l'instant : t1 =0 mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe de l'halothane

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Variations de la fréquence cardiaque des 20 patients sous halothane (H1 à H20)	H1	0	-7	-9	-17	-15	-17	-19	-19	-20	-18	-14	-23	-18
	H2	0	3	9	4	-6	-10	4	-10	-10	-7	6	-8	-14
	H3	0	-8	1	5	-2	-8	-12	-8	-16	-21	-15	-23	-8
	H4	0	-5	-5	-3	14	1	4	7	-19	-9	-13	13	-1
	H5	0	27	1	-2	-20	-21	-23	-20	-23	-24	-20	-19	-22
	H6	0	-44	-46	-41	-27	-48	-46	-46	-46	-52	-54	-46	-48
	H7	0	27	26	20	9	15	11	15	16	26	20	11	15
	H8	0	-9	-41	-27	-104	-13	-27	-31	-10	-8	-8	3	10
	H9	0	10	6	-10	1	-5	5	-6	-9	10	12	-2	3
	H10	0	-12	-15	-11	10	-24	-11	-6	-20	-22	-12	1	23
	H11	0	-8	4	-6	-7	1	-9	4	12	7	9	9	5
	H12	0	-22	-27	-26	-29	-21	-20	-26	-1	5	-12	-21	-27
	H13	0	50	-9	9	12	-5	13	-12	-15	-2	-3	-11	-16
	H14	0	-5	-32	-31	-37	-28	-32	-34	-36	-37	-32	-6	7
	H15	0	17	11	-2	5	3	-1	-2	1	0	0	-1	0
	H16	0	-21	-24	-18	31	-32	-34	-31	-35	-36	-33	-32	-11
	H17	0	-24	-27	-15	-22	-23	-23	-23	-25	-23	-21	-22	-22
	H18	0	8	1	-8	3	-4	-7	-9	-9	-7	4	12	-2
	H19	0	-23	-28	-11	-14	-18	-16	-18	-22	-6	-19	-1	16
	H20	0	-11	-14	7	14	7	1	3	8	20	9	17	6
Moyennes des variations de FC des 20 patients à chaque 10mn		0	-3	-11	-9	-9	-13	-12	-14	-14	-10	-10	-7	-5

6.3.3.2. Les Fréquences cardiaques du groupe du sévoflurane :

6.3.3.2.1. Valeurs des Fréquences cardiaques :

Tableau 6.27- Valeurs de la fréquence cardiaque (FC) dans le groupe du sévoflurane pour les vingt patients de S1 à S20, notées à chaque 10 mn depuis l'instant t1 =0 mn (installation des patients sur la table d'opération) jusqu'à l'instant t2 = t1+2h (2h après l'installation des patients sur la table d'opération). Chaque ligne du tableau représente les valeurs d'un seul patient pendant 2h

		Temps en minutes (mn)												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Valeurs de la fréquence cardiaque Chez les 20 patients (S1 à S20) qui, dans cette étude ont été anesthésiés par le sévoflurane	S1	90	82	79	82	86	91	97	103	110	108	108	102	97
	S2	92	91	85	80	72	88	90	91	77	84	87	83	92
	S3	96	94	90	90	92	95	98	86	91	93	92	102	101
	S4	100	67	57	71	73	72	99	103	97	103	103	100	99
	S5	80	75	71	66	62	62	59	56	61	69	71	75	73
	S6	102	107	106	102	93	86	86	86	86	84	97	93	89
	S7	95	105	75	85	77	80	69	74	65	65	87	68	65
	S8	81	76	83	90	85	97	96	93	99	89	84	101	96
	S9	73	86	82	67	66	68	65	68	66	65	63	83	74
	S10	91	88	80	72	87	87	95	90	96	81	81	88	75
	S11	85	85	83	83	75	79	81	91	91	59	81	81	70
	S12	63	59	69	52	53	47	53	54	53	51	49	50	49
	S13	103	100	95	99	81	73	80	78	81	79	81	92	83
	S14	92	92	81	75	112	73	69	101	103	101	103	102	99
	S15	105	84	78	78	70	67	78	80	73	72	76	76	78
	S16	86	113	74	71	78	68	70	74	75	76	80	76	80
	S17	89	98	85	86	78	86	86	93	105	99	100	95	89
	S18	85	72	74	74	73	76	78	96	84	84	85	86	85
	S19	79	63	60	58	58	57	57	64	61	62	57	59	57
	S20	67	62	54	77	75	65	63	69	56	58	59	59	57
Moyennes des FC des 20 patients à chaque 10 mn		88	85	78	78	77	76	78	83	82	79	82	84	80

**6.3.3.2.2. Résultats du calcul des différences entre la valeur de Fréquence cardiaque à chaque dix minute par rapport à celle de l'instant initial :**

**Tableau 6.28- Valeurs des variations de la fréquence cardiaque (FC) en BPM à chaque 10 mn (pendant 2H) par rapport à la valeur initial à l'instant : t1 =0 mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe du sévoflurane**

		Temps en minutes												
		0 mn	10 mn	20 mn	30 mn	40 mn	50 mn	60 mn	70 mn	80 mn	90 mn	100 mn	110 mn	120 mn
Variations de la fréquence cardiaque Chez les 20 patients sous sévoflurane (S1 à S20)	S1	0	-8	-11	-8	-4	1	7	13	20	18	18	12	7
	S2	0	-1	-7	-12	-20	-4	-2	-1	-15	-8	-5	-9	0
	S3	0	-2	-6	-6	-4	-1	2	-10	-5	-3	-4	6	5
	S4	0	-33	-43	-29	-27	-28	-1	3	-3	3	3	0	-1
	S5	0	-5	-9	-14	-18	-18	-21	-24	-19	-11	-9	-5	-7
	S6	0	5	4	0	-9	-16	-16	-16	-16	-18	-5	-9	-13
	S7	0	10	-20	-10	-18	-15	-26	-21	-30	-30	-8	-27	-30
	S8	0	-5	2	9	4	16	15	12	18	8	3	20	15
	S9	0	13	9	-6	-7	-5	-8	-5	-7	-8	-10	10	1
	S10	0	-3	-11	-19	-4	-4	4	-1	5	-10	-10	-3	-16
	S11	0	0	-2	-2	-10	-6	-4	6	6	-26	-4	-4	-15
	S12	0	-4	6	-11	-10	-16	-10	-9	-10	-12	-14	-13	-14
	S13	0	-3	-8	-4	-22	-30	-23	-25	-22	-24	-22	-11	-20
	S14	0	0	-11	-17	20	-19	-23	9	11	9	11	10	7
	S15	0	-21	-27	-27	-35	-38	-27	-25	-32	-33	-29	-29	-27
	S16	0	27	-12	-15	-8	-18	-16	-12	-11	-10	-6	-10	-6
	S17	0	9	-4	-3	-11	-3	-3	4	16	10	11	6	0
	S18	0	-13	-11	-11	-12	-9	-7	11	-1	-1	0	1	0
	S19	0	-16	-19	-21	-21	-22	-22	-15	-18	-17	-22	-20	-22
	S20	0	-5	-13	10	8	-2	-4	2	-11	-9	-8	-8	-10
Moyennes des variations de FC des 20 patients à chaque 10 mn		0	-3	-10	-10	-10	-12	-9	-5	-6	-9	-6	-4	-7

6.3.3.3. Courbes et histogrammes des Fréquences cardiaques de l'halothane et du sévoflurane:

6.3.3.3.1. Courbes des valeurs des Fréquences cardiaques :

Tableau 6.29- Comparatif des moyennes des FC dans les 2 groupes

Temps en minutes	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Moyennes de la FC des 20 patients sous halothane	88	85	77	78	83	75	75	74	74	77	79	80	82
Moyennes de la FC des 20 patients sous sévoflurane	88	85	78	78	77	76	78	83	82	79	82	84	80

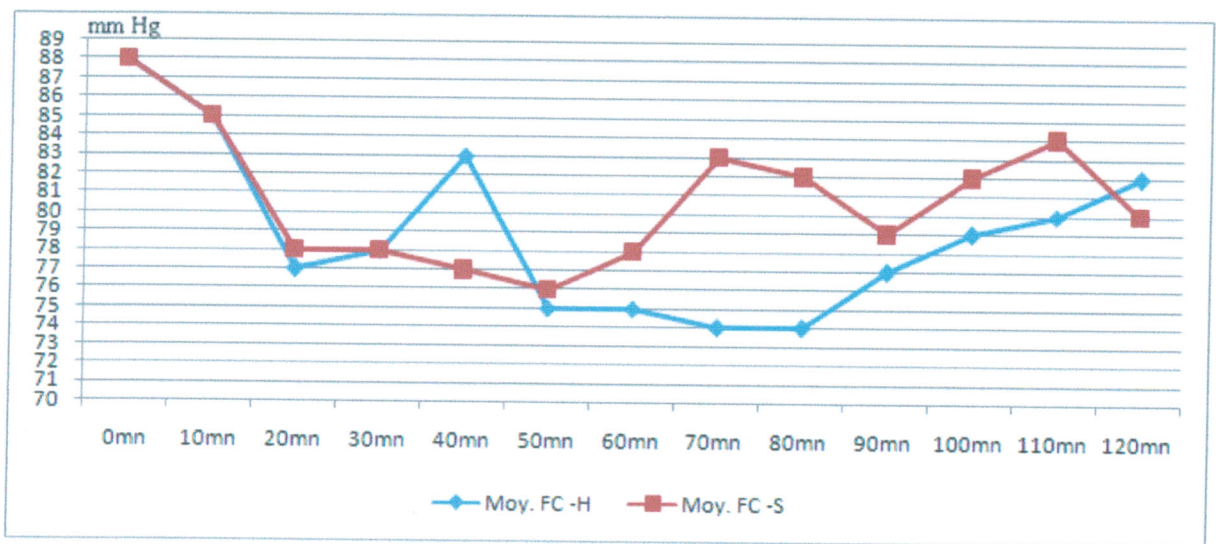


Figure 6.23 - Graphique de la moyenne à chaque dix minutes des FC chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.

Entre 0 et 10 min, les moyennes de FC sont superposées. Après 10 min, la moyenne de l'halothane présente des valeurs globalement moins élevées que celle du sévoflurane. Les moyennes des deux anesthésiques connaissent plusieurs fluctuations lors de l'entretien de l'anesthésie.

6.3.3.3.2. Courbes des différences de Fréquences cardiaques :

Tableau 6.30 - comparatif des moyennes des variations de FC dans les 2 groupes

Temps en minutes	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Moyennes des variations de la FC des 20 patients sous halothane (Moy.var.FC-H)	0	-3	-11	-9	-9	-13	-12	-14	-14	-10	-10	-7	-5
Moyennes des variations de la FC des 20 patients sous sévoflurane (Moy.var.FC-S)	0	-3	-10	-10	-10	-12	-9	-5	-6	-9	-6	-4	-7

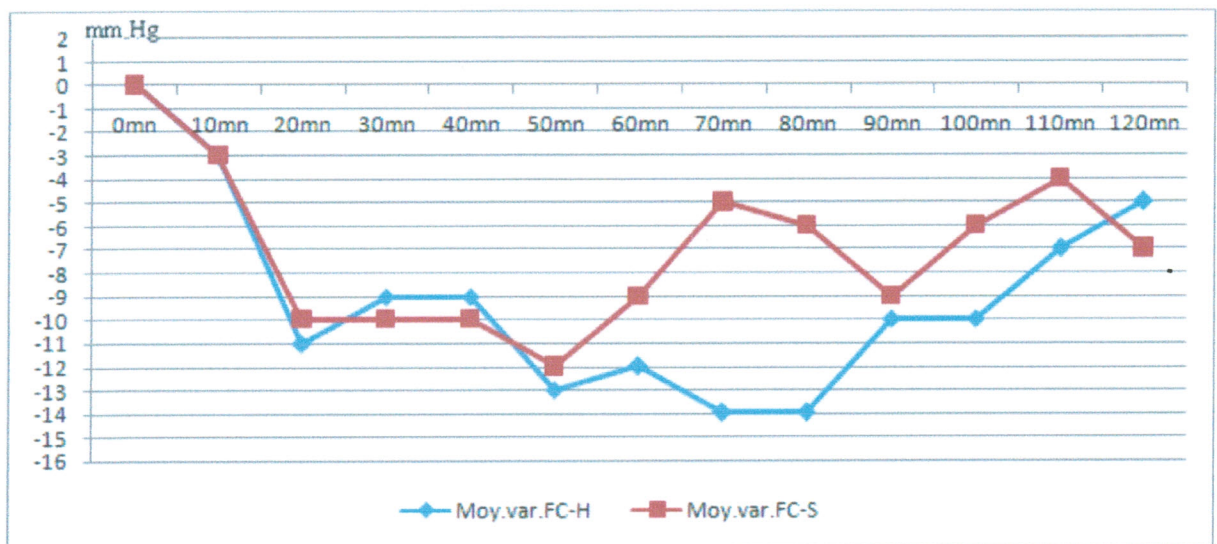


Figure 6.24- Graphique de la moyenne à chaque dix minutes des variations de FC chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.

De 0 min à 20 mn correspondant à l'induction, Les variations de FC de l'halothane et celles du sévoflurane ont à peu près les mêmes valeurs, et vont toutes les deux dans le sens de la diminution. De 20 mn à 50 mn, les valeurs restent à peu près constantes pour le sévoflurane, contrairement à celles de l'halothane. De 50 mn à 120 mn, pendant l'entretien, les valeurs évoluent différemment et sont clairement plus importantes pour l'halothane.

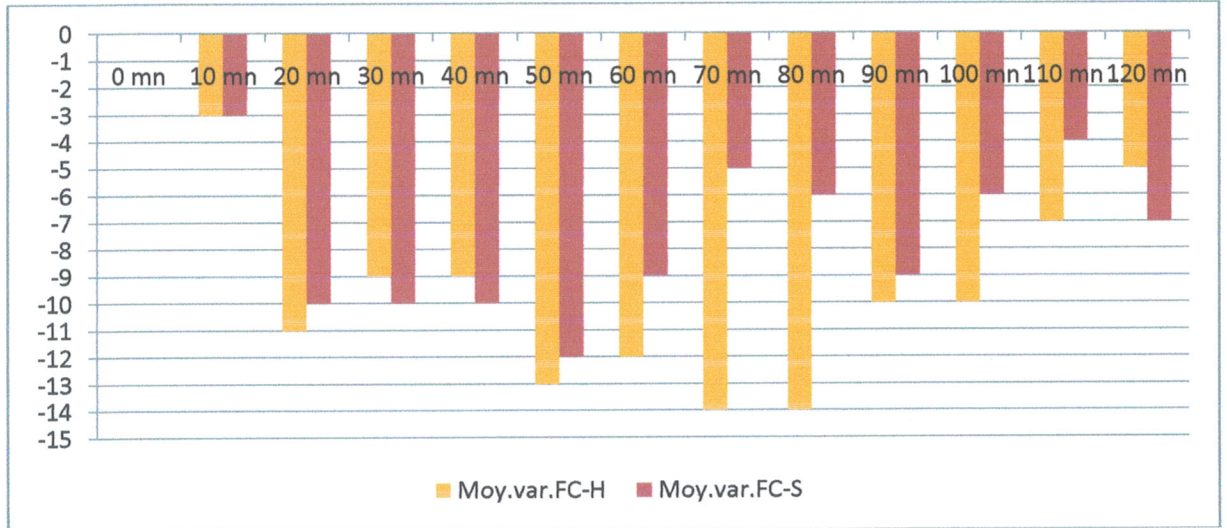


Figure 6 .25 - Histogramme de la moyenne à chaque dix minutes des variations de FC chez les 20 patients exposés à l'halothane superposé avec celui du sévoflurane.

Les deux médicaments ont pour effet de diminuer les moyennes des variations des fréquences cardiaques. De 10 mn à 50 mn, les deux médicaments semblent avoir à peu près le même effet sur les moyennes des variations des fréquences cardiaques. De 60 min à 120 min, l'halothane fait baisser la FC plus que le sévoflurane.

**6.3.3.4. Résultats du traitement statistiques des fréquences cardiaques de l'halothane et du sévoflurane :**

Voici les résultats du traitement statistique de la fréquence cardiaque (FC) par le logiciel SPSS version 17:

**6.3.3.4. Résultats statistiques descriptifs des valeurs de Fréquences cardiaques dans les deux groupes :**

**Tableau 6.31- Descriptif des valeurs des fréquences cardiaques (FC) dans les deux groupes de médicaments à chaque 10min.**

Groupe			0min	10	20	30	40
HALOTH	N	Valide	20	20	20	20	20
		Moyenne	87,5500	84,7000	76,6500	78,4000	82,5000

		Médiane	90,0000	83,0000	74,0000	77,0000	82,0000
		Mode	77,00 <sup>a</sup>	87,00 <sup>a</sup>	63,00 <sup>a</sup>	72,00 <sup>a</sup>	61,00 <sup>a</sup>
		Ecart-type	15,91251	19,70600	14,86173	14,42731	20,22115
	Centiles	25	77,2500	71,7500	65,5000	68,5000	63,5000
		50	90,0000	83,0000	74,0000	77,0000	82,0000
		75	97,0000	97,2500	85,7500	86,7500	97,5000
SEVO	N	Valide	20	20	20	20	20
		Moyenne	87,7000	84,9500	78,0500	77,9000	77,3000
		Médiane	89,5000	85,5000	79,5000	77,5000	76,0000
		Mode	85,00 <sup>a</sup>	59,00 <sup>a</sup>	74,00 <sup>a</sup>	71,00 <sup>a</sup>	73,00 <sup>a</sup>
		Ecart-type	11,51246	15,57824	12,36921	12,48957	13,30651
	Centiles	25	80,2500	72,7500	71,7500	71,0000	70,5000
		50	89,5000	85,5000	79,5000	77,5000	76,0000
		75	95,7500	97,0000	84,5000	85,7500	85,7500

a. Il existe de multiples modes

( suite 1)

Groupe			50min	60	70	80	90min
HALOTH	N	Valide	20	20	20	20	20
		Moyenne	75,0500	75,4500	73,9500	73,6000	77,3500
		Médiane	73,0000	74,0000	68,5000	70,5000	74,0000
		Mode	67,00 <sup>a</sup>	81,00	67,00	67,00 <sup>a</sup>	70,00 <sup>a</sup>
		Ecart-type	13,82399	15,02445	14,20332	12,14994	15,60457

	Centiles	25	66,2500	65,5000	64,5000	67,0000	65,7500
		50	73,0000	74,0000	68,5000	70,5000	74,0000
		75	82,0000	86,2500	81,2500	85,7500	94,0000
SEVO	N	Valide	20	20	20	20	20
		Moyenne	75,8500	78,4500	82,5000	81,5000	79,1000
		Médiane	74,5000	79,0000	86,0000	82,5000	80,0000
		Mode	68,00 <sup>a</sup>	69,00 <sup>a</sup>	74,00 <sup>a</sup>	61,00 <sup>a</sup>	84,00
		Ecart-type	13,13603	14,76652	14,92261	17,38269	16,44736
	Centiles	25	67,2500	66,0000	70,2500	65,2500	65,0000
		50	74,5000	79,0000	86,0000	82,5000	80,0000
		75	86,7500	93,7500	93,0000	96,7500	92,0000

a. Il existe de multiples modes

(suite 2)

Groupe			100min	110	120
HALOTH	N	Valide	20	20	20
		Moyenne	78,7500	80,1000	82,3500
		Médiane	78,0000	74,0000	76,0000
		Mode	59,00 <sup>a</sup>	67,00 <sup>a</sup>	63,00
		Ecart-type	13,76447	17,50459	19,82629
	Centiles	25	67,7500	67,0000	63,5000
		50	78,0000	74,0000	76,0000
		75	93,2500	91,0000	102,5000



SEVO	N	Valide	20	20	20
		Moyenne	82,2000	83,5500	80,4000
		Médiane	82,5000	84,5000	81,5000
		Mode	81,00	102,00	57,00 <sup>a</sup>
		Ecart-type	16,28238	15,69604	15,39446
	Centiles	25	72,2500	75,2500	70,7500
		50	82,5000	84,5000	81,5000
		75	95,7500	98,7500	95,0000

a. Il existe de multiples modes

**6.3.3.4.2. Résultats du test de Fisher pour les variations des fréquences cardiaques dans les deux groupes :**

Tableau 6.32- Résultats donnés par le logiciel SPSS version 17 du Test de FISHER pour les variations à chaque 10 mn (pendant 2H) de la FC par rapport à la valeur initial à l'instant t=0 mn (installation des patients sur la table d'opération) dans le groupe de l'halothane et dans le groupe du sévoflurane

GRP		10 min	20	30	40	50	60
HALOTH	Moyenne	-2,8500	-10,9000	-9,1500	-9,2000	-12,5000	-12,1000
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	21,51688	18,92339	14,93944	28,25560	14,99298	16,08497
SEVO	Moyenne	-2,7500	-9,6500	-9,8000	-10,4000	-11,8500	-9,2500
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	12,74394	11,83338	10,24233	12,46215	12,55420	12,01260
Total	Moyenne	-2,8000	-10,2750	-9,4750	-9,8000	-12,1750	-10,6750

N	40	40	40	40	40	40
Ecart-type	17,45500	15,59090	12,64706	21,56350	13,65300	14,08652

GRP		70	80	90	100	110	120
HALOTH	Moyenne	-13,6000	-13,9500	-10,2000	-9,8000	-7,4500	-5,2000
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	15,47290	15,98182	19,43302	17,79888	16,88187	17,25231
SEVO	Moyenne	-5,2000	-6,2000	-8,6000	-5,5000	-4,1500	-7,3000
	N	20	20	20	20	20	20
	Ecart-type	12,85383	15,20595	13,83512	11,49599	12,79093	12,20052
Total	Moyenne	-9,4000	-10,0750	-9,4000	-7,6500	-5,8000	-6,2500
	N	40	40	40	40	40	40
	Ecart-type	14,67040	15,88966	16,66995	14,94872	14,87762	14,78695

Tableau ANOVA

			Somme des carrés	df	Moyenne des carrés
P10 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,100	1	,100
		Intra-classe	11882,300	38	312,692
		Total	11882,400	39	
P20 * GRP	Inter-groupes	Combiné	15,625	1	15,625
		Intra-classe	9464,350	38	249,062
		Total	9479,975	39	
P30 * GRP	Inter-groupes	Combiné	4,225	1	4,225
		Intra-classe	6233,750	38	164,046
		Total	6237,975	39	
P40 * GRP	Inter-groupes	Combiné	14,400	1	14,400
		Intra-classe	18120,000	38	476,842
		Total	18134,400	39	
P50 * GRP	Inter-groupes	Combiné	4,225	1	4,225
		Intra-classe	7265,550	38	191,199
		Total	7269,775	39	
P60 * GRP	Inter-groupes	Combiné	81,225	1	81,225
		Intra-classe	7657,550	38	201,514

		Total	7738,775	39	
P70 * GRP	Inter-groupes	Combiné	705,600	1	705,600
		Intra-classe	7688,000	38	202,316
		Total	8393,600	39	
P80 * GRP	Inter-groupes	Combiné	600,625	1	600,625
		Intra-classe	9246,150	38	243,320
		Total	9846,775	39	
P90 * GRP	Inter-groupes	Combiné	25,600	1	25,600
		Intra-classe	10812,000	38	284,526
		Total	10837,600	39	
P100 * GRP	Inter-groupes	Combiné	184,900	1	184,900
		Intra-classe	8530,200	38	224,479
		Total	8715,100	39	
P110 * GRP	Inter-groupes	Combiné	108,900	1	108,900
		Intra-classe	8523,500	38	224,303
		Total	8632,400	39	
P120 * GRP	Inter-groupes	Combiné	44,100	1	44,100
		Intra-classe	8483,400	38	223,247
		Total	8527,500	39	

Tableau ANOVA (suite)

			F	Signification (P)
P10 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,000	,986
P20 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,063	,804
P30 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,026	,873
P40 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,030	,863
P50 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,022	,883
P60 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,403	,529
P70 * GRP	Inter-groupes	Combiné	3,488	,070

P80 * GRP	Inter-groupes	Combiné	2,468	,124
P90 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,090	,766
P100 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,824	,370
P110 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,486	,490
P120 * GRP	Inter-groupes	Combiné	,198	,659

# Discussion

## Discussion

### 7. Discussion des transaminases

#### 7.1.1. Discussion des courbes et histogrammes des variations pré et postopératoires des transaminases :

##### A. ASAT :

Le taux des ASAT sanguins préopératoires dans le groupe de l'halothane pour les 20 patients était normal (<40UI). Alors que le taux postopératoire, a connu globalement plusieurs fluctuations avec la moitié des patients (50%) qui avaient des taux > 40UI (maximum 4 fois la limite supérieure de la normale) contre 10% seulement pour le sévoflurane, (maximum 2 fois la limite supérieure de la normale).

##### B. ALAT :

Les taux des ALAT sanguins préopératoires étaient normaux avant l'opération pour les deux halogénés. Le taux d'ALAT postopératoire, est resté normal dans 60% des cas pour l'halothane, et 80% pour le sévoflurane. Ce qui correspond à 40% des patients ayant des taux d'ALAT postopératoire > 40UI pour l'halothane pouvant atteindre 6 fois la limite supérieure de la normale (pour un seul malade) et 20% pour le sévoflurane.

Les 80% des cas sous halothane ont présenté un rapport d'ASAT post / préopératoire >1 (dont 40% seulement correspondent à des taux d'ALAT postopératoires supérieurs à 40 UI), contre 50% pour le sévoflurane (dont 20% seulement correspondent à des taux d'ALAT postopératoires supérieurs à 40 UI).

Les augmentations postopératoires plus marquées pour l'halothane par rapport au sévoflurane révèlent une cytolysse hépatique plus élevée pour l'halothane, ce qui rejoint la

théorie. Mais il faut confirmer par un test statistique que la différence observé entre les deux médicaments est significative.

**Remarques :** Une augmentation anormale des ALAT et ASAT dans une étude Japonaise (42) qui compare l'halothane et le sévoflurane sur l'effectif des perturbations des transaminases chez les femmes ayant une mastectomie pour cancer avait les résultats suivants : Une augmentation anormale des ALAT et ASAT, qui a été défini comme supérieur à 50 UI, était présent en post-opératoire chez (1,7%) des patients dans le groupe sévoflurane et dans (18,5%) dans le groupe halothane (42). Dans l'étude Japonaise, les niveaux accrus de transaminases sériques après sévoflurane a varié de 50 à 65 UI, alors que ceux halothane après variait de 50 à 1000 UI, à l'exception d'une valeur supérieure à 5000 UI chez un patient exposé à l'halothane (42). On a considéré ALAT et d'ASAT perturbés par rapport à des taux supérieurs à 40UI dans notre étude, contre 50UI pour l'étude Japonaise(42).

Une étude Française faite à Marseille, montre une élévation isolée des ASAT et ALAT touchant 12% des patients anesthésiés sous halothane.(43) L'hépto-toxicité de l'halothane est proportionnelle d'une part à son degré de métabolisme qui est égal à 20% contre 3% pour le sévoflurane et d'autre part au risque d'immunisation (risque absent avec le sévoflurane). Actuellement, parmi les principaux médicaments responsables d'hépatites fulminantes ou subfulminantes l'halothane est incriminé en deuxième lieu après le paracétamol (45BENICHOUC)

### 7.1.2. Discussion du traitement statistique des transaminases :

#### A. ASAT :

Les résultats de l'étude cohorte (voir chapitre des résultats) montrent qu'on a : ASAT > 40UI chez 50% des patients sous Halothane et ASAT > 40UI chez seulement 10% des patients sous sévoflurane.

Le Test du Khi-deux effectué par le logiciel SPSS version 19 (avec l'aide d'un assistant en épidémiologie au CHU de Tlemcen) dont les résultats sont dans le a permit de faire les constatations suivantes :

- La valeur du Khi-deux (7,619) est supérieure à 3,84 dont la précision est ( $p=0,006$ ). Ce qui signifie qu'il y'a une différence significative de perturbation des ASAT entre le groupe de l'halothane et le groupe du sévoflurane.
- La valeur du Risque relatif est ( $RR =0,556$ ) donc  $<1$  ce qui signifie que le sévoflurane est protecteur contre la perturbation des ASAT.

L'intervalle de confiance du RR [0.350 ,0882] est strictement inférieur à 1, C'est-à-dire n'incluse pas le 1. Ce qui signifie aussi que la différence est significative dans la perturbation des ASAT entre le groupe de l'halothane (50%) et le groupe du sévoflurane (10%) et confirme donc la conclusion faite à partir de la valeur du Khi-deux

#### **B. ALAT :**

Les résultats de l'étude cohorte montrent qu'on a : ALAT > 40UI chez 40% des patients sous Halothane et ALAT > 40UI chez 20% des patients sous sévoflurane. La valeur du Khi-deux (1,905) est inférieure à 3,84 .Ce qui signifie qu'il n y'a pas de différence significative dans la perturbation des ALAT entre le groupe de l'halothane et le groupe du sévoflurane.

**NB :** Quand on a une valeur du Khi-deux inférieure à 3,84 (comme dans ce cas selon les résultats du traitement informatique comparatif des effectifs des alanine aminotransférase perturbés (ALAT > 40UI) dans le groupes de l'halothane et celui du sévoflurane : la précision du Khi-deux , le risque relatif et l'intervalle de confiance du risque relatif ne sont plus exploitables. C'est pour cela qu'on n'a pas citer leurs valeurs dans le chapitre des résultats.

Il semble que le sévoflurane est moins susceptible de provoquer un dysfonctionnement du foie lié à l'anesthésie que l'halothane. (42)

**Remarque :** Dans l'étude Japonaise, ( $P <0,001$ ) degrés de signification inférieur à 0,05 confirme que les différences sont significatifs comme dans notre étude.



Bien que pour les ALAT, on n'a pas trouvé une différence significative entre les deux anesthésiques, on note que l'augmentation des ALAT parfois supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale (retrouvée dans notre étude) fait partie de la définition de l'hépatite cytolitique.(44 : ANTHONY PP)

## **7.2. Discussion des paramètres hémodynamiques**

### **7.2.1. Tension artérielle systolique :**

#### **7.2.1.1. Discussion des courbes et histogrammes de la tension artérielle systolique :**

La moyenne des TAS des patients exposés à l'halothane est globalement juste en dessous de la moyenne des TAS des patients exposés au sévoflurane, du fait de l'effet dépressur myocardique de l'halothane alors que le sévoflurane a un effet vasodilatateur.

A t= 10minutes : On note une chute remarquable des chiffres tensionnels systoliques, ceci est expliqué par l'effet vasodilatateur des drogues anesthésiques intraveineuses à l'induction. A l'entretien, On note une fluctuation des chiffres tensionnels plus importantes avec l'halothane qu'avec le sévoflurane,

#### **7.2.1.2. Discussion de l'analyse statistique des tensions artérielles systoliques :**

Les résultats du test de Fisher montrent une différence non significative entre l'halothane et le sévoflurane pour la TA systolique car les P : degrés de significationsont tous supérieurs à 0,05 ( voir tableau d'ANOVA des TAS dans le chapitre des résultats.

### **7.2.2. Tension artérielle diastolique :**

#### **7.2.2.1. Discussion des courbes et histogrammes des tensions artérielles diastoliques :**

Globalement, la moyenne des tensions artérielles diastoliques de l'halothane est juste en dessous de la moyenne des TAD des patients exposés au sévoflurane (comme la TAS). Ceci confirme ce qu'on a dit dans la discussion des TAS: effet déprimeur myocardique de l'halothane alors que le sévoflurane a un effet vasodilatateur (40).

La TAD dans le groupe de l'halothane connaît plusieurs fluctuations avec une valeur minimale correspondant aux effets hypotenseurs suite à l'induction de l'anesthésie, de même pour le sévoflurane: le sévoflurane diminue la pression artérielle avec une intensité concentration-dépendante (41).

-Les variations des TAD du sévoflurane sont minimales car la baisse de la contractilité est minimale (41), contrairement à l'halothane qui est fortement déprimeur (41) et présente des fluctuations assez marquées.

Les variations des TAD de l'halothane sont plus importantes que celles des TAS, car la TAD représente l'impacte directe sur le cœur ce qui confirme que l'halothane a des effets directs sur le myocarde : effet inotrope négatif et non une vasodilatation (41), Cependant on observe l'inverse avec le sévoflurane (fluctuations de la TAD < TAS) du fait de son action vasodilatatrice.

Une étude faite au CHU Dupuytren (France) correspondant aux modifications hémodynamiques liée aux différents halogénés pendant l'entretien anesthésique a montré une stabilisation des chiffres tensionnels du sévoflurane (avec une baisse modérée) par rapport à l'halothane (40 Dupuytren).

-On retient que l'halothane a un effet déprimeur myocardique : effet inotrope négatif et non une vasodilatation (41), alors que le sévoflurane a un effet vasodilatateur (40) et des effets sur les performances myocardiques: légère diminution des performances systoliques et diastolique compensée par la baisse de la post charge ventriculaire G (41).

### **7.2.2.2. Discussion de l'analyse statistique des tensions artérielles diastoliques :**

Les résultats du test de Fisher montrent une différence non significative entre l'halothane et le sévoflurane pour la TA diastolique car là aussi les P : degrés de signification sont tous supérieurs à 0,05 .

### **7.2.3. Fréquence cardiaque :**

#### **7.2.3.1. Discussion des courbes et histogrammes des fréquences cardiaques :**

Après l'induction, l'halothane présente des moyennes de fréquences cardiaques globalement plus fluctuantes que le sévoflurane (au maximum 19% VS 6%), car l'halothane ralentit la Fréquence cardiaque par son effet chronotrope et bathmotrope négatif : par diminution du tonus sympathique et par action directe sur le nœud sinoauriculaire et le système de conduction, alors que le sévoflurane n'active pas le système sympathique lors d'une augmentation des FI lors de l'induction(41).

Les FC connaissent plusieurs fluctuations au début et à la fin de l'anesthésie pour les deux médicaments ,mais un peu plus marqué avec l'halothane, car ce dernier potentialise les effets arythmogènes des drogues peropératoires et le sévoflurane n'entraîne pas de tachycardie réflexe suite à une baisse de la PAS (Dépression du baroreflexe). Par contre des bradycardies modérées lors de l'utilisation de ce dernier peuvent être observées(41).

Le sévoflurane est normalement stabilisant de la FC, mais dans notre étude on n'a pas pu le prouver du fait de la multitude des drogues utilisés au bloc en association (modification de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque) ainsi que des différentes tares des patients. -On note qu'à l'induction les deux médicaments ont diminué les fréquences cardiaques mais c'était plus marquée pour l'halothane.

### 7.2.3.2. Discussion de l'analyse statistique des fréquences cardiaques :

Les résultats du test de Fisher montrent une différence non significative entre l'halothane et le sévoflurane pour la FC systolique car les P : degrés de signification sont tous supérieurs à 0,05

**NB :** pour savoir si les différences précédentes (qu'on a observé sur les courbes superposées des tensions artérielles TAS, TAD fréquences cardiaques (FC) des deux médicaments) sont significatives ou non, on a fait une analyse informatique des données des TAS, TAD et FC et leurs variations chaque dix minutes par le logiciel épidémiologique SPSS version 17.

Malgré la différence non significative pour les chiffres tensionnels systoliques, diastoliques et fréquence cardiaque selon le test de FISHER, la supériorité du sévoflurane par rapport à l'halothane est essentiellement liée dans la littérature à l'hépatotoxicité et secondairement à l'effet arythmogène de l'halothane. On note qu'une analyse des registres des arrêts cardiaques préopératoires, réalisée aux états unis en 2001, a montré que les causes cardiovasculaires sont au deuxième plan juste derrière les causes pharmacologiques. Dans la moitié des cas où des anesthésiques étaient incriminés, l'halothane était cité. (47)

### 7.3. Les limites de notre étude

Des résultats certainement beaucoup plus satisfaisants auraient été atteints si la durée de cette étude aurait été plus longue dans le temps. Mais, dans notre cas, la rupture du sévoflurane vers la fin Mars 2012 nous a obligé à travailler uniquement sur des données limitées obtenues en deux mois uniquement (de Janvier jusqu'à fin Mars) sur vingt patients pour le sévoflurane. Pour avoir un nombre comparatif de patients exposés à l'halothane, on n'a gardé que vingt patients dans ce groupe aussi. Ce qui a fait un échantillon total limité de **quarante patients**.

Des études plus poussées, sur un effectif qui atteindrait des centaines de patients dans chacun des deux groupes de médicaments sur des durées d'anesthésie moyenne de six heures ou plus en éliminant de l'étude les patients présentant une cardiopathie, limiter la population étudiée aux patients, tous ASA I, du même sexe, avec une tranche d'âge bien limitée avec des patients

ayant au moins un antécédent chirurgicale avec anesthésie générale sous halogénés et en standardisant :

- **Le matériel utilisé** : Réactif de dosage des transaminases (dans le même laboratoire d'analyse), l'hypnotique intraveineux, Le monitoring.
- **Les manipulations** : Même CAM et même dose d'halogéné pour tous les patients.
- **Les étapes de travail** : devrait être effectuées par le même manipulateur (anesthésiste) et aussi il faut noter le nombre de fois ou l'anesthésiste a été obligé d'arrêter l'halogéné et ou a administré des drogues inotropes positives tel que l'adrénaline(en cas d'hypotension artérielle, bradycardie), ou tout autre incident lié à l'exposition aux halogénés.

# Conclusion

## Conclusion

La discussion comparative des résultats des bilans des transaminases et des paramètres hémodynamiques des patients qui ont été exposés à l'halothane et ceux au sévoflurane a révélé une seule différence significative entre ces deux médicaments anesthésiques inhalatoires halogénés qui est celle des aspartate aminotransférase (ASAT) dont on a trouvé un effectif et un pourcentage de patients présentant un taux d'ASAT sanguin perturbé cinq fois plus élevé dans le groupe de l'halothane que dans celui du sévoflurane (pouvant atteindre quatre fois la normale). Cette grande différence pour les ASAT a été confirmée par le test du Khi-deux. En ce qui concerne l'alanine aminotransférase (ALAT), on a trouvé un effectif et un pourcentage de patients présentant un taux d'ALAT sanguin perturbé deux fois plus élevé dans le groupe de l'halothane que celui du sévoflurane, mais cette différence a été révélée non significative avec le test du Khi-deux. Les résultats chez les deux groupes de patients (courbes, histogrammes et l'analyse informatique (par le test de FISHER) des paramètres hémodynamiques (tension artérielle systolique, diastolique et fréquence cardiaque et de leurs variations) n'a montré aucune différence significative concernant ces paramètres. Tout ceci nous laisse conclure que l'utilisation de l'halothane en anesthésie humaine n'est pas sans danger surtout pour la fonction hépatique. Comme les anesthésiques volatils sont utilisés chez plus de 90% des patients bénéficiant d'une anesthésie générale, le choix du bon halogéné rend l'anesthésie de plus en plus sûre. Aussi nous recommandons :

- **Au personnel de santé** : Faire un suivi régulier pour les patients exposés à l'halothane: l'hépatite à l'halothane a été déclarée comme une maladie professionnelle en France.
- **Aux autorités de santé algériennes** : Revoir l'utilisation de l'halothane en anesthésie humaine: Ce dernier n'est presque utilisé qu'en anesthésie vétérinaire dans les pays européens et américains depuis l'avènement du sévoflurane car ce dernier en plus de ces caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (qui lui confèrent une puissance supérieure aux autres halogénés : desflurane et isoflurane), c'est un meilleur agent d'induction que l'halothane.

➤

# Bibliographie



## Bibliographie

- [1] - Anne, Stéphanie, Marie Boulestin, L'anesthésie du chien au sévoflurane, Etude comparée avec l'isoflurane, thèse pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire.
- [2] - Mlle Caroline NGONGANG NJEUGOUE, Gestion et utilisation des produits anesthésiques dans le service d'anesthésie réanimation de l'hôpital Gabriel Toure, Thèse présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie par Mlle Caroline NGONGANG NJEUGOUE pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie.
- [3] - B. Debaene, Les Halogénés 53e congrès national d'anesthésie et de réanimation Médecins. Les Essentiels.
- [4] - HALOTHANE [archive], fiche de sécurité du Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques [archive], consultée le 9 mai 2009.
- [5] - Nathan-Denizot, Toxicité des halogénés, Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France.
- [6]- John Libbey, Catherine Mourey, Jean-Christian Colavolpe, Nicole Godfroy-François, hépatites aux halogénés.
- [7] - Jean Luc Hanouz, Jean Louis Gérard, Henri Bricard, Implications des données pharmacologiques dans le choix d'un anesthésique volatil halogéné en pratique clinique, Département d'Anesthésie Réanimation, CHU de Caen.
- [8] - D. Longrois\*, E. Junke, P. Lambert, C. Meistelman, Induction par inhalation, Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital de Brabois-Adultes, Pôle d'anesthésie-réanimation, CHU de Nancy, 4, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.
- [9]- Norbert Roewer, Holger Thiel, Atlas de poche d'anesthésie, médecine-sciences Flammarion.
- [10] -Dictionnaire Larousse médicale.
- [11] - Circuits d'anesthésie, T. Langenberger, E. Albercht.
- [12]- Les halogénés induction au masque, Dr Delphine Kern, Dr CI Larcher hôpital des enfants CHRU Toulouse Purpan juin 2011. Formation Abbott.

- [13] - Pharmacologie des agentshalogénés, N Bruder, L VellyPôle anesthésie-réanimationCHU Timone, Marseille.
- [14] - PAC 4.0 Précis d'anesthésie  
cardiaque :site= <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch>
- [15] - Anesthésiques par inhalationE. ALBRECHT.
- [16] -Le livre d'interne anesthésiologie, Francis Bonnet, Nadège Lember, médecine-sciences Flammarion.
- [17] - induction anesthésique au sévoflurane en pédiatrie, Dr Brigitte Lestienne, C.H.U Montpellier.
- [18] - CCHST : centre canadien d'hygiène et de sécurité de travail,Dangers associés aux gaz anesthésiques résiduels :  
site=[http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/waste\\_anesthetic.html](http://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/waste_anesthetic.html)
- [19] - <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2962f/>(fiche modèle OMS d'information à l'usage des prescripteurs : (Médicaments utilisés en anesthésie).
- [20] - Précis d'anesthésie, G. François, M. Gara, J du Cailau.
- [21] - Critères de choix d'un agent halogéné, F Clergue<sup>1</sup>, M Chaaara<sup>2</sup>, I Murat<sup>3</sup>, Conférences d'actualisation 1996, p. 101-17. 1996 Elsevier, Paris, et SFAR.
- [22] - Les produits d'anesthésie, Xavier. Sauvageon, Pierre. Viard.
- [23] - Halothane Belamont. [www.aufeminin.com](http://www.aufeminin.com).
- [24] - [WWW.google.com/CSST](http://WWW.google.com/CSST) - Service du répertoire toxicologique.
- [25] - Hépatite et travail : Foies et toxique d'origine professionnelles Par le Dr. Christine Collat (Interne en médecine du travail, Strasbourg (site de l'AIMT 67)
- [26] - MAC du sévoflurane Laboratoire ABOTT :  
Site=<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=42928>
- [27] - Monographie Pr Sévoflurane, USP, liquide pour inhalation Baxter Corporation, Mississauga (Ontario),L4Z 3Y4
- [28] - [ch.oddb.org](http://ch.oddb.org), open drug database.
- [29] - Le sévoflurane en anesthésie adulte, B. Debaene, B. Plaud, Service d'Anesthésie, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif Cedex, France.
- [30] - Le sévoflurane en anesthésie pédiatrique, I. Murat, M-C. Dubois, V. Piat, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital d'enfants Armand Trousseau.

[31] - Jean.godard@chu-lyon.fr Jean Goard, pavillon Tbis, HEH Octobre  
2005(hémodynamik)

[32] - Du bon usage du sévoflurane en pédiatrie, Isabelle Murat, Service d'anesthésie-  
Réanimation, Hôpital trousseau, Paris (hémodynamik)

[33] - respirateur et ventilation en anesthésie, S. Jaber, X. Capdevila, JJ. Eledjem.

# Annexes

## Annexe

Tableau A.1: Facteurs influençant la CAM.

Facteurs augmentant la CAM	Facteurs diminuant la CAM
Jeune âge	Prématuré, âge avancé
Ethylisme	Ethylisme aiguë
Hypernatrémie	Hyponatrémie
Hyperthermie	Hypocapnie
Hypercapnie	Hypotension
Stimulation adrénergique	Grossesse
	Pression partielle d'O <sub>2</sub> < 40 mmHg
	Anesthésiques locaux
	Barbituriques
	Opiacés
	Benzodiazépines
	Clonidine

Tableau A.2 : métabolisme des halogénés

	MAC	Métabolisme	Produits métaboliques
N <sub>2</sub> O		0	
Desflurane	6	0,02	
Isoflurane	1,15	1	
Sévoflurane	2,05	5	F luorures inorganiques composé A
Enflurane	1,68	8-11	F luorures inorganiques
Halothane	0,76	41-46	Ac trifluoroacétique
méthoxyflurane		75	Fluorures

**Tableau A.3 : indique la CAM (Concentration Alvéolaire Minimale) correspondant aux différents groupes d'âge :**

Age des patients (ans)	Sevorane dans l'oxygène	Sevorane dans un mélange : 65%N2O/35%O2
0-1 mois*	3,3%	—
1-<6 mois	3,0%	—
6 mois-<3 ans	2,8%	2,0%**
3-<5	2,5%	non déterminé
5-12	2,4%	non déterminé
25	2,5%	1,4%
35	2,2%	1,2%
40	2,05%	1,1%
50	1,8%	0,98%
60	1,6%	0,87%
80	1,4%	0,70%

\* Nouveau-nés avec une durée de grossesse régulière. Les valeurs de CAM chez les prématurés n'ont pas été déterminées.

\*\* Chez les patients pédiatriques de 1-<3 ans on a utilisé un mélange de 60% de N2O/40% d'O2.

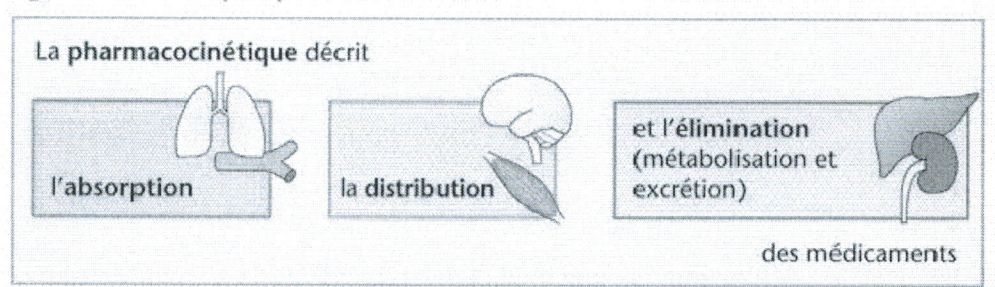
Comme pour d'autres produits halogénés, la CAM diminue avec l'âge et avec l'adjonction de protoxyde d'azote.

**Tableau A.4: variation de la CAM en fonction d'âge :**

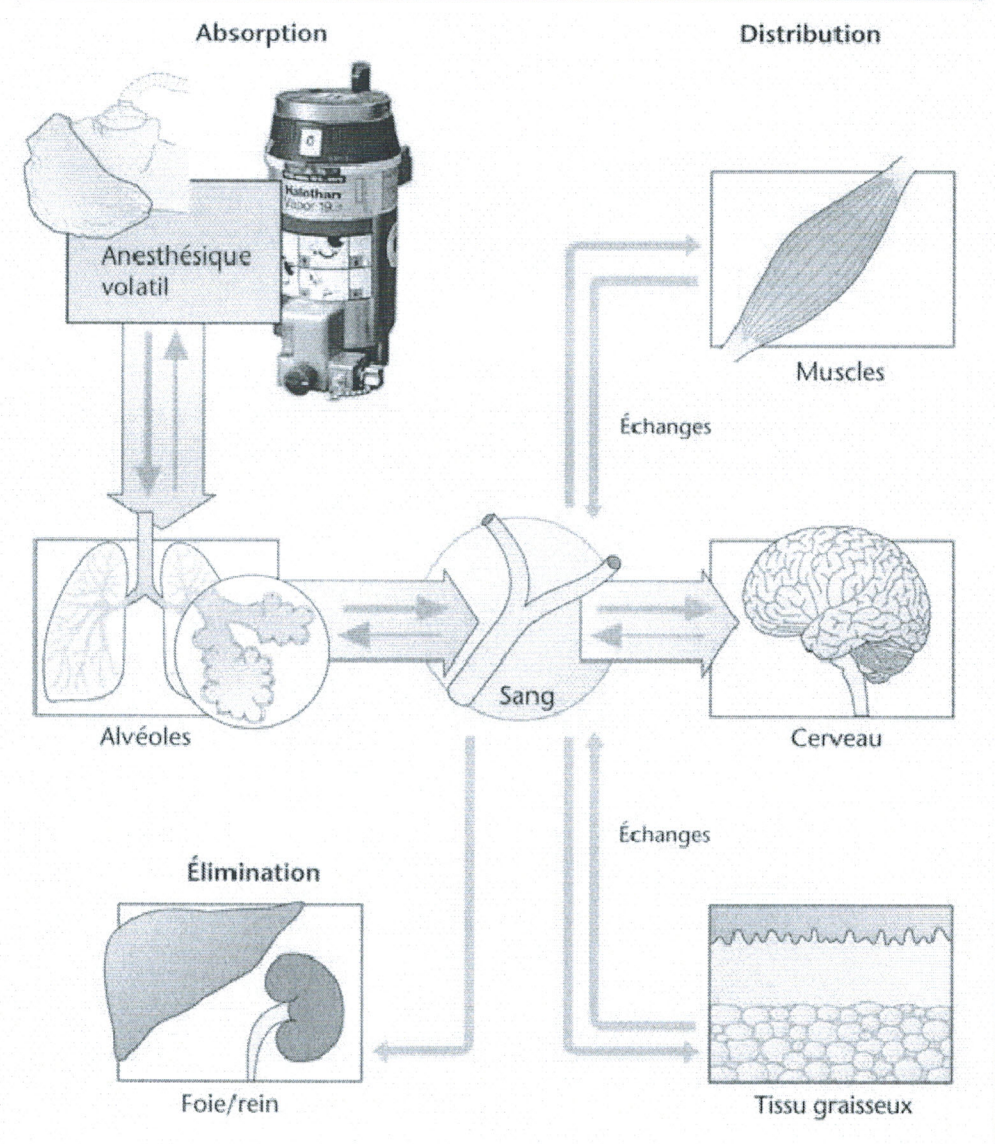
Âge	Halothane	Isoflurane	Desflurane	Sévoflurane
0 - 1 mois	0,87	1,6	9,16	3,3
1 - 6 mois	1,20	1,87	9,42	3,2
6 - 12 mois	0,97	1,80	9,92	2,5
3 - 5 ans	0,91	1,60	8,62	2,5
Adulte jeune	0,75	1,15	6,00	2,0



Agents anesthésiques par inhalation I



1. Définition



2. Parcours de l'anesthésique volatil dans l'organisme  
A. Pharmacocinétique

Figure A.1 : la cinétique des agents anesthésiques inhalés :



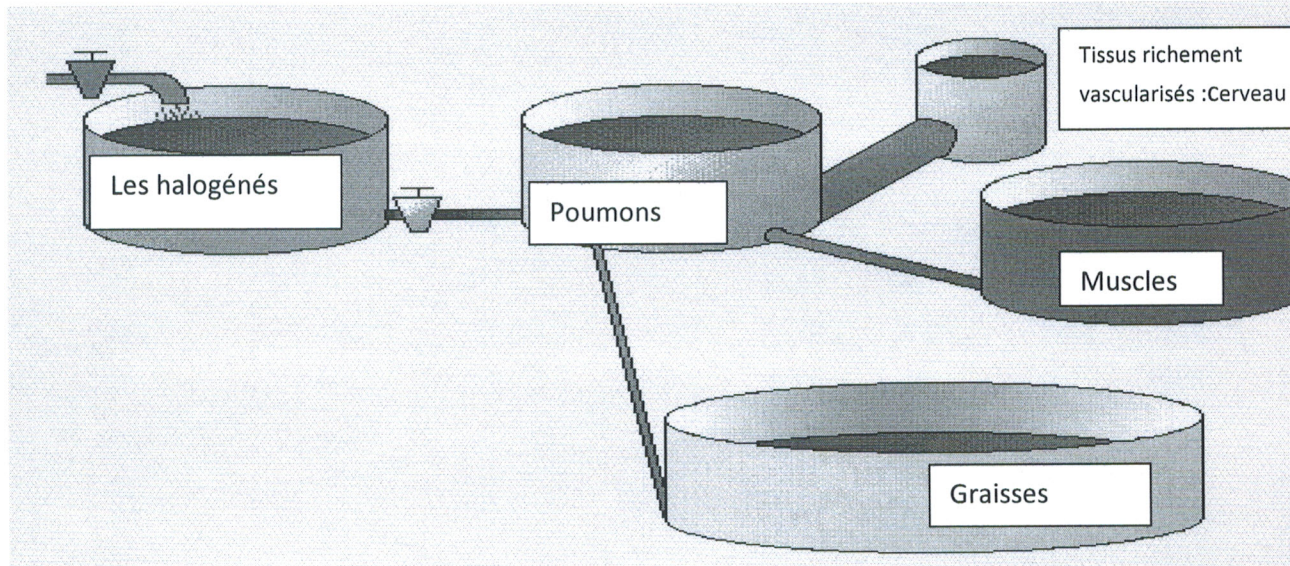


Figure A.2 : Distribution des halogénés.

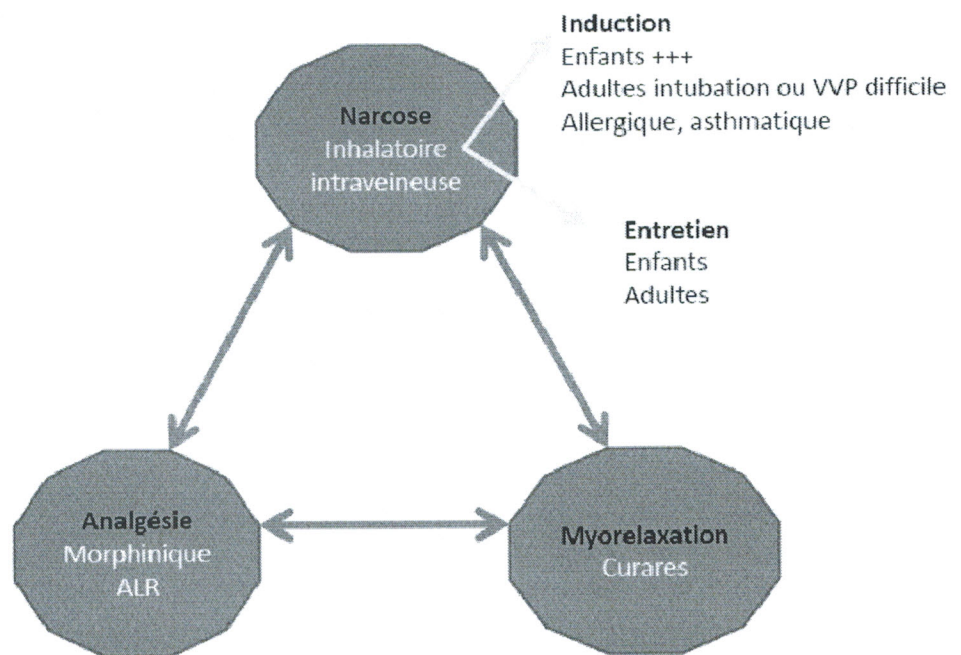


Figure A.3: Les composants d'une anesthésie générale.

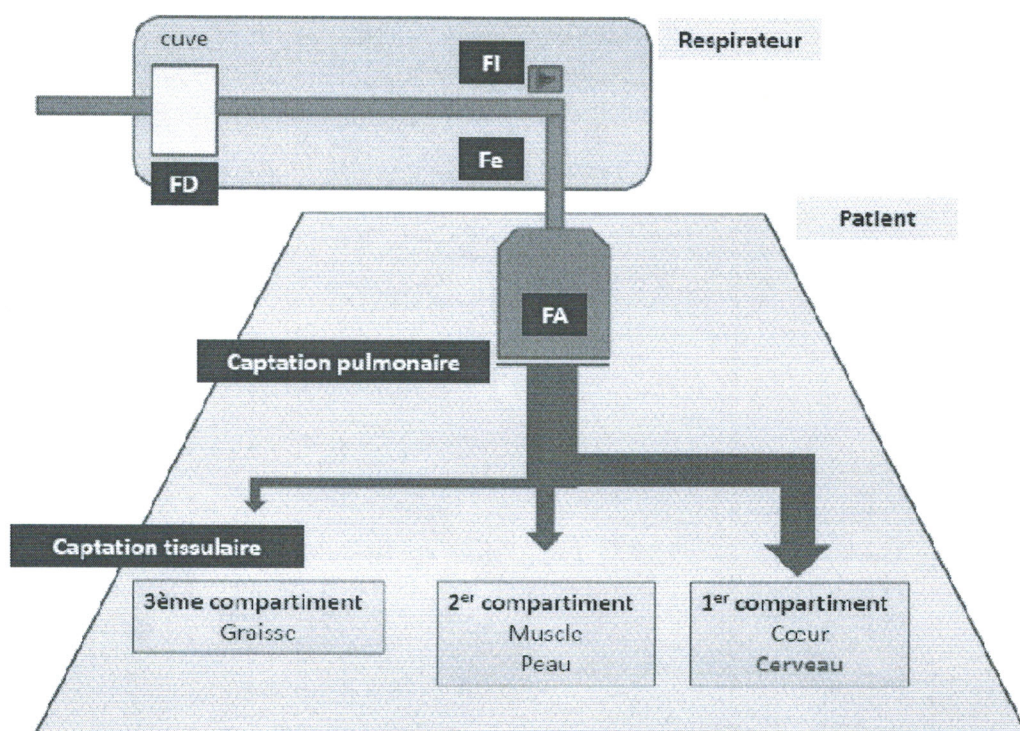


Figure A.4 : parcours du gaz médical du respirateur au patient.

## Anesthésiques Volatiles

Anesthésiques utilisés  
en pratique clinique  
( liste cumulative )

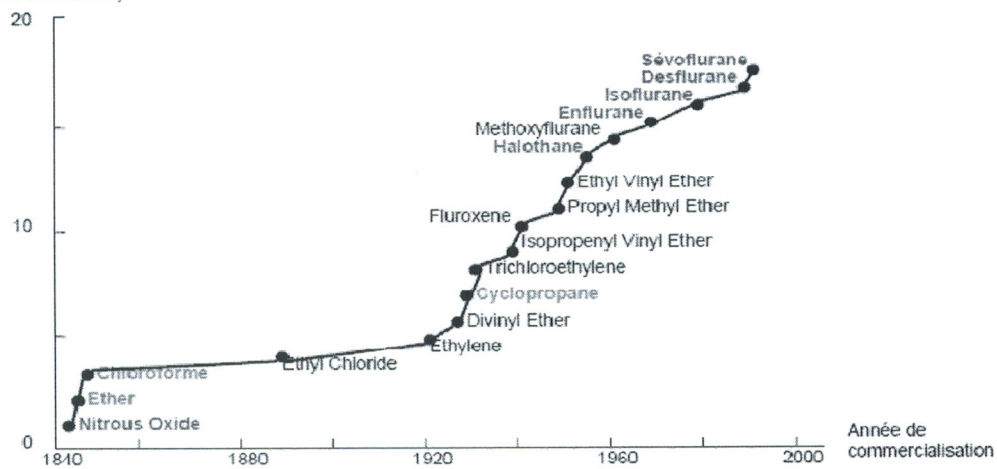


Figure A.5: les anesthésiques halogénés utilisés en pratique clinique au cours des années.

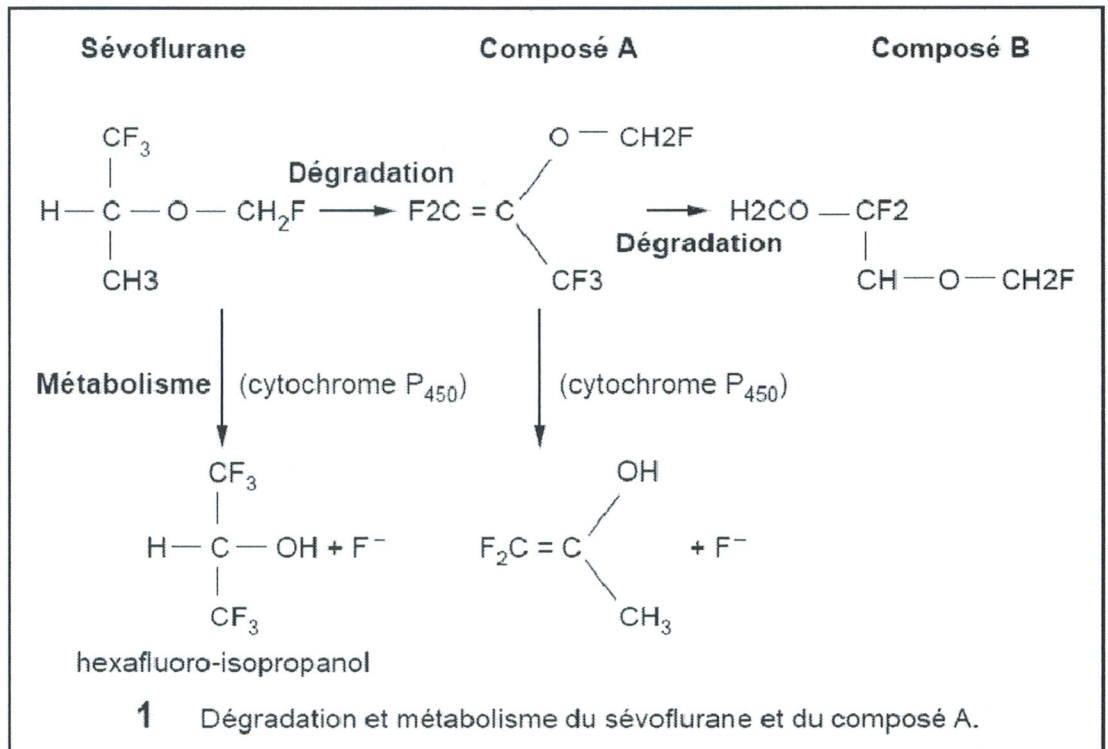


Figure A.6 : Dégradation et métabolisme du sévoflurane et du composé A.

Tableau A.5 : Tableau récapitulatif sur les halogénés.

Tableau récapitulatif sur les halogénés

DCI Nom commercial	halothane Fluothane ®	enflurane Ethrane ®	isoflurane Forane ®	desflurane Suprane ®	sevoflurane Sevopane ®	
<b>Présentation</b>	- Flacon brun de 250ml - Détrompeur : interne	- Flacon brun de 250ml. - Détrompeur : interne	- Flacon brun de 100ml. - Détrompeur : interne	- Flacon brun de 250ml. - Détrompeur : flacon	- Flacon brun de 250 - Détrompeur : flacon	
<b>Propriétés physico-chimique</b>	- Dérivé Ethane, 2C, F, Cl - oxydable à l'air - thymol : vidange la cuve - chaux : transformation - Inexplosif - ininflammable - modifié : 15 sous produit - odeur désagréable - non irritant	- Soluble dans le caoutchouc et le plastique. - odeur fruitée. - Stable à la lumière - Inexplosif - ininflammable - incolore - Stable dans la chaux	- Dérivé Ethane, F, Cl - Stable à la lumière - Inexplosif - ininflammable - incolore - Irritant pour les VAS - Stable dans la chaux - odeur acre	- Dérivé Ethane, 6F - Stable à la lumière - Inexplosif - ininflammable - incolore - Irritant pour les VAS - Stable dans la chaux : si sèche peut produire du CO (syndrome du lundi)	- Dérivé éthyl, 8F - Stable à la lumière - Inexplosif - ininflammable - incolore - Odeur agréable - Non irritant pour les chaux : composé A toxique pour les reins	
<b>Posologies</b>	Entretien adulte : 1 à 2 % Induction enfant : 1 % puis par 0,5 % jusqu'à 3 % maximum	Entretien adulte : 0,5 à 3 % Induction enfant : 1 % puis par 0,5 % jusqu'à 3 % maximum entretien enfant : 1 à 2 %	Entretien : O2 100% : 1,5 à 2,5 % O2/N2O à 1,2 : 1 à 1,5 %	Entretien : O2 100% : 4 à 11 % O2/N2O à 1,2 : 2 à 6 % Entretien : en VS dose / 3	induction : 5 % chez enfant 1 à 4 % chez adulte Entretien : 1 à 3 %	
<b>Indications</b>	- Induction en pédiatrie - Entretien chez adulte - Asthmatique - Ambulatoire - Bronchospasme - Induction au masque	- Entretien chez adulte - Ambulatoire	- Entretien adulte, enfant - Ambulatoire - Utilisation en neuro chir mieux que les autres halogénés	- Entretien adulte, enfant - Ambulatoire - Hypotension contrôlée	- Induction adulte, enf - Entretien adulte, enf - HDM instable - Ambulatoire - Neurochirurgie - Hypotension contrôl	
<b>Contre-indications</b>	- absence de matériel réa - Hyperthermie maligne. - Porphyrie. - hypersensibilité - ATCD hépatite - chimiothérapie - Insuffisant hépatique - grossesse < 6 mois - ttt par isoniazide - neurochir si gde lésion	- absence de matériel réa - Hyperthermie maligne. - Porphyrie. - hypersensibilité - Insuffisant rénale - grossesse < 6 mois - neurochir si gde lésion - obstétrique	- absence de matériel réa - Hyperthermie maligne. - Porphyrie. - hypersensibilité - grossesse - obstétrique	- absence de matériel réa - Hyperthermie maligne. - hypersensibilité - Induction en pédiatrie (risque laryngospasme) - Grossesse - Etat de choc - HTIC - Patho cardiaques (hyperactivité Σ)	- absence de matériel réa - Hyperthermie maligne - Porphyrie. - hypersensibilité - Grossesse - Etat de choc - HTIC - Insuf rénale sévère	
<b>Précautions d'emploi Effets secondaires</b>	- Toux, laryngospasme - Nausées, vomissements - Frissons au réveil. - Arythmie - Hyperthermie maligne. - hépatite à l'halothane	- Toux, laryngospasme - ↗ sécrétion bronchique - Nausées, vomissements. - Frissons au réveil. - Hyperthermie maligne.	- Toux, laryngospasme - ↗ sécrétion bronchique - Nausées, vomissements. - Frissons au réveil. - Arythmie - Hyperthermie maligne.	- Toux, laryngospasme - ↗ sécrétion bronchique - Nausées, vomissements. - Frissons au réveil. - Arythmie - Hyperthermie maligne.	- Toux, laryngospasme - Nausées, vomisseme - Frissons au réveil. - Hyperthermie maligne	
<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Point d'ébullition</b>	50° C	55° C	48° C	23° C, évaporation (flacon scellé, cuve 2 bars)	58° C
	<b>M.A.C: O<sub>2</sub> pur O<sub>2</sub> / N<sub>2</sub>O 70%</b>	0,74 0,30	1,68 0,56	1,15 0,6	6 3,4	2 1
	<b>Coeff Air / Sang</b>	2,3 (Induction lente)	1,9	1,4	0,42 (Induction rapide)	0,65 (induction rapide)
	<b>Coeff gras / Sang</b>	224 (Très liposoluble)	98	97	19	47
	<b>Absorption</b>	Alvéolaire	Alvéolaire	Alvéolaire	Alvéolaire	Alvéolaire
	<b>Distribution</b>	Pulmonaire, sang, cerveau, tissu vasculaire, graisse	Pulmonaire, sang, cerveau, tissu vasculaire, graisse	Pulmonaire, sang, cerveau, tissu vasculaire, graisse	Pulmonaire, sang, cerveau, tissu vasculaire, graisse	Pulmonaire, sang, cer tissu vasculaire, graiss
	<b>Métabolisme</b>	- Foie 20% - Métabolites toxiques	- Foie 2 % - Pas hépatotoxique	- Foie 0,5% - Pas hépatotoxique	- Foie 0,02% - Pas hépatotoxique	- Foie 0,5 % - Pas hépatotoxique
<b>Élimination</b>	- Pulmonaire à 70% - Rénale pour métabolite	- Pulmonaire à 80% - Rénale 2% : néphropathie	- Pulmonaire à 95% - Rénale 0,2 %	- Pulmonaire 99%	- Pulmonaire 95 % - Rénale pour métabo	
<b>Pharmacodynamie</b>	<b>S.N.C</b>	- Narcotique - sans effet analgésique. - Dépression du SNC - ↗ du débit cérébral - ↘ CRMO2 - Élytique, paraÉmimétique - E.E.G ralentit - ↗ DSC - ↘ CRMO2	- Narcotique - sans effet analgésique - Dépression du SNC - ↗ DSC - ↘ CRMO2 - ↗ P.I.C - E.E.G ralentit	- Narcotique - sans effet analgésique - ↗ le DSC (M.A.C >1%) - ↗ la P.I.C faible - E.E.G ralentit - ↘ CRMO2	- Narcotique - Dépression du S.N.C - Analgésique / concentrat° - E.E.G ralentit - ↗ DSC - ↗ P.I.C (MAC>1) - ↘ résistance vasculaire cérébrale - ↘ CRMO2	- Narcotique - Dépression du S.N.C - Pas d'analgésie - Maintien DSC - Stabilité PIC - ↘ CRMO2
	<b>S.N.A</b>	- ParaÉmimétique ↘ Fc - Sympatholytique		- Dépression du paraΣ		- Pas de stimulation d
	<b>Cardio-vasculaire</b>	- Dépresseur ♥ - Bradycardie - Baisse de la conduction - ↘ Qc - ↘ le débit coronaire - ↘ la CMVO2 - ↘ RVP - Vasodilatation Hypo TA	- Dépresseur ♥ - Légère tachycardie - Trouble du rythme ++ - Hypo TA - QC normal - ↘ le débit coronaire - ↘ la CMVO2	- Faible dépresseur ♥ - Légère tachycardie - ± Trouble du rythme - Hypo TA - Qc normal - Faible ↘ débit coronaire - ↘ la CMVO2 - Vasodilatation - effet Σ si variations de [ ]	- Faible dépresseur ♥ - Tachycardie - ± arythmie - Hypo TA - Qc normal - Débit coronaire inchangé - ↘ la CMVO2 - Vasodilatation - effet Σ si variations de [ ]	- Dépression ♥ - Stabilité Fc - peu arythmogène - ↓ TA dose-dépendant - QC normal - ± ↘ débit coronaire - ↘ la CMVO2

	<b>Respiratoire</b>	Dépression respiratoire - Baisse le VT - Augmente la FR - Bronchodilatation +++ - $\nearrow$ réflexes laryngés - pas d'irritation, bonne tolérance.	Dépression respiratoire - Baisse le VT - Baisse la FR - Bronchodilatation +++ - $\nearrow$ réflexes laryngés - Rare bronchospasme	Dépression respiratoire - Baisse le VT - Baisse la FR - Bronchodilatation - Irritation - Rare bronchospasme	Dépression respiratoire - Baisse le VT - Augmente la FR - Bronchodilatation - Irritation - bronchospasme fréquent	Dépression respiratoire - Baisse du VT - Baisse de la FR - Bronchodilatation
	<b>Digestif</b>	- Hépatotoxicité - $\nearrow$ du péristaltisme intestinal - Nausées, vomissements	- Baisse du péristaltisme intestinal - Nausées, vomissements - $\nearrow$ cortisolémie $\Rightarrow$ hyperglycémiant, hypokaliémiant	- Baisse du péristaltisme intestinal - Nausées, vomissements	- Baisse du péristaltisme intestinal - Nausées, vomissements - Hypersialorrhée	- Baisse du péristaltisme intestinal - Nausées, vomissements
	<b>Rein</b>	- Baisse la diurèse	- Baisse la diurèse ( Néphrotoxique chez personnes prédisposée )	- Baisse la diurèse	- Baisse la diurèse	- Baisse la diurèse - ! composé A chez I.R.énaux
	<b>Muscles</b>	- Potentialise les CND - Myorelaxant - $\nearrow$ contractilité utérine	- Potentialise les CND - Myorelaxant - $\nearrow$ contractilité utérine	- Potentialise les CND - Myorelaxant - $\nearrow$ contractilité utérine	- Potentialise les CND - Myorelaxant - $\nearrow$ contractilité utérine	- Potentialise les CND - Myorelaxant - $\nearrow$ contractilité utérine
	<b>Œil</b>	- Baisse de la PIOC - Mydriase puis myosis	- Baisse de la PIOC - Mydriase puis myosis	- Baisse de la PIOC - Mydriase puis myosis	- Baisse de la PIOC - Mydriase puis myosis	- Baisse de la PIOC - Mydriase puis myosis
	<b>Température</b>	- Hypothermie	- Hypothermie	- Hypothermie	- Hypothermie	- Hypothermie
	<b>Interactions Médicamenteuses</b>	- Bêtabloquant, bloqueurs calciques (potentialise dépression myocardique) - CND et autres produits anesthésiques (potentialisation) - $\downarrow$ toxicité digitaliques - Adrenaline, Isuprel (potentialise troubles du rythme) - Potentialise hTA dû à l'Halothane par antihypertenseurs et les ganglioplégiques	- Bêtabloquant, bloqueurs calciques (potentialise dépression myocardique) - CND et autres produits anesthésiques (potentialisation) - Adrenaline, Isuprel (potentialise troubles du rythme) - $\downarrow$ toxicité digitaliques	- Bêtabloquant, bloqueurs calciques (potentialise dépression myocardique) - CND et autres produits anesthésiques (potentialisation) - Adrenaline, Isuprel (potentialise troubles du rythme) - prévention des trbles du rythme du à l'aminophylline	- Bêtabloquant, bloqueurs calciques (potentialise dépression myocardique) - CND et autres produits anesthésiques (potentialisation) - Adrenaline, Isuprel (potentialise troubles du rythme)	- Bêtabloquant, bloqueurs calciques (potentialise dépression myocardique) - CND et autres produits anesthésiques (potentialisation) - Adrenaline, Isuprel (potentialise troubles du rythme)
<b>LES TERRAINS</b>	<b>Coronarien</b>	Tous sont utilisables chez le coronarien Augmentation progressive de la dose Le vol coronarien n'est pas mis en évidence				
	<b>Obèse</b>	- Relargage, hépatite	- Risque néphrotoxique			
	<b>Personne âgée</b>					- Induction possible
	<b>Insuf rénal</b>			- Pas de problème	- Pas de problème	- Attention au composé

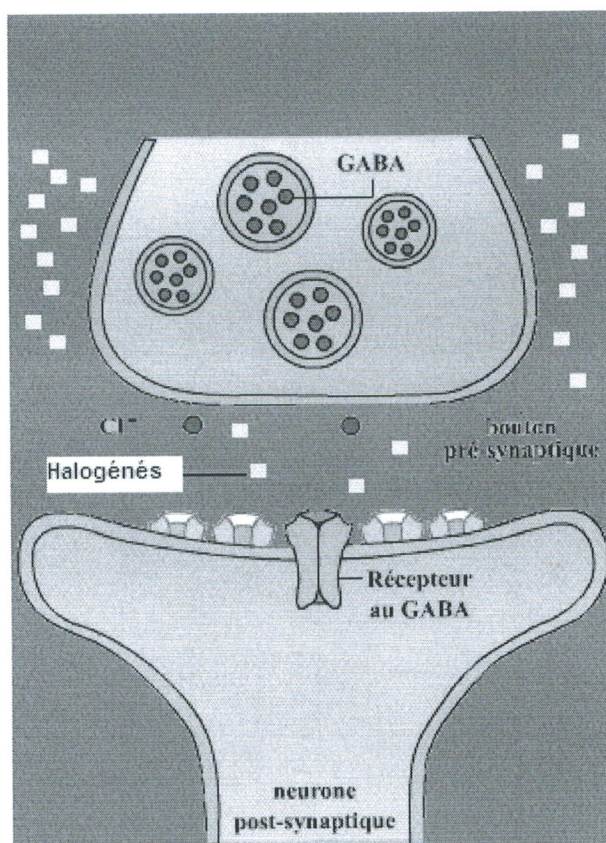


Figure A.7 : Mode d'action des halogénés (GABA).



#### **Gamme de performances Leon:**

- Performance de ventilation dans un système de réinspiration équivalente à celle d'un respirateur pour traitement intensif
- Mélange de gaz classique par tubes d'écoulement
- Entraînement pneumatique du ventilateur
- Système patient conçu pour une préparation efficace et un assemblage simple
- Changement d'absorbant en fonctionnement
- Technologie de ventilation adaptée aux patients de toutes les catégories d'âge

**Figure A.8 : poste de travail d'anesthésie : le respirateur**



Tableau A.6: Caractéristiques des anesthésiques halogénés :

Caractéristiques des anesthésiques halogénés.					
	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Point d'ébullition (°C)	50,2	56,5	48,5	58,5	23,5
Pression de vapeur saturante à 20 °C	241	175	240	160	644
Coefficient de partage sang/gaz	2,5	1,8	1,4	0,69	0,42
Coefficient de partage huile/gaz	224	96,5	90,8	47,2	18,7
Conservateur	thymol	Non	Non	Non	Non
Stabilité dans la chaux sodée	stable	stable	stable	instable	stable
MAC en O <sub>2</sub> pur (%)	0,75	2,0	1,15	2,0	6 à 7,25
MAC avec 60 % N <sub>2</sub> O (%)	0,29	0,6	0,5	0,66	4,0

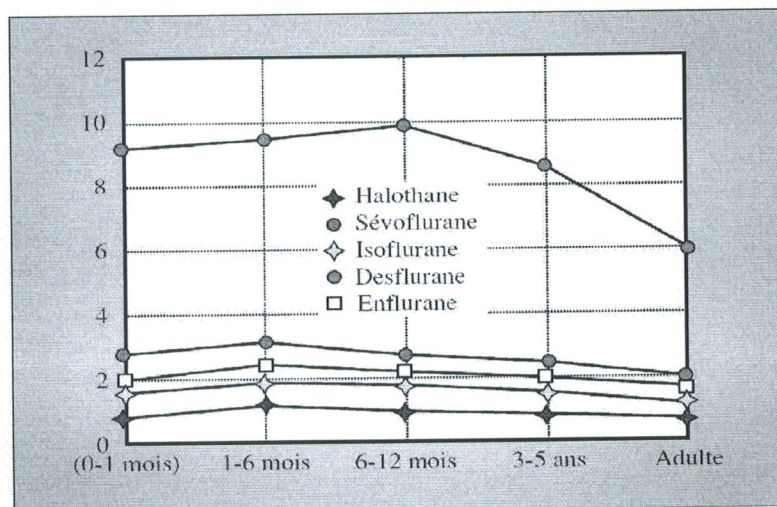


Figure A.9 : Variations de la MAC des halogénés en fonction de l'âge (puissance anesthésique)

Plus la MAC est faible plus l'agent est puissant.3

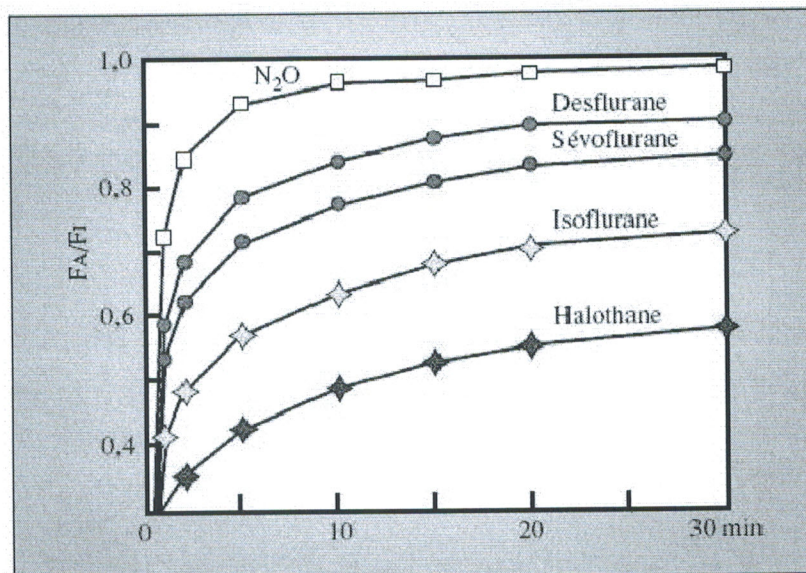
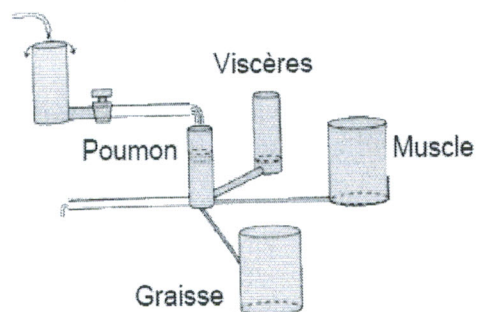


Figure A.10 - La cinétique des agents halogénés lors d'induction (l'absorption).

La figure montre l'évolution de la concentration alvéolaire des halogénés ( $F_A$ ) par rapport à leur concentration inspirée ( $F_I$ ). Nous remarquons que plus le rapport est faible, plus l'induction de l'agent est moins rapide. (3)

**Analogie hydraulique de Mapleson.**

Agent anesthésique peu soluble.  
 $N_2O$ , Desflurane, Sevoflurane



Agent anesthésique très soluble.  
Halothane

Augmentation du volume de distribution  
Délai d'équilibre allongé  
(équilibre = saturation du système)

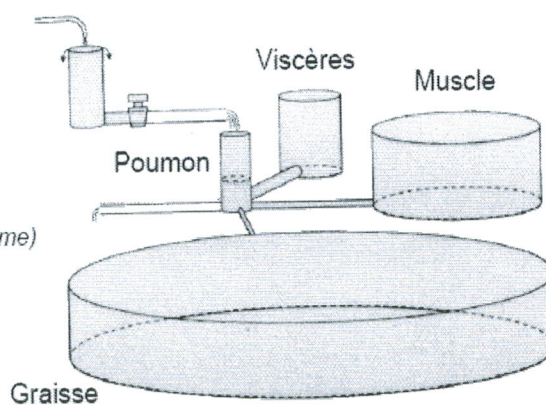


Figure A.11 - Distribution des halogénés dans les différents compartiments (3).

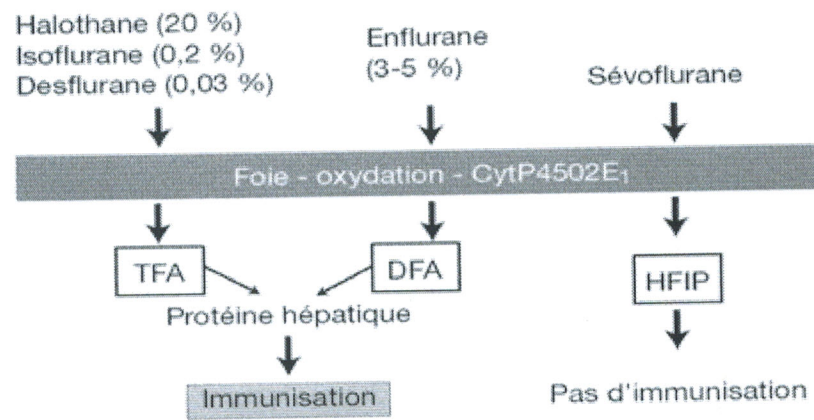


Figure A.12 - Métabolisme des agents halogénés (3)

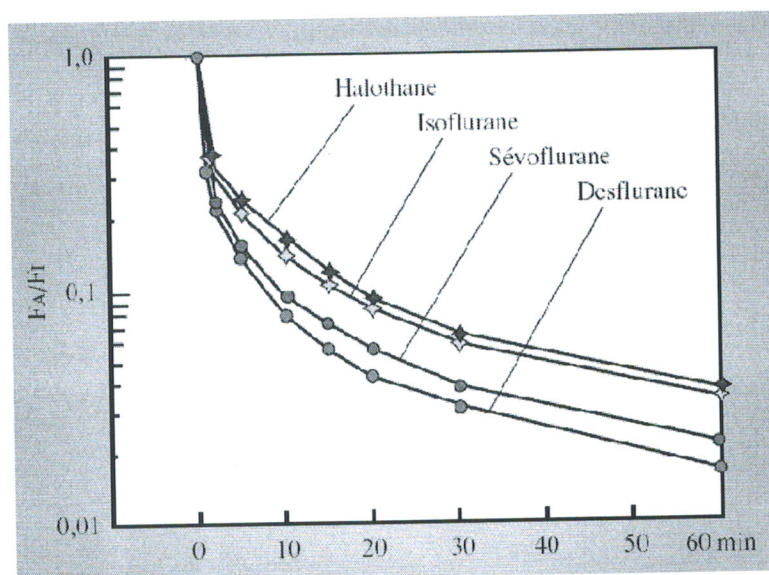


Figure A.13 - Cinétique des agents par inhalation lors du réveil (élimination)

La figure montre l'évolution de la concentration alvéolaire (FA) des anesthésiques inhalatoires par rapport à la concentration présente à l'arrêt de leur administration (FA0). La décroissance de l'halothane se fait à la même vitesse que le sévoflurane, car il est métabolisé à 20 %, contre 5 % seulement pour le sévoflurane. (3)

## Fiche technique

Patient N°..... Matricule..... Date d'intervention.....

**I-Informations sur le patient :** Sexe..... Age.....ans Poids .....Kg

Type de chirurgie .....ASA.....

Tares associées : HTA..... ; Ins Card..... ; Asthme..... ; Allergie..... ;

autres.....; Aucune tare.....

Prise de somnifères/drogues.....

ATCD	Personnels	familiaux
Médicaux		
Chirurgicaux		
Anesthésiques		

Etat général avant l'opération : .....; TA=..... /..... ; T°=.....°C

Bilan préopératoire : TP=..... ;ALAT=..... ; ASAT=.....

PAL=.....,δGT.....,Bil total=.....

Bil conj..... ; Bil libre.....

**II-Médicaments et drogues d'anesthésie utilisés pour ce patient :**

Prémédication	Drogues d'anesthésie utilisés au bloc			Médicaments administrés au bloc
	hypnotiques	analgésiques	curares	
				..... ..... ..... ..... ..... .....

**III-Déroulement de l'intervention :** Durée de l'intervention chirurgicale..... :de.....à.....

Anesthésie :..... ; Intubation :.....

Drogues d'anesthésie	Dose d'induction	Doses d'entretien
hypnotique IV ..... .....		
L'halogéné .....		
Circuit : Ouvert..... Fermé.....		

Doses d'halogéné et durée d'inhalation :

Doses									
durée									

**IV-Surveillance peropératoire :** Noter chaque 10 mn : TA ; TAM ; FC ; SpO2 ; P° resp ; médicaments

Injectés ; Dose de l'halogéné (voir tableau).

Effets indésirables observés liés à l'anesthésie générale :

A l'induction.....

Au cour de l'intervention chirurgicale.....

Au réveil : ..... ; T°=.....°C

**V-Suivi postopératoire :**

Bilans postopératoires : Jour.....Tp=..... ;ALAT=..... ; ASAT=.....

PAL=.....,δGT.....,Bil total=.....

Bil conj..... ; Bil libre.....

**Surveillance peropératoire**

Heure ( mn)							
Les temps de l'anesthésie	installation	VVP	prémédication	induction	induction	induction	intubation
Médicaments injectés	/						
Dose de l'halogéné	/						



TA							
TAM							
FC							
SpO2							
P° Resp							

Surveillance peropératoire

Heure ( mn)							
Médicaments injectés							
Dose de l'halogéné							
TA							
TAM							
FC							
SpO2							
P° Resp							

Heure ( mn)							
Médicaments injectés							
Dose de l'halogéné							
TA							
TAM							
FC							
SpO2							
P° Resp							

Heure ( mn)							
Médicaments injectés							
Dose de l'halogéné							
TA							
TAM							
FC							
SpO2							
P° Resp							

Heure ( mn)							
Médicaments injectés							
Dose de							

---

l'halogéné							
TA							
TAM							
FC							
SpO2							
P° Resp							

## Résumé :

L'halothane qui a pu provoquer aux patients anesthésiés des hépatites parfois mortelles ainsi que d'exceptionnelles mais redoutables hépatites professionnelles touchant le personnel des blocs opératoires, n'est plus utilisé en anesthésie générale humaine, dans plusieurs pays. Du fait de cette gravité et la grande fréquence d'utilisation de cet anesthésique inhalatoire au CHU de Tlemcen malgré la disponibilité du sévoflurane qui est plus bénéfique, notre travail sur le sujet du « Retentissement hépatique et hémodynamique de l'halothane versus sévoflurane » qui c'est déroulée en 2012 dans la chirurgie « A » et « B » du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, avait pour objectif principal de comparer les pourcentages de perturbation des transaminases entre le groupe de l'halothane et celui du sévoflurane et comme objectif secondaire de comparer leur retentissement hémodynamique.

Notre étude a porté sur 40 patients réparties en 2 groupes de 20. Le test du Khi-deux a donné une différence significative pour les ASAT>40UI (halothane 50% et sévoflurane 10%), non significative pour les ALAT>40 UI (halothane 40% et sévoflurane 20%). Les courbes hémodynamiques ont montré que le sévoflurane présente une stabilité légèrement supérieure à celle de l'halothane mais la comparaison des moyennes des tensions artérielles et fréquences cardiaques par le test de FISHER a révélé des différences non significatives entre les 2 anesthésiques.

**Mots clés :** Anesthésie générale ; halothane ; sévoflurane ; Transaminases ; tension artérielle ; fréquence cardiaque.

## Abstract:

Halothane which could cause hepatitis sometimes fatal to anesthetized patients, as well as exceptional but daunting hepatitis affecting professional staff operating rooms, is no longer used in human anesthesia, in several countries. Because of the severity and greater frequency of use of the inhalational anesthetics at the CHU of Tlemcen despite the availability of sevoflurane, which is more beneficial, our work on the topic of " Hepatic and hemodynamic repercussions of halothane versus sevoflurane" that held in 2012 in surgery "A" and "B" at the university hospital of Tlemcen, had for main objective: a comparison of the percentages of transaminases disturbance between the group of halothane and that of sevoflurane. The secondary objectif was:the comparison of their hemodynamic consequences.Our study involved 40 patients divided into 2 groups of 20. The chi-square test gave a significant difference for AST> 40UI (halothane: 50% and sevoflurane: 10%), non-significant for ALT> 40 IU (halothane: 40% and sevoflurane: 20%). Hemodynamic curves showed that sevoflurane has a stability slightly higher than that of halothane but the comparison of average blood pressures and heart rates by FISHER test revealed no significant differences between the two anesthetics.

**Keywords:** general anesthesia; halothane; sevoflurane; transaminases; blood pressure; heart rate.

## ملخص:

الهالوثان الذي يمكن أن يسبب للمرضى المخدرين التهاب الكبد أحيانا قاتل، فضلا عن التهاب الكبد الاستثنائي المؤثر على موظفين غرف العمليات، لم يعد يستخدم في تخدير الإنسان في العديد من البلدان. بسبب درجة الخطورة وكثرة استخدام التخدير بالاستنشاق في المستشفى الجامعي لتلمسان على الرغم من توفر سيفوفلوران، والذي هو أكثر فائدة، عملنا على موضوع "تداعيات الكبد وديناميكا الدم لهالوثان مقابل سيفوفلوران" الذي عقد في عام 2012 في مصلحة الجراحة العامة "أ" و "ب" في المستشفى الجامعي لتلمسان والهدف الرئيسي هو المقارنة بين النسب المئوية لاضطراب الترانساميناسات بين جماعة هالوثان و سيفوفلوران و كهدف ثانوي مقارنة نتائجهما للدورة الدموية. تشارك دراستنا 40 مريضا مقسمون الى مجموعتين من 20. اختبار خي مربع أعطى اختلاف كبير عن ASAT < 40 وحدة دولية (هالوثان 50% وسيفوفلوران 10%)، وغير مهمة عن ALAT < 40 وحدة دولية (هالوثان 40% وسيفوفلوران 20%). أظهرت منحنيات الدورة الدموية للسيفوفلوران بان لديها استقرار أعلى قليلا من ذلك من هالوثان لكن المقارنة بين متوسط ضغط الدم ومعدل ضربات القلب عن طريق اختبار فيشر كشفت عدم وجود فروق كبيرة بين المخدرين.

**الكلمات الرئيسية :** تخدير عام ، هالوثان ، سيفوفلوران ؛ الترانساميناسات ؛ ضغط الدم ؛ معدل ضربات القلب.