COMPARAISON DES EFFETS DE L'ACIDOSE RESPIRATOIRE AIGUE ET DE L'ACIDOSE METABOLIQUE AIGUE SUR LE REFLEXE D'OUVERTURE DE LA GUEULE DU CHIEN ANESTHESIE.

C. DAUTHIER,* J.H. GAUDY, F. FERRACCI ET P. BONNET

RÉSUMÉ

Les effets connus du dioxyde de carbone sur le seuil de la douleur ainsi que sur l'équilibre acido-basique et électrolytique du sujet sain, nous ont conduit à rechercher l'importance des variations de l'analgésie en fonction de l'hypercapnie au cours de l'anesthésie générale et les rôles respectifs de la molécule de dioxyde de carbone d'une part et des ions H^+ d'autre part.

Le réflexe nociceptif d'ouverture de la gueule (R.O.G.) a été étudié chez cinq chiens beagles anesthésiés à l'alfatésine à débit constant, dans des conditions d'hypercapnie aiguë et d'acidose métabolique aiguë.

L'hypercapnie aiguë n'entraîne une baisse significative du R.O.G. qu'à partir d'une valeur de la P_{aCO_2} modifiant significativement le $[H^+]$ (pH) sanguin soit 10.84 ± 1.04 kPa correspondant à un $[H^+]$ de 91.5 ± 13.24 nmol (pH 7.04 ± 0.06) ($p < 0.05$). A $[H^+]$ 204.5 ± 64.34 nmol/l (pH 6.7 ± 0.13) ($p < 0.01$) le réflexe n'atteint plus que 9.3 ± 3.9 pour cent ($p < 0.001$) de sa valeur initiale.

La perfusion d'une solution décinormale d'HCl à capnie constante, provoque un effondrement du R.O.G. Il existe une corrélation entre réflexe et acidose métabolique ($p < 0.05$).

Les auteurs constatent que les modifications du R.O.G. surviennent pour des valeurs extrêmes de $[H^+]$ a (pHa) incompatibles avec une anesthésie générale correctement conduite.

L'origine des mécanismes mis en jeu est discutée.

MOTS CLEFS: Anesthésie générale: Hypercapnie: Acidose: Réflexes: Douleurs.

L'INHALATION DE DIOXYDE de carbone chez l'homme ou chez l'animal, provoque de profondes altérations du système nerveux central. Administré à de faibles concentrations, le dioxyde de carbone par action directe déprime l'excitabilité corticale.¹ Dans une seconde phase l'activation de centres sous corticaux augmente l'excitabilité corticale. Enfin dans une troisième phase (ou phase anesthésique), de fortes concentrations du gaz entraînent une désactivation corticale et sous corticale. Cette propriété hypnotique du dioxyde de carbone est établie depuis longtemps.^{2,3}

Les réflexes mono et polysynaptiques sont déprimés par l'action directe du dioxyde de carbone sur la moelle.^{4,5} Cette dernière propriété suggère un effet analgésique du dioxyde de carbone puisque certains réflexes polysynaptiques sont en étroite corrélation avec la sensation de douleur.⁶ D'ailleurs plusieurs auteurs ont remarqué cet effet analgésique du dioxyde de carbone chez l'homme.^{7,8}

D'autre part, l'hypercapnie s'accompagne de modifications de l'équilibre électrolytique et acido-basique.⁹ Or les variations de $[H^+]$ (pH)

modifient les propriétés physiologiques des structures nerveuses.¹⁰

Le présent travail se propose d'étudier chez le chien anesthésié, un éventuel effet additionnel de l'hypercapnie sur le niveau d'analgésie ainsi que les rôles respectifs de la molécule de dioxyde de carbone et de l'acidose dans cet effet. Pour cela les variations du réflexe d'ouverture de la gueule (R.O.G.) ont été étudiées dans des situations d'acidose respiratoire aiguë et d'acidose métabolique aiguë. Le R.O.G. a été choisi comme réflexe polysynaptique nociceptif car dans certaines conditions, il est corrélé à un comportement de douleur expérimentale.^{11,12}

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Le travail a été réalisé sur cinq chiens mâles (beagles âgés d'un an) d'un poids moyen de 15 kg. Chaque chien a subi deux expériences espacées d'au moins deux semaines : hypercapnie aiguë, puis acidose métabolique aiguë. Trente minutes avant l'induction de l'anesthésie les animaux ont été prémédiqués par du sulfate d'atropine (0.25 mg), du diazépam (10 mg) et du chlorhydrate de kétamine (250 mg), administrés en intramusculaire. L'anesthésique utilisé, l'alfatésine (610 ml du produit dans 250 ml d'une solution

*Laboratoire d'anesthésiologie. Hôpital Rothschild – 33, bd de Picpus 75012 Paris – Département d'anesthésiologie Hôpital St Antoine (Professeur Claude Guilmot).

électrolytique) a été administré en intra-veineux, à l'aide d'une pompe à débit constant (2 à 4 ml/kg/h de la solution). Les animaux installés en décubitus dorsal ont été intubés sans curare (sonde N° 8.5). Un cathéter était placé par voie percutanée dans une artère fémorale afin de recueillir des échantillons de sang pour la mesure immédiate des gaz du sang (Instrumentation Laboratory Model 213) et la mesure de la pression artérielle (capteur Statham P23 IA). La concentration fractionnaire de dioxyde de carbone dans les gaz expirés (FE_{CO_2}) a été analysée en continu par un analyseur rapide (Beckman LB2). La température rectale a été maintenue constante à 37°C, à l'aide d'un matelas chauffant thermostaté. Un second abord veineux était utilisé pour l'injection de la solution acide.

Le parodonte du maxillaire supérieur était stimulé au moyen d'électrodes aiguille en acier non isolé implantées à la base d'une canine (distance inter-électrode de cinq millimètres). La stimulation électrique était constituée d'un choc rectangulaire de 1 ms de durée délivré toutes les cinq secondes par un stimulateur à tension constante. Une paire d'électrodes aiguille en tungstène, isolée au téflon jusqu'à la pointe servait à l'enregistrement électromyographique (EMG) du ventre antérieur du muscle digastrique ipsilatéral. La résistance inter-électrode était de 2000 à 3000 ohms et ne subissait pas de variation significative en cours d'expérience. L'intensité évoquant 70 à 80 pour cent de réponses réflexes était alors recherchée et considérée comme le seuil (S). La stimulation était ensuite ajustée autour de 6 à 8 S pour se placer de façon certaine dans une situation de douleur expérimentale identique à celle décrite par Oliveras, *et al.*¹² ou Fung *et al.*¹¹. Les activités EMG étaient dérivées via un amplificateur vers : 1) un oscilloscope à mémoire permettant la visualisation continue et la prise de photographie ; 2) un intégrateur de surface qui après rectification, quantifiait les réflexes en Unités arbitraires (U.a.).

Après l'obtention d'un état stable jugé sur FET_{CO_2} et l'EMG, chaque expérimentation débutait par une période de contrôle de 15 minutes.

Tous les animaux respiraient de l'oxygène afin d'éviter toute altération du R.O.G. provoquée par une éventuelle hypoxie en cours d'expérience. L'hypercapnie était induite par l'emploi d'un circuit fermé. Les prélèvements de sang artériel étaient pratiqués, outre le contrôle, à chaque élévation de 1 pour cent de FET_{CO_2} , dans la mesure ou la rapidité des variations le permettait. Les mêmes paramètres physiologiques ont

été étudiés au cours d'une acidose métabolique aiguë induite par la perfusion d'une solution d'HCl décinormale. La capnie était maintenue constante malgré l'augmentation de la ventilation, à l'aide du circuit fermé. Lorsque des variations du réflexe étaient remarquées des échantillons de sang étaient prélevés. A des valeurs de $[H^+]$ (pH) mettant en danger la survie des animaux les expériences étaient interrompues.

Les valeurs numériques des paramètres étudiés, moyennes et écarts-type, ont été soumises au test d'égalité des variances, condition d'appariement, recherche de corrélations entre quantification des réflexes et $[H^+]$ (pH) ainsi que test de significativité au moyen de la distribution "t" de Student. Pour chaque animal, des échantillons de quinze valeurs successives de réflexes ont été isolés au cours des prélèvements sanguins. Afin de permettre la comparaison inter-individuelle, ces valeurs numériques ont été converties en pourcentage par rapport aux valeurs de contrôle ramenées à 100.

RESULTATS

Effet de L'Hypercapnie Aiguë: Figure 1 – Tableau I

L'hypercapnie n'entraîne pas de modification significative du R.O.G. intégré tant que la FET_{CO_2} est inférieure à 11.5 pour cent (la Pa_{CO_2} correspondante étant de 10.84 ± 1.04 kPa). A partir de

FIGURE 1 Effet de l'hypercapnie aiguë sur le R.O.G. U.a. : unités arbitraires ; $FET_{CO_2}\%$: concentration fractionnaire de dioxyde de carbone dans les gaz de fin d'expiration ; m : moyenne ; S.d. : écart type ; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

TABLEAU I

FET _{CO₂} (pour cent)	Pa _{CO₂} -kPa m ± s.d.	[H ⁺]nmol/l m ± s.d.	pH-unité pH m ± s.d.
6.50	6.97 ± 0.63	63.82 ± 7.94	7.19 ± 0.05
7.50	7.78 ± 0.66	72.5 ± 2.4 NS	7.14 ± 0.01 NS
8.50	8.64 ± 0.19	77.7 ± 2.54 NS	7.11 ± 0.01 NS
9.50	9.33 ± 0.5	81.6 ± 9.99 NS	7.09 ± 0.05 NS
11.50	10.84 ± 1.04	91.5 ± 13.24 *	7.04 ± 0.06 *
13.50	24.74 ± 5.33	176.2 ± 42.77 *	6.76 ± 0.11 **
13.80	29.06 ± 10.06	204.5 ± 64.34 *	6.70 ± 0.13 **

[H⁺] et pH dans le sang artériel au cours de l'hypercapnie aiguë. Symboles identiques à ceux de la Figure 1.

FIGURE 2 Effet de l'acidose métabolique aiguë sur le R.O.G. V: coefficient de corrélation (estimation de p); axy: coefficient de régression de y en x; ayx: coefficient de régression de y en x; *: P < 0,05 degré de significativité d'après le test de l'hypothèse nulle p = 0.

ces valeurs les réflexes s'effondrent brutalement et à Pa_{CO₂} de 29 ± 10 kPa ils ne représentent plus que 9.3 ± 3.9 pour cent (p < 0,001) de leur valeur initiale.

Parrallèlement les réflexes ne subissent pas de modification significative au-dessous de [H⁺] 91.5 ± 13.24 nmol/l (au-dessus de pH 7.04 ± 0.06). Pour des valeurs égales ou inférieures les activités réflexes varient pour s'abaisser de plus de 90 pour cent à [H⁺] 204.5 ± 64.34 nmol/l (pH 6.7 ± 0.13) (p < 0.01).

Effet de L'Acidose Métabolique Aiguë: Figure 2

Pour chaque animal la baisse du pH provoquée par la perfusion d'une solution décinormale de HCl à Pa_{CO₂} constante est en corrélation avec une importante diminution du réflexe (p < 0.05).

DISCUSSION

Chez le chien anesthésié la baisse du pH qu'elle soit d'origine métabolique ou respira-

toire, provoque une importante diminution du réflexe nociceptif d'ouverture de la gueule. Ainsi au cours de l'hypercapnie aiguë il faut attendre une baisse significative du pH artériel (p < 0.05) pour observer une inhibition du R.O.G. De même en cas d'acidose métabolique la diminution du réflexe est corrélée à celle du pH (p < 0.05). Ces résultats sont en accord avec plusieurs auteurs^{10,13,14} ayant suggéré que les effets du dioxyde de carbone sur le système nerveux, dépendent des modifications du pH du milieu intérieur de la fibre nerveuse. Au contraire pour Lorente De No¹⁵ l'acidose en l'absence de dioxyde de carbone ne reproduit pas certains effets essentiels de la molécule sur la fibre nerveuse. Pour cet auteur outre son rôle dans l'équilibre acido-basique le dioxyde de carbone possède des propriétés spécifiques. En fait, de nombreuses constatations sont en faveur du rôle du dioxyde de carbone par l'intermédiaire des modifications acido-basiques et électrolytiques qu'il engendre.

En l'absence d'anhydrase carbonique¹⁶ les neurones ne peuvent transformer le dioxyde de carbone en anhydride carbonique et le laissent diffuser. Une augmentation de la Pa_{CO₂} aura donc pour conséquence l'hyperpolarisation névroglique par élévation du potassium intra-cellulaire échangé contre H⁺. Or, pour Laborit¹⁷ une mise au repos globale du système nerveux accompagne la repolarisation des cellules névrogliques.

Les effets observés peuvent relever des modifications du Ca⁺⁺ ionisé en rapport avec les variations de [H⁺] (pH) et/ou du dioxyde de carbone. En effet le rôle du Ca⁺⁺ dans la physiologie nerveuse est essentiel. Une diminution du calcium extra-cellulaire augmente le seuil de stimulation et réduit l'excitabilité.¹⁸ Le calcium lui-même pénètre dans la fibre nerveuse et peut engendrer dans certains neurones un courant suffisant pour contribuer ou même être responsable d'un potentiel d'action.¹⁹ De plus l'entrée

de Ca^{++} dans la terminaison nerveuse intervient dans la libération des neurotransmetteurs.²⁰ Une photoprotéine calcium-sensible injectée dans l'axone géant de Calmar voit sa luminescence réduite par cinq pour cent de dioxyde de carbone²¹ indiquant la baisse de Ca^{++} dans la fibre. De même la diminution du pH en dehors de toute modification du dioxyde de carbone influence la concentration intracellulaire de calcium.²² La baisse du calcium intracellulaire, induite par le dioxyde de carbone va en conséquence dans le sens d'une diminution d'activité du système nerveux.

D'autre part l'activité du Gaba, neuromédiateur inhibiteur, est augmentée au cours de l'acidose.²³ Dans les mêmes conditions l'utilisation de noradrénaline et des érotone est augmentée et celle de dopamine diminuée.²³

Si grâce à sa grande diffusibilité le dioxyde de carbone peut altérer le système nerveux par l'intermédiaire des modifications acido-basiques et électrolytiques qu'il y engendre, le rôle de l'acidose métabolique aiguë est moins évident. En effet dans de nombreuses circonstances cliniques au cours desquelles la concentration en H^+ du sang artériel s'abaisse considérablement, celle du L.C.R. se maintient dans des limites étroites.²⁴ Ainsi Eisele, Eger et Muallem²⁵ étudiant les effets de l'acidose métabolique sur le M.A.C. à l'halothane ont constaté de faibles variations du pH cisternal compte tenu du pH artériel. Dans ces conditions pour ces auteurs, cette différence entre les deux pH serait à l'origine de la faible diminution du M.A.C. par rapport à celle observée au cours de l'acidose respiratoire, pour des variations du pH artériel identiques. En effet, au cours de l'hypercapnie aiguë les pH ($[\text{H}^+]$) artériels et cisternaux sont comparables.^{20,26}

Lors de la présente étude, contrairement aux expériences précédentes, l'acidose métabolique a été observée à PaCO_2 constante. Or, comme pour certains auteurs l'hypocapnie peut être responsable soit d'une augmentation,^{27,28} soit d'une diminution²⁹ du seuil de la douleur, le stade de l'anesthésie au cours d'une acidose métabolique à PaCO_2 non constante peut être altéré par l'une et l'autre de ces variables. D'autre part le contenu en H^+ du L.C.R. n'est pas uniforme, en particulier les $[\text{H}^+]$ (pH) cisternaux et lombaires sont différents.³⁰ De plus l'acidité du L.C.R. n'est pas un reflet fidèle des variations rapides d' H^+ dans le S.N.C. puisque les électrolytes peuvent diffuser du sang au neurone à travers les fentes intergliales.³¹

Toutes ces altérations du système nerveux

occasionnées par l'élévation de la concentration en H^+ ne semblent pas avoir d'impact spécifique limité, en particulier sur l'analgésie. L'inhibition du réflexe nociceptif apparaît comme le reflet d'une modification globale de la physiologie du système nerveux. A l'encontre de cette dernière hypothèse, Dell et Bonvallet³² ont constaté un éveil cortical consécutif à une augmentation de l'activité réticulaire au cours de l'hypercapnie (situation rencontrée lors de la seconde phase précédemment décrite). Dans ces conditions les réponses segmentaires sont affaiblies.³³ Mais cette situation est improbable sous anesthésie profonde.

BIBLIOGRAPHIE

1. GELLHORN, E. On physiological action of carbon dioxide on cortex and hypothalamus. *Electroenceph. Clin. 5*: 401 (1953).
2. HICKMAN, H.H. A letter on suspended animation, London, cité par Thompson, C.J.S. *Br. Med. J. 2*: 843 (1912).
3. WATERS, R.M. Toxic effects of carbon dioxide. *New Orl. Med. Surg. J. 90*: 219-224.
4. ESPHIN, D.W. & ROSENSTEIN, R. Analysis of spinal depressant actions of carbon dioxide and acetazolamide. *Archs. int. Pharmacodyn. Ther. 143*: 498 (1963).
5. KIRSTEIN, L. Early effects of oxygen lack and carbon dioxide excess on spinal reflexes. *Acta Physiol. Scand. 23*: Suppl. 80 1 (1951).
6. WILLER, J.C. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain 3*: 69 (1977).
7. DUNDEE, J.W. BLACK, G.W. & NICHOLL, R.M. Alterations in response to somatic pain associated with anaesthesia. IX: The effects of hypercarbia and catecholamines. *Brit. J. Anaesth. 34*: 24 (1962).
8. STOKES, J., CHAPMAN, W.P. & SMITH, L.H. Effects of hypoxia and hypercapnia on perception of thermal cutaneous pain. *J. Clin. Invest. 27*: 299 (1948).
9. BRODIE, D.A. & WOODBURY, D.M. Acid-base changes in brain and blood of rats exposed to high concentrations of carbon dioxide. *Amer. J. Physiol. 192*: 91 (1958).
10. LEHMANN, J.E. The effects of changes in pH on the action of mammalian A nerve fibers. *Am. J. Physiol. 118*: 600 (1937).
11. FUNG, D.T.H., HWANG, J.C., CHAN, S.H.H. & CHAN, Y.S. Jaw-opening reflex as pain response in rabbit: preliminary report. *J. Dent. Res. 55*: 917 (1976).
12. OLIVERAS, J.L., WODA, A., GUILBAUD, G. & BESSON, J.M. Inhibition of the jaw opening reflex by electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the awake, unrestrained cat. *Brain Research 72*: 328 (1974).
13. ADRIAN, E.D. The recovery process of excitable tissues. *Ann. J. Physiol. 54*: 1 (1920).
14. MITCHELL, R.A., LOESCHKE, H.H., MASSON, W.H. & SEVERINGHAUS, J.W. Respiratory re-

- sponses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J. Appl. Physiol.*, **18**: 523 (1963).
15. LORENTE DE NO, R. A study of nerve physiology. In: *Studies from the Rockefeller Inst. Med. Res.* **131**: 1 (1947).
 16. GIACOBINI, E. Localisation of carbonic anhydrase in the nervous system. *Science* **134**: 3489 (1961).
 17. LABORIT, H. *Neurophysiologie : aspects métaboliques et pharmacologiques*. Paris : Masson et Cie (1969).
 18. FRANKENHAEUSER, B. & HODGKIN, A.L. The actions of calcium on the electrical properties of squid axons. *J. Physiol.* **137**: 218 (1957).
 19. BAKER, P.F., HODGKIN, A.L. & RIDWAY, E.B. Depolarisation and calcium entry in squid giant axons. *J. Physiol.* **218**: 709 (1971).
 20. MILEDI, R. Transmitter release induced by injection of calcium ions into nerve terminals. *Proc. R. Soc. Lond. B.* **183**: 421 (1973).
 21. BAKER, P.F. & HONERJÄGER, P. Influence of carbon dioxide on level of ionised calcium in squid axons. *Nature* **275**: 160 (1978).
 22. LEA, T.S. & ASHLEY, C.C. Increase in free Ca^{++} in muscle after exposure to CO_2 . *Nature* **275**: 236 (1978).
 23. GARCIA DE YEBENES PROUS, J. CARLSSON, A. & MENA GOMEZ, M.A. The effect of CO_2 on Monocunine Metabolism in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **301**: 11 (1977).
 24. ROBIN, E.D., WHALEY, R.D., CRUMP, C.H., BIEKELMANN, A.G. & TRAVIS, D.M. Acid-base relations between spinal fluid and arterial blood with special reference to control of ventilation. *J. Appl. Physiol.* **13**: 385 (1958).
 25. EISELE, J.H., EGER, E.I., II, & MUALLEM, M. Narcotic properties of carbon dioxide in the dog. *Anesthesiology* **28**: 856 (1967).
 26. MESSETER, K. & SIESJÖ, B.K. Regulation of the CSF pH in acute and sustained respiratory acidosis. *Acta Physiol. Scand.* **83**: 21 (1971).
 27. CLUTTON-BROCK, J. The cerebral effects of over-ventilation. *Brit. J. Anaesth.* **29**: 111 (1957).
 28. ROBINSON, J.S. & GRAY, T.C. Observations on the cerebral effects of passive hyperventilation. *Brit. J. Anaesth.* **33**: 62 (1961).
 29. ROSSETT, J. The experimental production of rigidity of abnormal involuntary movements and of abnormal states of consciousness in man. *Brain* **47**: 293 (1924).
 30. BLAYO, M.C. & POCIDALO, J.J. Equilibre acido-basique et pression partielle d'oxygène du L.C.R. cisternal et lombaire chez l'homme. *Bull. Physiopath. Resp.* **11**: 171 (1975).
 31. NICHOLLS, J.G. & KUFFLER, S.W. Extracellular space as a pathway for exchange between blood and neurous in the central nervous system of the leech: Ionic composition of glial cells and neurons. *J. Neurophysiol.* **27**: 645 (1964).
 32. HUGELIN, A. & DUMONT, S. Integrations motrices et vigilance chez l'encéphale isolé. I. Inhibition réticulaire du réflexe d'ouverture de la gueule. *Arch. Ital. Biol.* **99**: 219 (1961).
 33. DELL, P. & BONVALLET, M. Contrôle direct et réflexe de l'activité du système réticulé activateur ascendant du tronc cérébral par l'oxygène et le gaz carbonique du sang. *C.R. Soc. Biol. Paris* **148**: 855 (1954).

ABSTRACT

A few effects of carbon dioxide on pain threshold and acid-base balance are known. The purpose of this study was to investigate specifically the variations of analgesia in relation to hypercapnia during general anaesthesia and the respective roles played by carbon dioxide and $[\text{H}^+]$.

The nociceptive jaw opening reflex was studied on five beagle dogs anaesthetized with alfathesin administered at constant rate under acute hypercapnic conditions and acute metabolic acidosis. Acute hypercapnia did not decrease the jaw opening reflex significantly until a level was reached where PaCO_2 values modified blood $[\text{H}^+]$ (pH) significantly (10 ± 1.04 kPa corresponding to $[\text{H}^+] 91.5 \pm 13.24$ nmol/l (pH 7.04 ± 0.06) $p < 0.05$). At $[\text{H}^+] 176.2 \pm 42.77$ nmol/l (pH 6.7 ± 0.13) ($p < 0.01$) the reflex was only 9.3 ± 3.9 per cent ($p < 0.001$) of its initial value. The infusion of decinormal solution of HCl during constant capnia caused an abrupt drop of the reflex. There was a correlation between reflex and metabolic acidosis ($p < 0.05$). The authors conclude that modification of the jaw opening reflex occurs with extreme values of arterial $[\text{H}^+]$ incompatible with safe anaesthesia and they discuss the mechanisms involved.