Effets ventilatoires d'une hypothermie modérée (36° C–28° C) chez le chien anesthésié à l'halothane

Jean-Henri Gaudy MD, Jean-François Sicard MD,
Olivier Gateau MD, Raymond Maneglia MD,
Marielle Quignon ATOS

Les modifications de l'hémodynamique systémique (pression artérielle moyenne, $\overline{PA}$; fréquence cardiaque, fc ; débit cardiaque, $\dot{Q}_c$), de la consommation d'oxygène, $\dot{V}O_2$ et de la ventilation (ventilation minute, $\dot{V}$; fréquence respiratoire, f ; volume courant, V_T ; et gaz du sang artériel) et plus particulièrement des temps respiratoires (durée de l'inspiration, T_I ; durée de l'expiration, T_E ; durée du cycle respiratoire, $TTOT$), du mode respiratoire ($T_I/TTOT$) et de la commande ventilatoire (V_T/T_I), ont été étudiées chez six chiens au cours d'une hypothermie progressive (36° C–28° C) sous anesthésie à l'halothane à niveau constant ($CAM = 1,5$). $\overline{PA}$, fc et $\dot{Q}_c$ diminuèrent. $\dot{V}$ et f diminuèrent significativement, la diminution de f étant corrélée à celle de la température ($r = 0,66$; $P < 0,01$). La diminution de V_T ne fut pas significative. La PaO_2 et le pH_a diminuèrent tandis que la $PaCO_2$ augmenta légèrement. La diminution de la ventilation fut liée essentiellement à une modification des temps respiratoires (T_I et T_E) qui augmentèrent (T_E plus que T_I) et de la commande ventilatoire (V_T/T_I) diminuant en raison de l'augmentation de T_I . La relation entre les modifications de V_T/T_I et celles de $T_I/TTOT$ ne fut pas uniforme au cours de l'abaissement de la température. Les modifications des temps respiratoires et du mode respiratoire pourraient être dues à une action du froid sur les structures centrales du contrôle de la ventilation.

Key words

VENTILATION: anaesthetics, effects of;
ANAESTHETIC, VOLATILE: halothane;
TEMPERATURE: hypothermia.

Laboratoire d'Anesthésiologie, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27 rue Chaligny, 75012 Paris, France.

Correspondance à adresser : Dr J.H. Gaudy, Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôpital Rothschild, 33 Bvd de Picpus, 75012 Paris, France.

Ce travail a été réalisé grâce à une aide de la Fondation pour la Recherche Médicale (France).

Accepted for publication 14th August, 1992.

Changes in systemic haemodynamic variables (mean arterial pressure, MAP; heart rate, HR; cardiac output, $\dot{Q}_c$), in oxygen consumption, $\dot{V}O_2$, and in ventilation (minute ventilation, $\dot{V}$; respiratory frequency, f ; tidal volume, V_T ; and arterial blood gases) with particular attention to respiratory times (duration of inspiration, T_I ; duration of expiration, T_E ; duration of the breathing cycle, $TTOT$), to respiratory timing ($T_I/TTOT$) and respiratory drive (V_T/T_I) were studied during moderate progressive hypothermia (36° C to 28° C) during stable halothane anaesthesia (MAC = 1.5) in six dogs. MAP, HR and $\dot{Q}_c$ decreased; $\dot{V}$ and f decreased, the decrease in f being correlated with that in temperature ($r = 0.66$; $P < 0.01$). Tidal volume did not change. The PaO_2 and pH_a decreased while $PaCO_2$ increased slightly. The decrease in ventilation was related to changes in respiratory times (T_I and T_E) which increased (T_E more than T_I) and in respiratory drive (V_T/T_I) which decreased due to the increase in T_I . The relation between V_T/T_I and $T_I/TTOT$ changes was not constant during cooling. Changes in respiratory times and drive could be due to the effect of cold on medullary respiratory control.

L'hypothermie (température centrale inférieure à 36° C) est une complication fréquente de l'anesthésie et de la chirurgie. Elle est le plus souvent modérée, rarement inférieure à 30° C.¹ Beaucoup d'observations ont été rapportées concernant les effets de l'hypothermie sur la ventilation, mais il s'agit le plus souvent d'observations d'hypothermie accidentelle. Certaines études expérimentales rapportent plus particulièrement les effets de l'hypothermie sur les réponses ventilatoires à l'hypoxie et à l'hypercapnie.²⁻⁹ En dehors d'une étude des modifications respiratoires pendant le réchauffement et le réveil de chats ayant été anesthésiés avec du pentobarbital,¹⁰ les modifications précises de la ventilation et du régime ventilatoire n'ont pas été décrites. Dans cette dernière étude, comme dans la plupart des études, la profondeur de l'anesthésie n'a pas été contrôlée, les animaux ayant été étudiés pendant la phase de réveil. Or il est bien connu que les variations de la profondeur de l'anesthésie s'accor-

pagent de modifications de la ventilation. De plus l'hypothermie a un effet sur la ventilation et un effet sur la profondeur de l'anesthésie. Aussi est-il souvent difficile de faire la part des modifications ventilatoires provoquées par l'hypothermie de celles induites par les variations de la profondeur de l'anesthésie. C'est pourquoi nous avons étudié les effets ventilatoires d'une hypothermie progressive chez le chien anesthésié à l'halothane, le niveau de l'anesthésie étant maintenu constant.

Méthodes

L'étude conforme aux recommandations de la convention d'Helsinki, a été réalisée chez six chiens beagle, mâles (poids, moyenne $\pm$ écart-type = $15 \pm 1,2$ kg). Les animaux n'ont pas reçu de prémédication. Ils ont été placés dans une caisse transparente d'un volume de 100 litres et l'anesthésie a été induite avec de l'halothane (3%) et de l'oxygène. Dès les premiers signes d'anesthésie suffisamment profonde, les animaux ont été placés sur une table d'opération et, après intubation oro-trachéale rapide, l'anesthésie a été entretenue avec de l'halothane (2%) dans de l'air ($FiO_2 = 0,21$). Les chiens ont été installés en décubitus latéral gauche. Un cathéter vésical a été mis en place. Une artère fémorale a été cathétérisée afin de prélever des échantillons pour la mesure des gaz du sang (analyseur Instrument Laboratories modèle 1302) permettant de corriger les mesures en fonction de la température, étalonné avec des solutions tampons standards – pH 6,840 et 7,384 – et avec des gaz étalons standards – CO_2 : 0% et 10,05% ; O_2 : 4,96% et 12,2%), de l'hémoglobine et de la saturation artérielle en oxygène (cooxymètre Instrument Laboratories modèle 182 équipé d'un système de mesure pour le sang de chien); cet abord artériel a permis la mesure de la pression artérielle systémique (capteur Statham P23 1A). Un cathéter de Swan-Ganz (5F) a été introduit dans la veine jugulaire externe droite et son extrémité a été placée dans une artère pulmonaire sous contrôle oscilloscopique de la courbe de pression intravasculaire (capteur Statham P23 1A). Ce cathéter a permis la mesure du débit cardiaque par thermodilution (calculateur Hewlett-Packard), la mesure de la température centrale, et le prélèvement d'échantillons de sang pour la mesure des gaz du sang veineux mêlé, de la saturation en oxygène et de l'hémoglobine. Les contenus en oxygène du sang artériel et du sang veineux mêlé ont été calculés ainsi que la consommation d'oxygène: $\dot{V}O_2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} = Q_c \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \times (C_{CaO_2} - C_{CvO_2}) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

Les concentrations de fin d'expiration du gaz carbonique et de l'halothane ont été surveillées en continu (analyseur Hewlett-Packard et Anaesthetic Gas Monitor WTI Holland). La ventilation a été mesurée à l'aide d'un pneumotachographe Gould étalonné au début et à la fin des expériences. La pression artérielle systémique, les

concentrations de gaz carbonique et d'halothane et le spirogramme (débit, $\dot{V}$ et volume courant, V_T) ont été enregistrés sur un polygraphe (Beckman, Dynograph R 411). Les temps respiratoires (T_I , T_E , $TTOT$) ont été mesurés à partir du signal de débit. La ventilation minute, le débit inspiratoire moyen ($\dot{V}_I/T_I$) et le rapport $T_I/TTOT$ ont été calculés.

La température centrale a été abaissée progressivement de 36°C à 28°C par ventilation externe d'air froid non humidifié. Afin de maintenir constant le niveau d'anesthésie ($MAC = 1,5$)¹¹ la concentration de fin d'expiration d'halothane a été diminuée de 1,5% à 36°C à 0,69% à 28°C . Les paramètres ventilatoires (T_I , T_E , $TTOT$, $\dot{V}$, $\dot{V}_I/T_I$, et $T_I/TTOT$) ont été mesurés à chaque degré d'abaissement de la température. A 36°C , 32°C , et 28°C , et 28°C ces paramètres ont été mesurés au bout de 15 minutes d'état stable de la concentration de fin d'expiration d'halothane; la pression artérielle systémique, le débit cardiaque, les gaz du sang artériel et veineux mêlé, la concentration d'hémoglobine et la saturation en oxygène du sang artériel et du sang veineux mêlé ont également été mesurés. Pendant la durée des expériences les animaux ont reçu 1,0 à 1,5 litres d'une solution de lactate de Ringer perfusée lentement dans une veine d'une patte avant.

Les résultats ont été analysés par une analyse interindividuelle de variance (ANOVA) pour mesures répétées et le test de Newman-Keuls a été utilisé pour la comparaison des différences entre les moyennes. Le degré de signification à 5% a été retenu.

Résultats

Chaque expérience a duré de sept à huit heures. Aucun frisson n'a été observé cliniquement. Les animaux se sont réveillés normalement après réchauffement progressif. Les effets hémodynamiques de l'hypothermie sont reportés Tableau: l'hypothermie a provoqué une diminution significative de la pression artérielle moyenne ($98,5 \pm 20$ mmHg à 36°C , $90,4 \pm 21,8$ mmHg à 28°C), de la fréquence cardiaque ($123,3 \pm 17,5$ à 36°C , $85,0 \pm 17,5$ à 28°C) et du débit cardiaque ($3,36 \pm 1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ à 36°C , $2,52 \pm 0,46 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ à 28°C).

Les modifications ventilatoires provoquées par l'hypothermie sont illustrées Figure 1 ($\dot{V}$, V_T , f) et Figure 2 (T_I , T_E , $T_I/TTOT$, $\dot{V}_I/T_I$). La ventilation minute a diminué régulièrement et significativement (diminution de 50,6% entre 36°C et 28°C). Cette diminution de la ventilation minute a été due à une diminution non significative du volume courant à partir de 31°C , et surtout à la diminution régulière et significative de la fréquence respiratoire: diminution de 46,2% entre 36°C et 28°C . Cette diminution de la fréquence respiratoire est corrélée de façon linéaire avec la diminution de la température ($r = 0,661$; $P < 0,01$). La durée de l'inspiration (T_I) a augmenté signi-

TABLEAU Valeurs (moyenne $\pm$ écart-type) des gaz du sang artériel et des paramètres hémodynamiques. Pour la signification statistique des résultats se référer au texte

Température °C	PaO ₂ mmHg	PaCO ₂ mmHg	pH _a	$\overline{PA}$ mmHg	$\dot{V}_c$ L · min ⁻¹	$\dot{Q}_c$ L · min ⁻¹
36	89,6 12,7	48,9 4,2	7,28 0,04	98,5 20,1	123,3 17,5	3,36 0,65
32	81,9 21,7	47,2 8,3	7,29 0,07	100,8 20,0	110,0 25,3	3,19 0,61
28	75,9 19,1	52,6 6,0	7,22 0,05	90,45 21,8	85,0 13,8	2,52 0,46

FIGURE 1 Valeurs (moyenne $\pm$ écart-type) du volume courant (VT, ml), de la ventilation minute ($\dot{V}$, L · min⁻¹) et de la fréquence respiratoire (f) au cours de l'abaissement de la température centrale de 36° C à 28° C chez six chiens anesthésiés à l'halothane.

ficativement entre 36° C et 28° C; la durée de l'expiration (TE) a aussi augmenté, mais de manière non significative. Le rapport Ti/T_{TOT} a évolué en deux phases: pas de variation significative entre 36° C et 31° C; diminution significative entre 31° C et 28° C. Le débit inspiratoire moyen ($\dot{V}_T \cdot Ti$) a diminué régulièrement et significativement entre 36° C et 28° C (diminution de 48%).

Les valeurs des gaz du sang artériel (Tableau) ont été modifiées, mais de manière non significative: diminution du pH (7,28 à 36° C, 7,22 à 28° C); diminution de la PaO₂ (89,6 $\pm$ 12,7 mmHg à 36° C; 81,9 $\pm$ 21,7 mmHg à 32° C; 75,9 $\pm$ 19,1 mmHg à 28° C); augmentation de PaCO₂ (48,9 $\pm$ 4,2 mmHg à 36° C; 52,6 $\pm$ 6,07 mmHg à 28° C). La consommation d'oxygène a diminué régulièrement et significativement: 5,48 ml · kg⁻¹ à 36° C; 3,16 ml · kg⁻¹ à 32° C; 2,13 ml · kg⁻¹ à 28° C.

Discussion

Certaines conditions expérimentales de la présente étude méritent quelques commentaires. La vessie a été cathé-

FIGURE 2 Valeurs (moyenne $\pm$ écart-type) de la durée de l'inspiration (Ti), de la durée de l'expiration (Te), du rapport Ti/T_{TOT} et du rapport $\dot{V}_T/Ti$ (ml · s⁻¹) au cours de l'abaissement de la température centrale de 36° C à 28° C chez six chiens anesthésiés à l'halothane.

risée afin d'éviter les effets d'une distension vésicale sur la ventilation ou sur la circulation.¹² Les animaux n'ont pas été prémédiqués et l'anesthésie a été induite avec l'anesthésique utilisé (halothane) afin d'éviter les interférences connues entre les anesthésiques. Alors que la température centrale normale du chien est de 38° C, l'étude a débuté à une température de 36° C, correspondant à celle observée après l'induction de l'anesthésie; en effet il existe une diminution rapide de la température centrale après induction d'une anesthésie générale.¹ La profondeur de l'anesthésie a été contrôlée grâce à l'utilisation d'un agent anesthésique par inhalation, l'halothane. L'estimation de la profondeur de l'anesthésie et son contrôle sont possibles avec les agents anesthésiques par inhalation depuis l'introduction de la notion de concentration alvéolaire minimale (CAM) par Merkel et Eger.¹³ La CAM dépend de la température corporelle.¹¹ Chez le chien anesthésié à l'halothane la CAM diminue presque linéairement en fonction de la température centrale: diminution de 50% de la CAM pour une diminution de température de 10° C.

Dans la présente étude nous nous sommes basés sur les résultats de Regan et Eger.¹¹ Ces derniers résultats ont été obtenus chez des chiens bâtarde. Il est peu probable, quoique non prouvé, qu'il existe une différence dans la même espèce et que les beagles se comportent différemment des bâtards. Comme dans l'étude de Regan et Eger, la CAM n'a pas été préalablement mesurée pour chaque chien et pour chaque niveau de température. Or des variations individuelles, certes peu importantes, existent. Aussi est-il possible qu'avec une méthodologie plus rigoureuse les résultats aient été légèrement différents. De plus, sauf à 36° C, 32° C et 28° C, la stabilité de la concentration de fin d'expiration d'halothane n'a pas été vérifiée pour les mesures intermédiaires. La température centrale a été abaissée par ventilation externe d'air froid non humidifié. Même si la peau des chiens n'a pas été rasée ni humidifiée avec de l'eau ou de l'alcool (techniques utilisées par certains auteurs), il n'est pas possible d'éliminer la possibilité de modifications ventilatoires liées à la stimulation de thermorécepteurs cutanés. Il est peu probable que les résultats observés dans la présente étude aient été influencés par la durée de l'anesthésie. En effet, Blair et coll¹⁴ n'ont pas observé de modification de la fréquence respiratoire, du volume courant et de la capacité résiduelle fonctionnelle pendant six heures d'anesthésie avec du chloralose chez le chien; toujours chez le chien, anesthésié avec de l'halothane, Brandstater et coll¹² n'ont pas observé de variation de la réponse ventilatoire au gaz carbonique pendant huit heures.

Les modifications hémodynamiques observées dans la présente étude (diminution de la pression artérielle systémique, de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque) sont en accord avec les données de la littérature.¹⁵

La diminution de la ventilation minute, de la consommation d'oxygène, de PaO₂ et de pH_a, sont aussi des effets bien connus de l'hypothermie. L'augmentation de PaCO₂ observée à 28° C indique que dans la présente étude la ventilation a diminué plus que le métabolisme. La même observation a été rapportée.¹⁰ Cependant, d'autres études ont montré que la diminution de la ventilation est moindre ou en rapport avec celle du métabolisme.⁵ Il est aussi possible que l'hypercapnie ait été due en partie à l'augmentation de l'espace mort provoquée par l'hypothermie.¹⁶

La diminution significative de la ventilation minute (accompagnant la diminution de la consommation d'oxygène) est liée en partie à la diminution (non significative) du volume courant à partir de 31° C, mais surtout à la diminution de la fréquence respiratoire. Les modifications des temps respiratoires (Ti, TE, TTOT, Ti/TTOT) et celles du débit inspiratoire moyen (VT/Ti) sont les résultats les plus intéressants de la présente étude. Il est possible d'exprimer les interrelations entre les différentes composantes du spirogramme¹⁷ par l'équation suivante: $\dot{V} = (VT/Ti) \times (Ti/TTOT)$, équation dans laquelle VT/Ti est

FIGURE 3 Relation entre le débit inspiratoire moyen (VT/Ti, ml · s⁻¹) et le rapport Ti/TTOT au cours de l'abaissement de la température de 36° C à 28° C chez six chiens anesthésiés à l'halothane.

le débit inspiratoire moyen (reflet de la commande ventilatoire) et Ti/TTOT la durée de l'inspiration par rapport à la durée du cycle respiratoire (the « duty cycle »). Au cours de la présente étude les deux composantes du débit ventilatoire ont été modifiées par la diminution de la température. Au cours de l'hypothermie, VT/Ti est un assez bon reflet de la commande ventilatoire puisque l'hypothermie ne modifie ni la mécanique ventilatoire¹⁸ ni la conduction nerveuse.¹⁹ La diminution régulière et significative du débit inspiratoire moyen au cours de la présente étude peut être interprétée comme une dépression de la commande provoquée par l'hypothermie. En raison de l'absence de modification significative du volume courant, force est de constater que les modifications ventilatoires observées sont liées aux modifications du régime respiratoire. L'analyse plus détaillée des relations entre VT/Ti et Ti/TTOT (Figure 3) montre que ces deux composantes du spirogramme se comportent différemment au cours de la diminution de la température centrale et selon le niveau de cette température: augmentation de Ti/TTOT et diminution de VT/Ti entre 36° C et 32° C; entre 32° C et 28° C, diminution importante de Ti/TTOT sans variation importante de VT/Ti. La même observation a été faite par Gautier et Gaudy¹⁰ dans des conditions expérimentales très différentes: animal différent (chat); anesthésique différent (pentobarbital); étude lors d'un réchauffement progressif; niveau d'anesthésie non contrôlé (réveil progressif). Le fait de trouver des résultats comparables dans la présente étude et dans celle de Gautier et Gaudy peut faire émettre l'hypothèse que la nature de l'agent anesthésique et le

niveau de l'anesthésie ne modifient pas l'aspect général des phénomènes dans les deux espèces étudiées. Les modifications du régime respiratoire pourraient résulter d'une action directe du froid sur les structures respiratoires centrales. Chez le chat²⁰ et chez le chien²¹ d'importantes modifications respiratoires et circulatoires ont pu être obtenues par des modifications locales de la température au niveau des centres respiratoires: le refroidissement des zones dorsales modifie le régime respiratoire alors le refroidissement des zones dorsales agit surtout sur la commande ventilatoire.

Références

- 1 Morley-Forster PK. Unintentional hypothermia in the operating room. *Anaesth Soc J* 1986; 33: 515-28.
- 2 Cranston WI, Pepper MC, Ross DN. Carbon dioxide and control of respiration in hypothermia. *J Physiol* 1955; 127: 380-9.
- 3 Edelist G. The effect of hypothermia on the respiratory response to carbon dioxide. *Can Anaesth Soc J* 1970; 17: 551-6.
- 4 Grunstein MM, Fisk WM, Leiter LA, Milic-Emili J. Effect of body temperature on respiratory frequency in anesthetized cats. *J Appl Physiol* 1973; 34: 154-9.
- 5 Kiley JP, Eldridge FL, Millhorn DE. The effect of hypothermia on neural control of respiration. *Respir Physiol* 1984; 58: 295-312.
- 6 Natsui T. Respiratory responses to hypoxia with hypocapnia or normocapnia and to CO₂ in hypothermic dogs. *Can Anaesth Soc J* 1986; 33: 516-27.
- 7 Olivier CN, Berkenbosch A, De Goede DE. Effect of temperature on the ventilatory response curve to carbon dioxide in anesthetized cats. *Respir Physiol* 1982; 47: 365-77.
- 8 Regan MJ, Eger EI II. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia at normothermia and moderate hypothermia during constant-depth halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27: 624-33.
- 9 Widdicombe JG, Winning A. Effects of hypoxia, hypercapnia and changes in body temperature on the pattern of breathing in cats. *Respir Physiol* 1974; 21: 203-21.
- 10 Gauthier H, Gaudy JH. Ventilatory recovery from hypothermia in anesthetized cats. *Respir Physiol* 1986; 64: 329-37.
- 11 Regan MJ, Eger EI II. Effect of hypothermia in dogs on anesthetizing and apneic doses of inhalation agents. Determination of the anesthetic index (Apnea/MAC). *Anesthesiology* 1967; 28: 689-700.
- 12 Brandstater B, Eger EI II, Edelist G. Constant-depth halothane anesthesia in respiratory studies. *J Appl Physiol* 1965; 20: 698-700.
- 13 Merkel G, Eger EI II. A comparative study of halothane and cyclopropane anesthesia. Including a method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24: 346-57.
- 14 Blair E, Esmond WG, Attar S, Cowley RA. The effect of hypothermia on lung function. *Ann Surg* 1964; 160: 814-23.
- 15 Rose JC, Dermott TF, Lilenfeld LS, Porfido FA, Kelley RT. Cardiovascular function in hypothermic anesthetized man. *Circulation* 1957; 15: 512-17.
- 16 Severinghaus JW. Respiration and hypothermia. *Ann N Y Acad Sci* 1955; 80: 384-94.
- 17 Milic-Emili J, Grunstein MM. Drive and timing components of ventilation. *Chest* 1976; 70: S-131-3.
- 18 Sechzer PH. Effect of hypothermia on compliance and resistance of the lung-thorax system in anesthetized man. *J Appl Physiol* 1958; 13: 53-6.
- 19 Lundberg A. Potassium and differential thermosensitivity of membrane potential spike and negative afterpotential in mammalian A and C fibers. *Acta Physiol Scand* 1948; suppl 50: 1-106.
- 20 Budzinska K, Von Euler C, Kao FF, Panaleo T, Yamamoto Y. Effects of graded focal cold block in rostral areas of the medulla. *Acta Physiol Scand* 1985; 124: 329-40.
- 21 Adams M, Chonan T, Cherniak NS, Von Euler C. Effects on respiratory pattern of focal cooling in the medulla of the dog. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2004-10.