

Hypnotiques halogénés

Déborah Dessolin
Phase socle DESAR

Mars 2021





Halogénés

Agents volatils incolores dérivés de l'éther (sauf l'halothane issu de l'éthane)

- Composés d'atomes d'halogènes: fluor, chlore, brome.
- Halothane, Enflurane, Isoflurane, Desflurane et Sévoflurane
- Sévoflurane: faible liposolubilité (donc augmentation rapide de la fraction alvéolaire)
- Desflurane: Liposolubilité < à celle du Sévoflurane

Généralités & Définitions

Les anesthésiques halogénés sont des vapeurs: Forme gazeuse de substance étant liquide à température ambiante.

Pression de vapeur saturante

- Pression partielle exercée par la vapeur d'une substance à l'équilibre avec la phase liquidienne de cette substance = facilité d'évaporation d'une substance.
- Dépend de la température et de la substance,
- Ne dépend pas de la pression atmosphérique
- On parle donc de pression de vapeur saturante à 20°C.
- Si on exprime la PVS en fraction par rapport à la pression atmosphérique, on obtient le % de vapeur
- Pour le Sévoflurane, le % de vapeur dans un système clos est de 20,9% au dessus de la phase liquide
- Pour l'eau, % de vapeur dans l'air alvéolaire =5%
=> P de vapeur saturante de l'H₂O à 30°C= 4,34kPa

CAM/ MAC

Concentration alvéolaire minimale: concentration alvéolaire d'un anesthésique par inhalation à la pression de 1 atmosphère, exprimée en volume pour cent.

Concentration nécessaire à l'abolition de la réponse motrice lors d'un stimulus chirurgical (incision) chez 50% des sujets => représente la puissance d'un anesthésique volatile.

1,5* MAC = Dose efficace 95%

On peut définir des MAC pour différentes réactions cliniques: MAC AWAKE (ouverture des yeux à l'appel), MAC d'intubation (intubation possible sous halogénés seuls...)

Cependant, seuils définis pour utilisation d'halogénés SEULS.
=> Morphiniques \ MAC de >60%, et MAC BAR (concentration bloquant une réaction cardiovasculaire à l'incision) jusqu'à 90%

Facteurs affectant la CAM



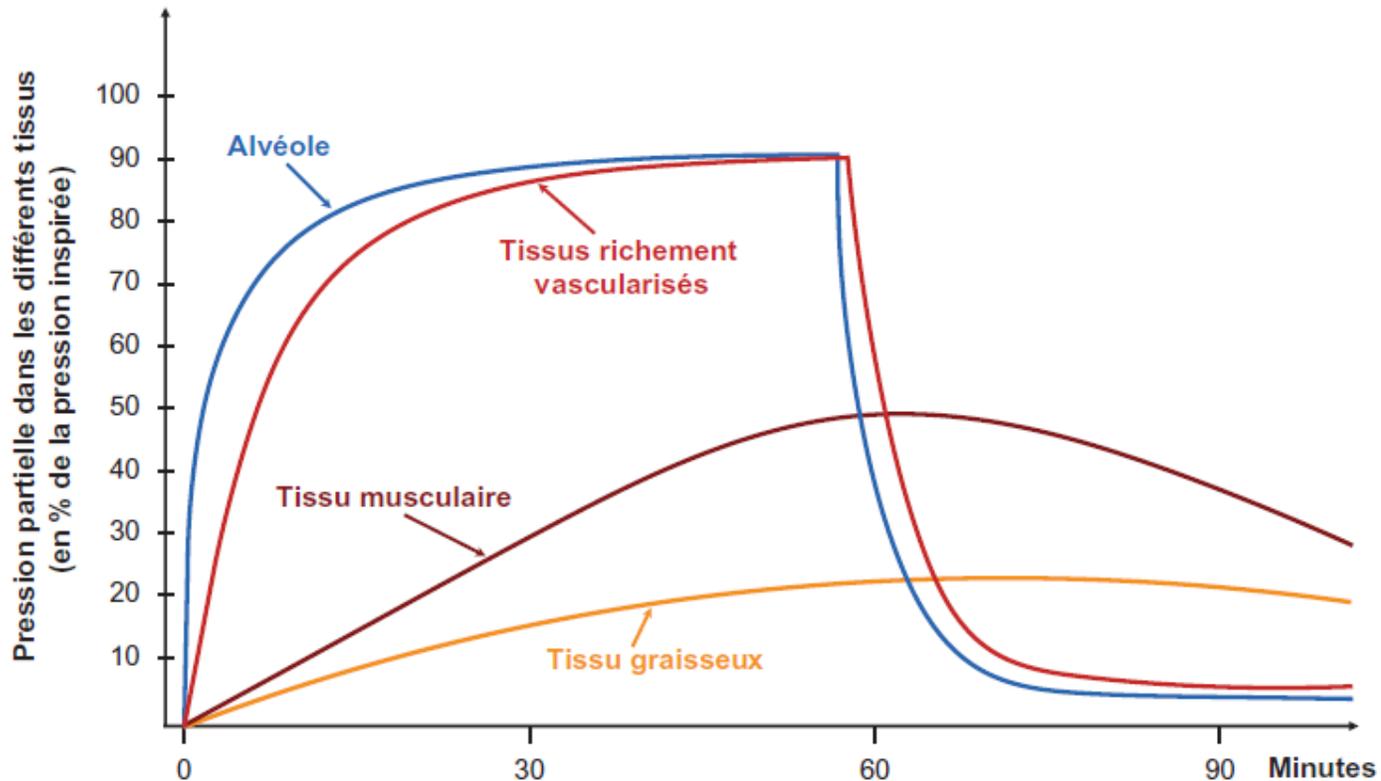
Augmentation de la CAM

- Jeune âge
- Ethylisme chronique
- Hypernatrémie
- Hyperthermie
- Hypercapnie
- Stimulation adrénergique

Diminution de la CAM

- Prématurité, age avancé
- Ethylisme aigu
- Hyponatrémie
- Hypothermie
- Hypocapnie
- Hypotension artérielle
- Grossesse
- Hypoxémie (PaO₂ <40mmHg)
- Augmentation de la pression atmosphérique
- Barbituriques, kétamine, opïoides, benzodiazépines

Pharmacocinétique



Distribution dépendante du débit sanguin
Effet anesthésique dépendant de la concentration cérébrale de l'agent anesthésique

Les variations de la concentration alvéolaire reflètent les variations de la Concentration cérébrale

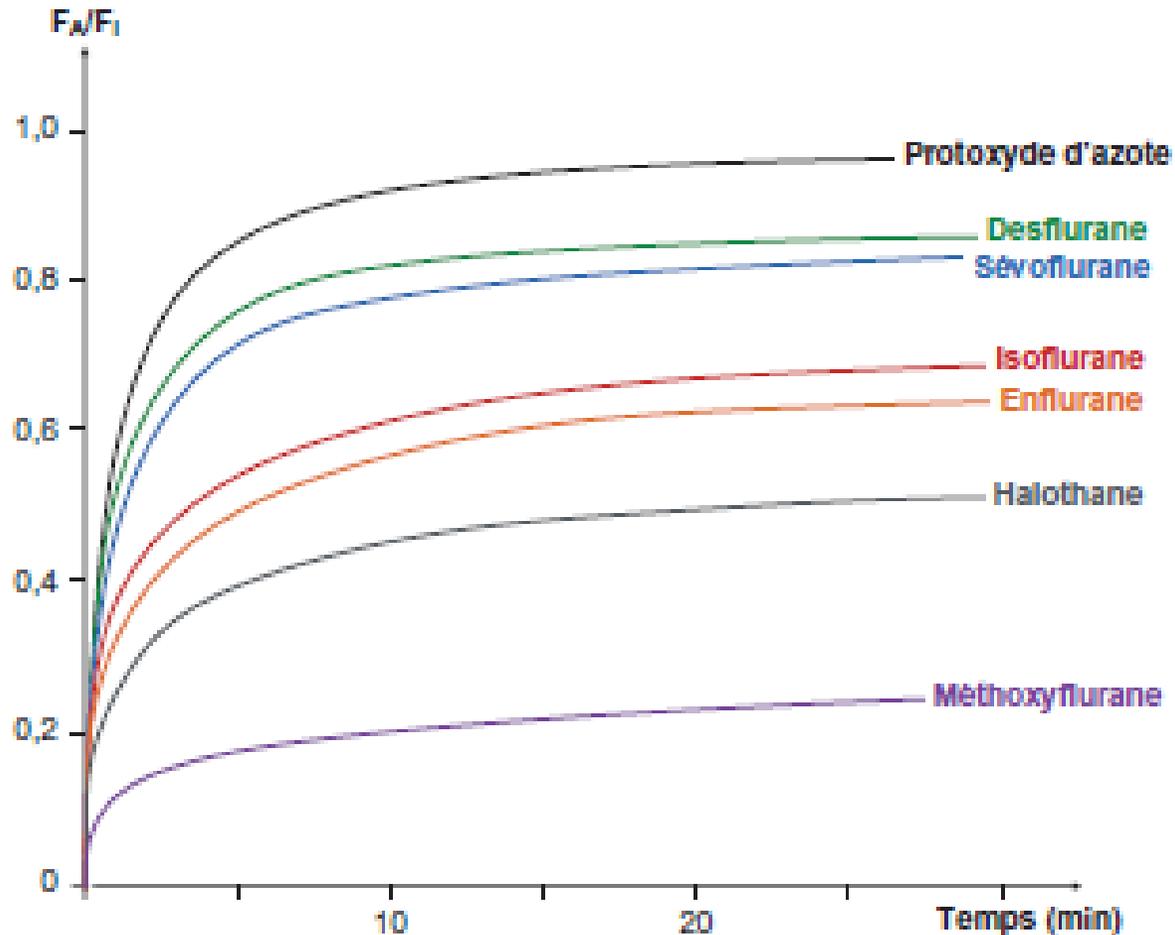
Tissus richement vascularisés: cœur, cerveau, foie, rein,

Moyennement vascularisés: Muscle, moëlle rouge,

Tissu graisseux,

Tissus pauvrement vascularisés: tissu de soutien

Pharmacocinétique



Moins un gaz est soluble dans le sang, plus sa concentration alvéolaire monte vite, et parallèlement sa concentration cérébrale.

A l'inverse, à l'arrêt de l'administration, la concentration pulmonaire descend très vite, les concentrations cérébrales suivent, puis les organes moins vascularisés.

Variation du rapport F_A/F_i => Rapidité de l'induction de l'anesthésie => Si augmentation rapide, vitesse d'induction élevée

Pharmacocinétique

- **Capture alvéolaire:** dépend de:

- **Solubilité dans le sang:** Coefficient de partition Sang/ Gaz

Rapport des concentration d'un gaz en équilibre entre 2 phases.

S'il est élevé, solubilité élevée => Capture alvéolaire importante => Fa augmente lentement

- **Débit cardiaque** (diminution du DC entraîne une augmentation de la vitesse d'induction),
- **Gradient de concentration alvéolo capillaire** (dépend de la solubilité dans les tissus, du débit sanguin tissulaire et différence de pression entre sang artériel et tissus)

- **Fraction inspirée:** Proportionnelle au débit de gaz frais, inversement proportionnelle au volume du système respiratoire et à son absorption
- **Fraction alvéolaire:** Proportionnelle au débit de gaz entrant ($F_i \cdot V_M$), inversement proportionnelle au débit de gaz sortant (capture alvéolaire).

Solubilités des halogénés

| | λ_s (Sang/gaz) | λ_H (Huile/gaz) |
|------------------|------------------------|-------------------------|
| N ₂ O | 0,47 | 1,4 |
| Desflurane | 0,42 | 18,7 |
| Sevoflurane | 0,69 | 47,2 |
| Isoflurane | 1,43 | 90,8 |
| Enflurane | 1,78 | 96,5 |
| Halothane | 2,4 | 224 |

(1/Rapidité)

(Puissance)

Effets cliniques des halogénés

Hypnotiques sans effets analgésiques.

Cardiovasculaires

- **Diminution de la consommation en O₂ cérébrale** (sauf halothane)
- **Augmentation du débit sanguin cérébral** donc de la PIC pour les anciens halogénés (CI chez HTIC)
- Si tumeur intracrânienne, Sévo/desflurane ne modifient pas le DSC mais altèrent le couplage DSC/ conso en oxygène cérébral => à éviter
- Inhibition barorecepteurs
- **Hypotenseurs:**
 - Desflurane et Sévoflurane: maintien DC, diminution RVS
 - Halothane et Enflurane: Diminution DC

Effets cliniques des halogénés

Hypnotiques sans effets analgésiques.

Respiratoires

- **Dépresseurs respiratoires:** Diminution de la réponse ventilatoire au CO₂ (Hausse capnie) et diminution de la réponse à l'hypoxie
- Perturbation vasoconstriction pulmonaire hypoxique
- Bronchodilatateurs (Desflurane irritant++) par inhibition du nerf X, effet direct et diminution des substances bronchoconstrictrices

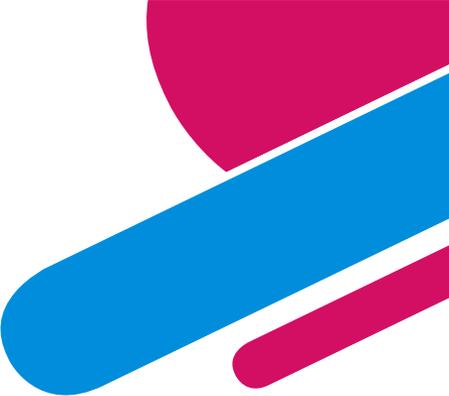
Effets cliniques

Muscle et jonction neuromusculaire

Potentialisation curares non dépolarisants (augmentation durée d'action) (d'autant plus que le Sévoflurane aura été administré avant le curare)



Métabolisme



- **Elimination principalement ventilatoire**
- **Faible proportion métabolisée par le foie.** Métabolites produits (Acide trifluoroacétique) incriminés dans des réactions immunoallergiques graves pour les anciens halogénés, pas le Sévoflurane.
- Elimination urinaire après conjugaison

Effets secondaires

Hyperthermie maligne:

Peut être provoquée par les halogénés, ou les curares. Un antécédent d'hyperthermie maligne contre indique les halogénés

Néphrotoxicité

- Par production de fluor inorganique, métabolite néphrotoxique. Insuffisance rénale à diurèse conservée par inhibition de la fonction tubulaire
Et par production d'un autre composé néphrotoxique lors de la dégradation du Sévoflurane par la chaux sodée.
Néphrotoxicité théorique, non prouvée chez l'homme.

**A noter: Sévoflurane contre indiqué en cas de myopathie à central core (mutation sur le gène de la rianodine)
Possible contraction musculaire généralisée, irréversible sans utilisation de dantrolène.**

Ecologie au bloc opératoire

Pour rappel, les établissements de santé publiques et privés produisent 700 000 tonnes de déchets par an (3,5 de la production nationale). Le bloc opératoire représente 30% des déchets de ces établissements

Les halogénés et le protoxyde d'azote

- Depuis le protocole de Kyoto de 97, le N₂O est considéré comme un polluant majeur (Durée de vie dans l'atmosphère 114 ans et destructeur direct de la couche d'ozone)
- Le Global warming Potentiel du desflurane est de 3714kg de CO₂/kg, contre 349 kg pour le Sevoflurane. (durée de vie 1, 2 an pour le sévoflurane, 10 ans pour le Desflurane)
- Il faut donc aller vers une utilisation raisonnée des halogénés, avec une utilisation en circuit fermé, permettant de réduire les consommations, ainsi qu'une réduction de l'utilisation du Desflurane.

MERCI !

Des questions?

Déborah DESSOLIN
Interne Phase Socle DESAR

Mars 2021

Anesthésie GHRMSA

