COMPARAISON DES EFFETS CARDIOVASCULAIRES, RESPIRATOIRES ET METABOLIQUES DU MELANGE AZEOTROPE HALOTHANE-ETHER ET DU METHOXYFLURANE CHEZ L'HOMME*

R DERY, M D, F R C P (C), J PELLETIER, M D, ET
A JACQUES, C D, M D., F R C P (C)

LES ETUDES CLINIQUES qui ont suivi la découverte du mélange azéotrope halothane-éther, tout en détaillant les aspects de son administration, ont fait état de sa sécurité relative et du peu de complications dont s'entoure son usage en anesthésie. De rares commentaires défavorables, dont le fondement demeure discutable en l'absence d'un essai clinique approfondi, ne font que témoigner de l'étendue de l'intérêt que suscite cette drogue. Dobkin,² Déchéne,³ Wyant¹ et leurs collaborateurs ont étudié les effets cardiovasculaires dont s'accompagne son administration. Il s'agit cependant d'études pharmacologiques pures, exécutées en laboratoire, et leurs résultats peuvent difficilement s'appliquer au patient que nous anesthésions quotidiennement dans la salle d'opération. Le geste chirurgical à l'occasion duquel et pour lequel le patient est anesthésié n'est pas sans modifier ses réactions respiratoires et cardiovasculaires. C'est précisément la réponse globale du patient à cette sommation du stress anesthésique et du stimulus chirurgical qu'il nous importe de connaître en pratique.

Ce travail tentera donc d'évaluer les effets de l'administration du mélange halothane-éther sur le comportement physiologique du patient qui, au même moment, est soumis à une intervention chirurgicale mineure, c'est-à-dire dans des conditions identiques à celles que nous observons quotidiennement. Nous avons décrit dans une publication antérieure les effets pharmacologiques du méthoxyflurane utilisé en cours de chirurgie.⁵ Comme ces deux études ont été conçues dans des conditions identiques, nous en profiterons pour établir un parallèle entre ces deux substances.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

La présente étude porte sur 20 patients, 7 hommes et 13 femmes dont l'âge moyen se chiffre à 45.3 ans. Les examens de routine effectués chez eux n'ont démontré aucune pathologie systémique. De ce groupe, 9 ont été soumis à une investigation respiratoire et circulatoire plus extensive, tandis que les 11 autres patients nous ont fourni des renseignements connexes sur certains aspects de la fonction métabolique et endocrinienne au cours de l'anesthésie. Nous ne décrivons que très brièvement notre méthode de travail; nous l'avons d'ailleurs formulée en détail dans le passé.⁵ Nous surveillons la ventilation pulmonaire au moyen du ventimètre de Wright, le CO₂ de l'air expiré est constamment analysé au moyen

*Du Département d'Anesthésie et de Réanimation de l'Hôtel-Dieu de Québec, Québec, P.Q. Présenté au Congrès annuel de la Société canadienne des Anesthésistes, 10-14 mai, 1964.

du Capnographe de Godart La courbe de CO_2 ainsi obtenue nous permet de calculer le débit de CO_2 par minute, renseignement que nous mettons à profit dans le calcul du débit cardiaque En effet, nous déterminons le débit cardiaque en suivant la méthode directe de Fick à partir du débit de CO_2 par minute et de la différence artério-veineuse en CO_2 Nous obtenons cette différence à partir d'échantillons sanguins héparinés prélevés en série et aussitôt passés dans l'analyseur de paramètres sanguins de la Compagnie Epsco Medical, qui en fixe la PCO_2 , la PO_2 et le pH Le sang artériel provient d'une artère humérale alors que le sang veineux mêlé est aspiré d'un cathéter de polyéthylène de 20 pouces de longueur entré dans une veine du pli du coude Ces cathéters sont très flexibles et le flot sanguin les guide facilement vers une position centrale D'ailleurs l'injection d'une substance radio-opaque dans ce cathéter nous a permis d'en visualiser le bout distal dans l'oreillette droite ou parfois à la jonction de l'oreillette avec la veine cave supérieure Cette position centrale est également confirmée par la pression veineuse mesurée au bout proximal du cathéter, chez nos patients, cette pression se situe initialement en bas de 5 cm H_2O Le pouls et l'électrocardiogramme ont été surveillés au moyen de la Scopette de Corbin Farnsworth, et la pression artérielle au moyen du Baumanomètre

Nos patients ont reçu une heure avant l'opération une dose moyenne de Démérol et 1/150 gram d'atropine L'induction de l'anesthésie s'est effectuée de la même façon chez tous, c'est-à-dire au masque, par inhalation d'un mélange de 2 litres d'oxygène, 2 litres de protoxyde d'azote et d'halothane-éther à concentration variable, jusqu'à 5 pour cent suivant le besoin Les concentrations de vapeur anesthésique nécessitées pour l'entretien par la méthode en circuit semi-fermé ont fluctué entre 1.2 et 2.5 pour cent, de telles concentrations s'avérant généralement suffisantes pour l'obtention d'un niveau anesthésique stable et dénué de réflexes nociceptifs Nous voulons insister sur le fait capital qu'aucun de nos patients n'a reçu de médication adjuvante, barbituriques ou curares, en aucun cas l'intubation endotrachéale n'a été pratiquée, aucune pression positive n'a été faite dans l'airway, nos patients ayant été laissés en respiration spontanée durant toute l'intervention Enfin, nous nous sommes appliqués à faire nos déterminations en état stable, la présence d'un tel état chez le patient pouvant être vérifiée par la similitude entre plusieurs lectures consécutives de la ventilation et par la stabilité de la courbe capnographique

NOS RÉSULTATS

1 La respiration (tableau I) *

L'anesthésie chirurgicale ne s'est accompagnée chez nos patients d'aucune dépression de la respiration La ventilation pulmonaire initiale se chiffrait à 6465 cc en moyenne, au cours de l'anesthésie, ce chiffre varie à peine, soit une moyenne de 6877 cc Au réveil cependant, la ventilation passe à 8400 cc, une telle augmentation laissant entrevoir deux propriétés de l'azéotrope a) pauvreté de l'analgesie postopératoire immédiate, b) absence virtuelle de dépression respiratoire à la salle de réveil Chez tous ces patients, la PCO_2 pré, per et post-

*Pour les tableaux et les clichés voir l'article précédent

opératoire oscille entre 36 et 45 mm Hg, donc demeure dans les limites de la normocapnie. Nous étions arrivés aux mêmes résultats dans notre étude sur le méthoxyflurane. Il n'est pas impossible que les effets dépressifs de ces deux substances sur la respiration soient éclipsés par la stimulation née du geste chirurgical. Il existe cependant une différence nette entre ces mêmes deux substances sur le rythme respiratoire. A l'halothane-éther, nous avons toujours noté une forte tendance à la tachypnée, le rythme passant de 19 à 27 par minute au cours de l'anesthésie, alors que la bradypnée est un phénomène bien connu de l'anesthésie au méthoxyflurane.

Le débit de CO_2 par minute nous renseigne non seulement sur le métabolisme basal au cours de l'anesthésie, mais il nous laisse prévoir à l'avance ce que sera le débit cardiaque. Cette relation entre le débit cardiaque et le métabolisme basal est d'ailleurs un principe fondamental en hémodynamique^{7,8}. Au méthoxyflurane, nous avons noté une baisse significative dans l'élimination et la production du CO_2 au cours de l'anesthésie, nos patients passant d'un débit initial de 240 cc à un débit moyen de 199 cc par la suite. A l'halothane-éther, nos patients ont un débit de CO_2 initial de 224 cc, ce chiffre montant à 232 cc en moyenne au cours de l'anesthésie. L'augmentation est minime, mais traduit cependant une tendance positive. Nous nous souviendrons qu'à l'éther pur, l'anesthésie s'accompagne d'un état d'hypermétabolisme encore plus marqué^{9,10}.

2 Métabolisme intermédiaire et équilibre acido-basique

Le cliché 1 représente une vue d'ensemble sur l'équilibre acido-basique du sang artériel de nos 9 patients anesthésiés à l'halothane-éther. A en juger par les chiffres du pH, du CO_2 total et de la Pco_2 , l'administration de cet anesthésique ne semble pas avoir causé de trouble important dans la réserve normale de bases. Il est d'ailleurs peu probable que les faibles concentrations d'éther contenues dans le mélange azéotrope puissent causer une acidose métabolique du même ordre que celle produite par l'éther seul. Le mélange halothane-éther provoque cependant une modification importante de la glycémie. Nous avons fait des glycémies sériées chez 6 patients en cours d'anesthésie chirurgicale. Le cliché 2 résume nos résultats. Chez tous ces patients, la glycémie s'est élevée considérablement dès le début de l'anesthésie. A partir d'un taux initial de 0.88 gm %, le glucose sanguin monte dès l'induction à 1.61 gm %, puis se stabilise aux environs de 1.30 gm % jusqu'à la fin de l'opération. Nous n'avons pas fait d'étude sur la glycémie dans les heures qui suivent.

3 La circulation

Les résultats de l'étude hémodynamique de chaque patient sont inscrits dans le tableau II.

A *Rythme cardiaque* Le pouls se ralentit au cours de l'anesthésie à l'halothane-éther. Le cliché 3 illustre bien ce phénomène. Incidemment, un patient au cours de cette étude a présenté du rythme nodal, une arythmie fréquente au méthoxyflurane, à l'halothane et même à l'éther.

B *Pression artérielle* Au niveau modéré d'anesthésie que nous avons maintenu chez nos patients, la pression artérielle s'abaisse très peu au cours de l'administration du mélange azéotrope. La pression systolique, initialement à 126 mm Hg,

tombe à 109 mm Hg au cours de la phase d'entretien ($P < 0.01$) La pression diastolique pour sa part ne varie pas Remarquons qu'encore ici, ces chiffres se superposent étroitement à ceux que nous avons observés au cours de l'anesthésie au méthoxyflurane

C *Débit cardiaque* Dans tous les cas, l'administration du mélange azéotrope halothane-éther s'est accompagnée d'une augmentation soutenue du débit cardiaque au cours de la chirurgie Le débit cardiaque moyen préopératoire de nos 9 patients est de 4973 cc, A la période d'entretien, ce chiffre monte à 6692 en moyenne, pour une augmentation de 34.6 pour cent ($P < 0.05$) Nous n'avons observé aucune diminution du débit cardiaque au réveil, nos patients présentant un débit cardiaque moyen de 5550 cc Remarquons que dans 4 cas le débit cardiaque ne s'élève pas d'emblée lors de l'induction ceci s'explique sans doute par l'anesthésie plus profonde dont s'accompagne l'induction Si nous comparons ces chiffres à ceux obtenus au méthoxyflurane, nous constatons une courbe totalement différente à partir d'un débit cardiaque pré-opératoire de 5549 cc, 75 pour cent des patients anesthésiés au méthoxyflurane présentent une diminution moyenne de 20 pour cent de leur débit cardiaque à la période d'entretien Au réveil, il persiste une diminution de 38 pour cent du débit cardiaque chez 60 pour cent de ces patients

D *Résistance périphérique* La vasodilatation est un caractère particulier de l'anesthésie à l'halothane-éther Initialement à 1836 dynes/sec/cm⁻⁵, la résistance totale tombe à 1215 dynes au cours de l'anesthésie, soit une diminution de 33 pour cent ($P < 0.001$) Au réveil, il persiste un certain degré de vasodilatation, puisque la résistance se chiffre à 1456 dynes par seconde Cette vasodilatation résiduelle est d'ailleurs facile à constater en clinique la peau est chaude, rosée, et les veines sont turgescentes Nous avons mesuré la température cutanée chez 5 patients ainsi anesthésiés Des l'induction de l'anesthésie, la température de la peau s'élève de 3° F, et cette augmentation dure jusqu'au réveil Pendant ce temps, la température centrale varie très peu Cette vasodilatation cutanée peut d'ailleurs s'apprécier par l'aspect des vaisseaux de la conjonctive oculaire Les photos 4 nous montrent l'état vasculaire comparatif de la conjonctive avant et au cours de l'anesthésie à l'halothane-éther De toute évidence, la vascularité est augmentée

Quant au méthoxyflurane, son administration s'accompagne d'effets nettement opposés à ceux que nous venons de décrire Il survient en effet au cours de l'anesthésie une vasoconstriction cutanéomuqueuse intense (figures 5 et 6), avec pâleur et un certain degré de froideur de la peau Au réveil, cette vasoconstriction peut devenir si intense qu'elle entraîne une stase capillaire avec cyanose des ongles et des muqueuses

E *Travail du myocarde pour maintenir la pression artérielle* Ce travail a été calculé en multipliant la pression artérielle moyenne par le débit cardiaque¹² L'omission de l'énergie cinétique engendrée par le myocarde ne fausse que très peu le résultat de ce calcul Au cours de l'anesthésie à l'halothane-éther, le travail myocardique est déjà diminué du fait de la vasodilatation périphérique, cependant, notre calcul démontre que même si cette vasodilatation facilite l'efficacité du myocarde, le cœur est stimulé, soit par voie hormonale, humorale ou réflexe, à produire un travail augmenté

DISCUSSION

Nos résultats nous conduisent donc à conclure que l'anesthésie à l'halothane-éther provoque deux modifications d'importance dans la dynamique cardiovasculaire : une augmentation du débit cardiaque et un état de vasodilatation. Il nous reste à tenter d'expliquer ces résultats.

Il est reconnu d'une part que l'halothane provoque une vasodilatation en bloquant l'effet stimulant des catécholamines sur les vaisseaux, la médullo-surrénale demeure également hypoactive pendant ce temps. La pseudo-ganglioplégie de l'halothane, si elle existe, demeure, de l'avis de Burn,¹³ de Millar et de Morris,¹⁴ partielle et incomplète. Le bloc vasomoteur causé par l'halothane se situe plutôt dans la paroi vasculaire elle-même, au niveau des récepteurs adrénergiques alpha,^{15 16 17} grâce à un mécanisme d'inhibition ou de compétition. Cette thèse est d'ailleurs confirmée par le fait que les stimulants adrénergiques ou vasoconstricteurs qui agissent spécifiquement sur les récepteurs alpha voient leur action vasopressive amoindrie en présence de l'halothane. Avec l'halothane-éther, la vasodilatation impressionnante et durable peut donc très bien relever de cette inhibition efficace du tonus vasomoteur par l'action directe de la fraction halothane sur les vaisseaux.

Par ailleurs, l'halothane-éther semble protéger le muscle cardiaque d'une certaine façon. Cela devient compréhensible si nous nous souvenons que le muscle cardiaque et les vaisseaux coronaires sont entièrement dépourvus de récepteurs adrénergiques alpha.¹⁸ C'est d'ailleurs un fait reconnu que les bloqueurs adrénergiques n'ont aucun effet direct sur le myocarde. Nickerson l'affirme dans son étude sur les dépresseurs adrénergiques¹⁹, Goodman et Gilman pour leur part affirment que le cœur peut répondre à une stimulation adrénergique même en présence d'un blocage adrénergique systémique.²⁰ L'anesthésie à l'halothane laisse donc le cœur susceptible de répondre à une stimulation adrénergique. C'est précisément à ce moment que la fraction éther de l'halothane-éther entre en jeu. Il a été démontré que l'éther joue vis-à-vis du myocarde le rôle d'un stimulant adrénergique grâce à son action sympathomimétique centrale ou périphérique. Cette notion a malheureusement été obscurcie par des expériences sur des cœurs isolés et sympathectomisés qui ont démontré une dépression directe du myocarde par l'éther administré dans de telles conditions. Au cours de l'anesthésie à l'halothane-éther, il n'existe pas de sympathectomie cardiaque, de sorte que les terminaisons adrénergiques peuvent conserver leur activité. L'augmentation de débit cardiaque chez nos patients laisse clairement sous-entendre que la fraction éther, soit par voie humorale, soit par stimulation réflexe du sympathique, a amélioré la performance du myocarde dans son ensemble.

Il ne faut d'ailleurs pas craindre l'activité du sympathique au cours de l'anesthésie. À notre sens, la majorité des substances anesthésiques utilisées en clinique conservent une certaine initiative au système sympathique. Il faut avoir été confronté avec le cauchemar d'administrer une anesthésie à un patient dont le système sympathique a été réellement anéanti, dont les réserves de catécholamines ont été réellement épuisées, par exemple après traitement à la réserpine, pour réaliser toute l'importance du sympathique en termes de survie du patient.

et de résistance au stress. A partir de ce moment l'anesthésiste prudent ne pourra s'empêcher de craindre une substance anesthésique qu'on dit déprimer les centres sympathiques, interrompre les réflexes adrénergiques au niveau des ganglions, isoler la médullo-surrénale et même bloquer la réponse des récepteurs en périphérie.

Nous avons démontré par le passé que le méthoxyflurane protège la réactivité sympathique au cours de l'anesthésie, tout en manifestant nos craintes sur l'état de la perfusion viscérale au moment où s'installe la vasoconstriction intense qui caractérise son administration. Il n'en est pas ainsi de l'halothane-éther : si d'une part, la fraction halothane provoque une vasodilatation durable, d'autre part la fraction éther compense par une augmentation de l'efficacité myocardique et du débit cardiaque, de sorte que se trouvent créées des conditions de perfusion viscérale idéales. Si l'on s'en tient aux principes d'hydraulique, il est beaucoup plus logique, pour augmenter la perfusion viscérale, de dilater les vaisseaux tout en augmentant l'activité de la pompe, plutôt que de déprimer la pompe tout en resserrant le calibre vasculaire, ou encore de déprimer à la fois les deux. Loin d'être illogique,²¹ l'halothane-éther azéotrope nous apparaît comme une association heureuse de deux substances anesthésiques dont l'une joue par rapport à l'autre le rôle d'un agent correctif efficace.

Ce travail a été rendu possible grâce à une subvention de la compagnie Ayerst, McKenna and Harrison, Montréal, P. Q.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 WYANT, G. M., MERRIMAN, J. W., HARLAND, J. H., & DONALDSON, H. V. The Cardiovascular Effects of Azeotropic Halothane-Ether. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 7: 91-9 (1960).
- 2 DOBKIN, A. B., DRUMMOND, B. A., & PURKIN, N. Anaesthesia with the Azeotropic Mixture of Halothane and Diethyl Ether. *Brit. J. Anaesth.* 31: 53 (1959).
- 3 DECHÊNE, J. P., HEBERT, C., & MCCLISH, A. Halothane-Ether in Cardiac Surgery. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 9: 61-74 (1962).
- 4 PRICE, H. L. General Anaesthesia and Circulatory Homeostasis. *Physiol. Rev.* 40: 187 (1960).
- 5 HUDON, F., JACQUES, A., DERY, R., ROUX, J., & MENARD, J. Respiratory and Haemodynamic Effects of Methoxyflurane Anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 10: 442-68 (1963).
- 6 APERIA, A. Hemodynamic Studies. *Scand. Arch. Physiol.* 83, suppl. 16 (1940).
- 7 GUYTON, A. C. Circulatory Physiology. Cardiac Output and Its Regulation, chap. 19, p. 301. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. (1963).
- 8 SEVERINGHAUS, J. W., & CULLEN, S. C. Depression of Myocardium and Body Oxygen Consumption with Fluothane. *Anesthesiology* 19: 165 (1958).
- 9 ADRIANI, J. The Chemistry and Physics of Anaesthesia, pp. 711-12. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, Publisher (1962).
- 10 GREENE, N. M. Inhalation Anesthetics and Carbohydrate Metabolism, pp. 83-6. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins Co. (1963).
- 11 DOBKIN, A. B., SONG, Y., & BRISWICK, V. G. The Effect of Methoxyflurane Nitrous Oxide Anaesthesia on Arterial pH, Oxygen Saturation, PaCO₂, and Plasma Bicarbonate in Man. *Anesthesiology* 23: 601 (1962).
- 12 BEST, G. H., & TAYLOR, N. B. Physiological Basis of Medical Practice, 5th ed., p. 141. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins Co. (1950).
- 13 BURN, J. H., EPSTEIN, H. G., FEIGAN, G. A., & PATON, W. D. M. Some Pharmacological Actions of Fluothane. *Brit. Med. J.* 2: 479 (1957).
- 14 MILLAR, R. A., & MORRIS, M. E. Induced Sympathetic Stimulation during Halothane Anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 7: 423 (1960).

- 15 BURN, J H & EPSTEIN, H G Hypotension due to Halothane Brit J Anaesth 31 199 (1959)
- 16 PRICE, M L & PRICE, H L Effects of General Anaesthetics on Contractile Response of Rabbit Aortic Strips Anesthesiology 23 16 (1962)
PRICE, H F Circulatory Actions of General Anesthetic Agents and Homeostatic Roles of Epinephrine and Norepinephrine in Man Clin Pharmacol Therap 2 163 (1961)
- 17 DEUTSCH, S, LINDE, H W, DRIPPS, R D, & PRICE, H L Circulatory and Respiratory Actions of Halothane in Normal Man Anesthesiology 23 631 (1962)
- 18 MORAN, N C & PERKINS, M E An Evaluation of Adrenergic Blockade of the Mammalian Heart J Pharmacol & Exper Therap 133 192 (1961)
- 19 NICKERSON, M The Pharmacology of Adrenergic Blockade Pharmacol Rev 1 27-101 (1949)
- 20 GOODMAN, L S & GILMAN, A The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2nd ed, p 483 New York Macmillan Company (1955)
- 21 JOHNSTONE, M, EVANS, V, & MURPHY, P V The Halothane-Ether Azeotrope An Illogical Mixture Canad Anaesth Soc J 8 53-63 (1961)
- 22 DAVENPORT, H The ABC of Acid Base Chemistry, 4th ed Chicago The University of Chicago Press (1958)