Laboratory Investigation

Effets de l'halothane sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique artériels chez le rat intact et chez le rat chémodénervé

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

L'halothane diminue la réponse ventilatoire à l'hypoxie et l'activité des chémorécepteurs artériels périphériques, réalisant une « chémodénervation chimique ». Afin d'évaluer le rôle de cette « chémodénervation chimique » dans les modifications de l'équilibre acido-basique et des gaz du sang artériel provoquées par l'halothane, ces paramètres ont été mesurés chez des rats intacts éveillés, puis anesthésiés, et chez des rats chémodénervés, éveillés puis anesthésiés. Le niveau de l'anesthésie pouvant être modifié par la chémodénervation anatomique, l'ED₅₀ inspirée d'halothane a été mesurée chez six rats avant et après chémodénervation anatomique. D'éventuelles modifications hémodynamiques dues à l'halothane et/ou à la chémodénervation anatomique pouvant interférer avec les résultats, la pression artérielle systémique et la fréquence cardiaque ont été mesurées chez six rats intacts éveillés, puis anesthésiés, et chez les six mêmes rats chémodénervés, éveillés puis anesthésiés. Chez neuf rats intacts et chez 19 rats chémodénervés, le pH artériel, la concentration artérielle de bicarbonates, et les gaz du sang artériel (PaO₂ et PaCO₂) ont été mesurés avant et après administration d'halothane. La chémodénervation anatomique ne modifia ni l'ED₅₀ inspirée (1,1%), ni la pression artérielle

moyenne et la fréquence cardiaque. Les effets hémodynamiques de l'halothane furent comparables chez les rats intacts et chez les rats chémodénervés. Les modifications des gaz du sang et de l'équilibre acido-basique provoquées par l'halothane chez les rats intacts, et par la chémodénervation anatomique chez les rats éveillés, ne furent pas significativement différentes: diminution significative de PaO₂ et de pHa, augmentation significative de PaCO₂. Chez les rats chémodénervés, l'halothane provoqua une diminution supplémentaire de PaO₂ et une augmentation supplémentaire de PaCO₂. Le fait que l'halothane et que la chémodénervation anatomique modifient de la même manière les gaz du sang et l'équilibre acido-basique est en faveur de l'action « chémodénervatrice chimique » de l'halothane. Mais les effets additionnels de l'halothane chez l'animal chémodénervé anatomiquement confirment que les effets de l'halothane sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique résultent de multiples points d'impact sur le système respiratoire.

Key words

RECEPTORS: chemoreceptors, carotid sinus;
ANAESTHETICS, VOLATILE: halothane.

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

Adresser la correspondance à: Pr. Jean-Henri Gaudy, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Rothschild, 33 Bvd de Picpus, 75012 Paris, France.

Accepté pour publication le 14 mai, 1993.

Halothane decreases the ventilatory response to hypoxia and the activity of peripheral arterial chemoreceptors, resulting in "chemical chemodenervation." In order to evaluate the role of this halothane-induced "chemical denervation" in acid-base and arterial blood gas changes, these values were measured in intact and chemodenervated rats, awake and under anaesthesia. Since the depth of anaesthesia could be modified by the anatomical chemodenervation, the ED₅₀ of inspired halothane was determined in six rats before and after anatomical chemodenervation. To prevent haemodynamic changes due to halothane and/or anatomical chemodenervation from interfering with the results, systemic arterial blood pressure and heart rate were measured in six intact rats, awake and then anaesthetized, and in the same rats after chemodenervation, awake and then anaesthetized. In nine intact rats and in 19 chemodenervated

rats, arterial pH, arterial bicarbonate concentration, and arterial blood gases (PaO_2 and PaCO_2) were measured before and after administration of halothane. Anatomical chemodenervation modified neither the inspired ED_{50} (1.1%), nor the mean arterial blood pressure or heart rate. The haemodynamic effects of halothane were comparable in intact and in chemodenervated rats. Changes in arterial blood gases and acid-base balance due to halothane in intact rats and due to chemodenervation in awake rats were not different, but there was a decrease in PaO_2 and pH , and an increase in PaCO_2 . In chemodenervated rats, halothane caused a further decrease in PaO_2 and a further increase in PaCO_2 . The fact that halothane and anatomical chemodenervation have similar effects on arterial blood gases and acid-base balance favours a "chemical chemodenervating" action of halothane. However, the additional effects of halothane in the anatomically chemodenervated animal show that the action of halothane on blood gases and acid-base balance is the result of multiple sites of impact on the respiratory system.

Le rat est utilisé dans les laboratoires, en particulier pour les études physiologiques et pharmacologiques intéressant le système respiratoire.¹ Les expérimentateurs sont souvent amenés à anesthésier des animaux. L'anesthésie provoque de profondes modifications de la respiration, et par conséquent, elle modifie les valeurs des gaz du sang artériel. Il existe dans la littérature quelques données relatives aux effets sur les gaz du sang de quelques anesthésiques administrés par voie intra-veineuse ou intra-péritonéale. Ces deux modes d'administration ne permettent ni le contrôle de la profondeur de l'anesthésie, ni la comparaison des effets des anesthésiques administrés à posologie équipotente. Ce contrôle et cette comparaison sont possibles depuis l'introduction de la notion de concentration alvéolaire minimale (CAM) par Merkel et Eger.² A notre connaissance, il existe seulement deux études faisant état des effets de l'halothane sur les gaz du sang artériel, chez le rat.^{3,4} Dans ces études, le niveau de l'anesthésie n'a pas toujours été rigoureusement contrôlé. Le premier objectif du présent travail a été d'étudier les effets de l'halothane sur les gaz du sang artériel, le niveau de l'anesthésie étant contrôlé.

L'halothane, comme d'autres agents anesthésiques, provoque de profondes modifications du système respiratoire: altération de la mécanique ventilatoire, augmentation du shunt intra-pulmonaire, perturbation du contrôle de la ventilation.⁵ La réponse ventilatoire au gaz carbonique est diminuée.⁶ La réponse ventilatoire à l'hypoxie est diminuée, voire abolie, chez le chien⁷ et chez l'homme.⁸ De ce point de vue, l'halothane réalise ce que l'on pourrait appeler une « chimodénervation chimique ». Dans les modifications des gaz du sang artériel et de l'équilibre acido-basique provoquées par l'halothane,

le rôle éventuel de cette « chimodénervation chimique » n'a pas été étudié. Le second objectif du présent travail était d'aborder ce dernier point en comparant, d'une part, les modifications des gaz du sang provoquées par l'halothane chez le rat intact aux effets de la chimodénervation chez l'animal éveillé, d'autre part, les effets de l'halothane chez le rat intact et chez le rat chimodénervé.

Le degré de profondeur de l'anesthésie peut modifier les réponses ventilatoires à divers stimuli. Afin d'avoir le même niveau d'anesthésie chez les rats intacts et chez les rats chimodénervés, nous avons déterminé l' ED_{50} inspirée d'halothane chez les mêmes rats, avant et après chimodénervation anatomique. Enfin, d'éventuelles modifications hémodynamiques dues, soit à l'halothane, soit à la chimodénervation anatomique, pouvant interférer avec les modifications respiratoires étudiées, les effets de l'halothane et ceux de la chimodénervation anatomique sur l'hémodynamique systémique ont été étudiés.

Methodes

L'étude a été réalisée chez 40 rats Wistar mâles, âgés de trois mois, d'un poids moyen de 250g (Iffa Credo, 69592 L'Arbresle, France). Ils ont été hébergés dans le laboratoire et reçu une alimentation normale pendant une semaine avant les expériences. Chez 34 animaux (Tableau I) un cathéter a été implanté dans l'artère carotide droite⁹ sous anesthésie à l'halothane, 48 à 72 heures avant les manipulations. Lors de cette intervention, une section bilatérale des nerfs sino-carotidiens a été réalisée chez 19 rats, selon la technique décrite par Martin-Body *et al.*¹⁰ La pose du cathéter carotidien a duré 30 minutes, celle du cathéter associée à la chimodénervation, 60 minutes. Tous les animaux se sont réveillés normalement. Pour les mesures, effectuées deux ou trois jours après la pose du cathéter carotidien avec ou sans chimodénervation, les animaux éveillés ont été placés dans un cylindre afin de limiter leurs mouvements et d'éviter un déplacement du cathéter. Puis les animaux ont été placés dans une enceinte transparente (volume = 2,5 litres). Un prolongateur d'une longueur de 15 cm et d'un diamètre interne de 0,58 mm a été raccordé au cathéter carotidien; son extrémité libre a été passée au travers d'un orifice pratique dans la paroi de l'enceinte, et elle a été clampée. L'enceinte a été ventilée avec de l'air ($3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$). Les prélèvements de sang ont été effectués au bout de 20 à 30 minutes, le temps que les rats s'adaptent aux conditions imposées et qu'ils soient calmes. Les rats anesthésiés l'ont été avec de l'halothane. Ils ont été placés, libres, dans l'enceinte transparente. Cette dernière a été ventilée avec de l'halothane dans de l'air (2% d'halothane pendant deux à trois minutes, puis 1,1% d'halothane). La concentration d'halothane dans les gaz inspirés a été surveillée en continu (Normac, Datex). Les animaux anesthésiés ont été placés

TABLEAU I Résumé du protocole expérimental utilisé chez 40 rats. Entre parenthèses, le nombre d'animaux étudiés. IE = intact éveillé; IA = intact anesthésié; CDE = chémodénervé éveillé; CDA = chémodénervé anesthésié

en décubitus latéral droit, et laissés en ventilation spontanée. Les prélèvements sanguins ont été effectués après une heure d'anesthésie.

Pour chaque mesure de pH et de gaz du sang, après déclampage du cathéter et écoulement de deux à trois gouttes de sang, 150 µl de sang ont été recueillis sur un tube capillaire pré-hépariné (tubes capillaires cat. N° 82590-10, Instrumentation Laboratory; concentration approximative d'héparine: 70 UI · ml⁻¹). Les mesures ont été effectuées à 37°C, immédiatement après le prélèvement, sur un analyseur Instrument Laboratory Modèle 1302. L'appareil a été étalonné avec des étalons standards (pH: solutions tampons 7,384 et 6,840; CO₂: 4,96% et 10,05%; O₂: 0 et 12,2%).

La température centrale des animaux éveillés n'a pas été mesurée. Chez les animaux, intacts ou chémodénervés, anesthésiés, la température rectale a été maintenue autour de 38°C à l'aide d'une lampe chauffante.

Les éventuelles modifications des gaz du sang provoquées chez les animaux chémodénervés par rapport aux animaux intacts pouvant, du moins en partie, être expliquées par une modification de la CAM par la chémodénervation, l'ED₅₀ inspirée d'halothane a été mesurée chez six rats intacts, puis chez les mêmes six rats, après chémodénervation anatomique. La technique de White *et al.*,¹¹ légèrement modifiée, a été utilisée. Le clamp a été appliqué sur le tiers proximal de la queue, et non sur le tiers distal.

L'halothane provoque des modifications hémodynamiques, en particulier une diminution de la pression artérielle systémique et du débit cardiaque. Ces modifications, si elles sont importantes, peuvent: a) modifier les

gaz du sang artériel, surtout la PaO₂; b) modifier l'activité des chémorécepteurs artériels périphériques: cette activité est stimulée par l'hypotension artérielle, stimulation qui peut contrebalancer les effets de l'halothane.¹² D'autre part, il est possible que la dénervation sino-carotidienne modifie le contrôle baro-réflexe de la circulation. Afin d'apprécier le rôle éventuel des modifications hémodynamiques liées à l'administration d'halothane et/ou à la section bilatérale des nerfs sino-carotidiens, la pression artérielle systémique (capteur Statham P 23 IA) et la fréquence cardiaque (mesurée à partir de la courbe de pression) ont été mesurées, avant et après anesthésie, chez six rats intacts, puis chémodénervés.

Les résultats ont été analysés par une analyse de variance à deux facteurs dont un répété, et le test de Newman-Keuls a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Une valeur de $P < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

L'ED₅₀ inspirée d'halothane fut la même chez les rats intacts, puis chémodénervés ($1,1 \pm 0,1\%$). Les effets hémodynamiques de la chémodénervation et ceux de l'anesthésie chez les rats intacts et chez les rats chémodénervés sont reportés au Tableau II. La chémodénervation ne provoqua pas de modification significative de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque. L'anesthésie entraîna une diminution significative de la pression artérielle moyenne et une augmentation significative de la fréquence cardiaque, chez les rats intacts et chez les rats chémodénervés. L'importance de ces modifications fut la même dans les deux groupes.

TABLEAU II Valeurs (moyenne $\pm$ écart-type) de la pression artérielle systémique moyenne, PA (mmHg) et de la fréquence cardiaque, fc ($c \cdot min^{-1}$) chez six rats intacts éveillés (IE), intacts anesthésiés (IA), chémodénervés éveillés (CDE) et chémodénervés anesthésiés (CDA)

	PA mmHg	fc $c \cdot min^{-1}$
IE	120 22	411 19
IA	92* 16	438* 34
CDE	115 10	420 11
CDA	86† 14	436† 33

*Différence significative ($P < 0,05$) entre IE et IA.

†Différence significative ($P < 0,05$) entre CDE et CDA.

Chez l'animal intact (Tableau III), l'anesthésie provoqua une diminution significative de PaO_2 ($72,9 \pm 2,3$ mmHg, chez le rat anesthésié, contre $91,2 \pm 3,7$ mmHg chez le rat éveillé), de pHa ($7,43 \pm 0,02$ contre $7,49 \pm 0,4$), et une augmentation significative de $PaCO_2$ ($41,1 \pm 3,1$ mmHg contre $36,2 \pm 2,1$ mmHg). Il n'y eut pas de variation significative de la concentration des bicarbonates.

La chémodénervation entraîna des modifications comparables à celles provoquées par l'anesthésie: diminution significative de PaO_2 ($78,2 \pm 10,7$ mmHg chez l'animal chémodénervé éveillé, contre $91,2 \pm 3,7$ mmHg chez l'animal intact éveillé), de pHa ($7,41 \pm 0,07$ contre $7,49 \pm 0,04$), et une augmentation significative de $PaCO_2$ ($49,2 \pm 6,0$ mmHg contre $36,2 \pm 2,1$ mmHg). La chémodénervation provoqua une augmentation significative des bicarbonates. Pour les quatre paramètres mesurés, il n'y eut pas de différence significative entre les valeurs observées chez l'animal intact anesthésié et celles observées chez l'animal chémodénervé éveillé.

Chez les rats chémodénervés, l'anesthésie provoqua des effets comparables à ceux qu'elle avait entraînés chez les animaux intacts: diminution significative de PaO_2 ($56,9 \pm 6,1$ mmHg chez le rat chémodénervé anesthésié, contre $78,2 \pm 10,7$ mmHg chez le rat chémodénervé éveillé); augmentation significative de $PaCO_2$ ($54,5 \pm 4,7$ mmHg contre $49,2 \pm 6,0$ mmHg), sans variation importante de pHa; augmentation significative des bicarbonates. Quand on compare, pour PaO_2 et pour $PaCO_2$, l'importance des effets de l'anesthésie chez les animaux intacts et chez les animaux chémodénervés, on ne trouve pas de différence significative: diminution de 20% de la PaO_2 pour les rats intacts, de 27% pour les rats chémodénervés; augmentation de 13,5% de la $PaCO_2$ pour les rats intacts, de 10,7% pour les rats chémodénervés.

TABLEAU III Valeurs (moyenne $\pm$ écart-type) de pHa, de HCO_3^- (mmol $\cdot L^{-1}$), de PaO_2 (mmHg) et de $PaCO_2$ (mmHg) chez les rats intacts éveillés (IE), intacts anesthésiés (IA), chémodénervés éveillés (CDE) et chémodénervés anesthésiés (CDA)

	IE	IA	CDE	CDA
n	9	9	19	19
pHa	7,49 0,04	7,43* 0,02	7,41† 0,07	4,40‡ 0,02§
HCO_3^- mmol $\cdot L^{-1}$	27,5 1,8	27,6 1,9	31,5† 4,3	34,1§ 2,0
PaO_2 mmHg	91,2 3,7	72,9* 2,3	78,2† 10,7†	56,9‡ 6,1§
$PaCO_2$ mmHg	36,2 2,1	41,1* 3,1	49,2† 6,0	54,5‡ 4,7§

*Différence significative ($P < 0,05$) entre IE et IA.

†Différence significative ($P < 0,05$) entre IE et CDE.

‡Différence significative ($P < 0,05$) entre IE et CDA.

§Différence significative ($P < 0,05$) entre CDE et CDA.

Discussion

Dans la présente étude, le niveau de l'anesthésie a été maintenu constant, la concentration d'halothane dans les gaz inspirés étant égale à 1,1%. Il n'a pas été trouvé de différence, pour l' ED_{50} inspirée, entre les rats intacts et les rats chémodénervés (1,1% dans les deux cas). Cette valeur est inférieure à celle rapportée par White *et al.*¹¹ (1,24%). Deux facteurs pourraient expliquer cette divergence: 1) la différence de race (Sprague-Dawley pour White *et al.*, Wistar pour nous); 2) la différence de technique pour la mesure de l' ED_{50} (pincement du tiers distal de la queue pour White *et al.*, pincement du tiers proximal de la queue pour nous, cette dernière étant peut-être moins douloureuse que la précédente).

Des modifications hémodynamiques liées à la chémodénervation anatomique ou aux effets de l'halothane auraient pu interférer avec les résultats observés dans la présente étude. La section des nerfs sino-carotidiens, si elle retentit sur le contrôle chémoréflexe de la ventilation, intéresse aussi le contrôle baro-réflexe de la circulation. Dans notre étude, la section bilatérale des nerfs sino-carotidiens ne provoqua pas de modification de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque chez l'animal éveillé. A notre connaissance il n'existe pas de données dans la littérature concernant ce point, chez le rat. Néanmoins, il est à noter que chez le chien éveillé, au repos, en air, Bouverot *et al.*¹³ et Cowley *et al.*¹⁴ n'ont pas observé de modification de ces paramètres après dénervation carotidienne pour les premiers, après barodénervation pour les seconds. Cependant, si Cowley *et al.* n'ont pas observé de modification de la pression artérielle moyenne, ils ont noté, sur des périodes de 24 heures, de grands fluctuations de la pression artérielle autour de cette moyenne.

TABLEAU IV Valeurs (moyenne $\pm$ écart-type) de pHa, PaCO₂ (mmHg), HCO₃⁻ (mmol · L⁻¹) et de PaO₂ (mmHg), rapportées par différents auteurs, chez des rats non anesthésiés. *n* = nombre d'animaux étudiés.

Auteurs	<i>n</i>	pHa 0,015	PaCO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol · L ⁻¹	PaO ₂ mmHg
Altland <i>et al.</i> ¹⁸	9	7,40 0,015	38,0 3,1	23,1 1,8	
Burlington <i>et al.</i> ¹⁹	6	7,42 0,01	40,7 0,4	25,2 0,8	
Kaczmarczyk <i>et al.</i> ³	8	7,40 0,03	39,9 1,8	23,8 0,8	93,2 2,9
Lewis <i>et al.</i> ²⁰	128	7,43 0,04	40,9 0,4	27,5 0,2	
Liberman <i>et al.</i> ²¹	10	7,44 0,001	32,7 2,4	21,8 1,4	
Mani et Weinstein ²²	8	7,48 0,01	37,4 0,8	26,6 0,6	
Marder et Bar-Ilan ²³	26	7,43 0,02	35,7 3,5	24,0 2,2	
Papelko et Dixon ²⁴	120	7,47 0,02	41,2 1,9	29,5	91,8 3,5
Simmons <i>et al.</i> ²⁵	52	7,48	27,1		
Brun-Pascaud <i>et al.</i> ²⁶	202	7,47 0,02	34,5 3,0	25,5 1,5	
Dahlgren ²⁷	7	7,42 0,01	39,0 0,4		81,7 2,2
Folle et Levesque ²⁸	?	7,44 0,01	27,6 0,9		79,7 2,3
Olson <i>et al.</i> ²⁹	723	7,44 0,00	40,0 0,1	26,6 0,1	85,2 0,5
Gaudy <i>et al.</i>	9	7,48 0,03	36,2 2,1	27,5 1,8	91,2 3,7

Les modifications de pression artérielle observées après administration d'halothane, chez l'animal intact et chez l'animal chémodénervé, observées dans notre étude, peuvent être attribuées aux effets connus de cet anesthésique sur la circulation. La petite diminution de la pression artérielle observée dans les deux cas ne saurait avoir modifié l'activité des chémorécepteurs artériels périphériques.¹²

La dénervation des corpuscules carotidiens est couramment utilisée pour modifier ou éliminer les influx en provenance des chémorécepteurs périphériques. L'effet de cette dénervation sur le contrôle de la respiration dépend de l'existence, plus ou moins grande, d'autres tissus chémosensibles qui ont été mis en évidence dans le thorax et dans l'abdomen. Contrairement à d'autres espèces, le rat ne posséderait pas de corpuscules aortiques chémosensibles.¹⁵ Chez cette espèce, ces éventuels corpuscules ne contribuent pas à la réponse ventilatoire à l'hypoxie.¹⁶ Des tissus ressemblant histologiquement au tissu glomérique ont été mis en évidence, chez le rat, le long du nerf vague abdominal.¹⁷ Cependant, il a été montré que chez le rat la section des nerfs sino-carotidiens élimine la plus grande partie des influx chémoréflexes périphériques, sans toutefois totalement supprimer la réponse

ventilatoire à l'hypoxie.¹⁰ C'est ce qui nous a fait choisir cet animal comme sujet d'expérience.

Concernant les valeurs des gaz du sang chez le rat intact éveillé, les effets de l'halothane chez le rat intact, et les effets de la chémodénervation anatomique, les résultats observés ont été comparés aux données de la littérature. Les valeurs des gaz du sang des neuf rats éveillés ont été comparées aux valeurs rapportées par différents auteurs (Tableau IV).^{3,18-29} Dans la littérature, il existe une grande variabilité. Cette dernière peut s'expliquer par différents facteurs: différence d'âge, de température, de métabolisme, de technique de contrainte, de délai de mesure après anesthésie (et de l'agent anesthésique utilisé); surtout, différence dans les techniques de mesure. Les valeurs de PaO₂ rapportées dans la présente étude (91,2 $\pm$ 3,7 mmHg) sont très proches de celles rapportées par Kaczmarczyk *et al.*³ (93,2 $\pm$ 2,9 mmHg), et par Pepelko et Dixon²⁴ (91,8 $\pm$ 3,5 mmHg). Pour le pHa et pour la PaCO₂, les valeurs rapportées dans la littérature sont très dispersées. Pour PaCO₂, elles vont de 27,1 mmHg²⁵ à 41,2 $\pm$ 1,9 mmHg.²⁴ Les valeurs de pHa vont de 7,40 $\pm$ 0,015¹⁸ à 7,48.²⁵ Les valeurs observées dans notre étude pourraient traduire une discrète hyperventilation alvéo-

TABLEAU V Valeurs (moyenne $\pm$ écart-type) de pHa, PaCO₂ (mmHg), HCO₃⁻ (mmol · L⁻¹) et de PaO₂ (mmHg), chez des rats anesthésiés respirant spontanément en air (sauf pour l'étude de Heath et Rose⁴ où les animaux respiraient de l'oxygène, FiO₂ = 0,26–0,27), avec différents anesthésiques, la température étant contrôlée (C) ou pas (NC). *n* = nombre d'animaux étudiés.

Auteurs	Anesthésique	<i>n</i>	Température		<i>pHa</i>	PaCO ₂ mmHg	HCO ₃ ⁻ mmol · L ⁻¹	PaO ₂ mmHg
			C	NC				
Brun-Pascaud <i>et al.</i> ²⁶	Pentobarbitone IP Inactin IP	17	?		7,365 $\pm$ 0,10	42,5 $\pm$ 3,5	26,5 $\pm$ 1,9	69,5 $\pm$ 5,0
Kaczmarczyk et Reinhardt ³	Thiopentone IP Halothane 1% Air	11 11	X X		7,30 $\pm$ 0,05 7,45 $\pm$ 0,05	57,0 $\pm$ 10,0 37,2 $\pm$ 10,0	22,8 $\pm$ 2,0 24,8 $\pm$ 4,3	70,4 $\pm$ 11,2 72,8 $\pm$ 18,2
Folle et Levesque ²⁸	Pentobarbitone IP	8		X	7,40 $\pm$ 0,01	33,3 $\pm$ 1,8		76,2 $\pm$ 5,0
Cragg et Drysdale ³⁰	Pentobarbitone IP	71	X		7,42 $\pm$ 0,01	34,0 $\pm$ 0,5		83,6 $\pm$ 0,9
Heath et Rose ⁴	Halothane	?	X		7,36 $\pm$ 0,02	41,6 $\pm$ 3,2		
Gaudy <i>et al.</i>	Halothane 1,1%	9	X		7,341 $\pm$ 0,025	41,1 $\pm$ 3,1	27,6 $\pm$ 1,9	72,9 $\pm$ 2,3

laire, elle-même liée au « stress » provoqué par la contrainte imposée aux animaux.

Si les données sur les gaz du sang artériel chez le rat éveillé sont nombreuses, il n'en est pas de même pour le rat anesthésié (Tableau V).^{3,26,28,30} Les rares données de la littérature sont en accord avec ce que l'on connaît des effets respiratoires de anesthésiques, chez les autres espèces animales et chez l'homme: l'anesthésie entraîne une diminution de PaO₂ et une augmentation de PaCO₂. Concernant l'halothane, à notre connaissance, seuls Kaczmarczyk et Reinhardt³ et Heath et Rose⁴ ont rapporté ses effets sur les gaz du sang chez le rat. Dans des conditions expérimentales proches des nôtres (halothane 1%, soixante minutes d'anesthésie) les résultats de Kaczmarczyk, obtenus chez 11 rats, sont tout à fait comparables aux nôtres. Heath et Rose, chez neuf rats anesthésiés avec 1,6%, puis 1,25% d'halothane, rapportent des valeurs de PaCO₂ et de pHa respectivement égales à 35,5 $\pm$ 4,0 mmHg et à 7,40 $\pm$ 0,04. Il est à signaler que, chez cinq rats éveillés, ces auteurs ont trouvé des valeurs de PaCO₂ et de pHa respectivement égales à 26,6 $\pm$ 2,3 mmHg et à 7,50 $\pm$ 0,01. Dans leurs conditions d'étude, l'halothane a par conséquent provoqué une augmentation importante de PaCO₂ et une diminution importante de pHa. Il a aussi provoqué une diminution de PaO₂, puisque les auteurs, sans rapporter de valeurs, indiquent qu'ils ont administré de l'oxygène (FiO₂ = 0,26–0,27) pour maintenir une PaO₂ normale.

Les effets de la chémodénervation sur les gaz du sang artériel chez le rat éveillé, observés dans la présente étude, sont tout à fait comparables à ceux rapportés par Olson *et al.*²⁹ Ces auteurs, chez 36 rats, ont noté les valeurs suivantes: pHa = 7,403 $\pm$ 0,004; PaO₂ = 81,0 $\pm$ 2,3 mmHg; PaCO₂ = 48,4 $\pm$ 1,1 mmHg; HCO₃⁻ = 29,8 $\pm$ 6,7 mmol · L⁻¹. Les modifications des gaz du sang provoquées par la chémodénervation s'expliquent par une

hypoventilation alvéolaire, ainsi que l'ont montré Martin-Body *et al.*¹⁰ Ces auteurs, utilisant la même technique de dénervation que nous, ont observé une diminution significative de la ventilation minute (–19,7%), du volume courant (–9,8%), et de la fréquence respiratoire (–13,3%). L'augmentation des bicarbonates plasmatiques peut s'expliquer par une compensation métabolique de l'acidose respiratoire. Les résultats de notre étude confirment qu'il existe, en normoxie, chez le rat, un stimulus oxygène de la ventilation. Chez l'homme, ce stimulus rend compte de 20% de la ventilation de repos, en normoxie.^{31,32}

Dans la présente étude, les effets de l'halothane sur les gaz du sang artériel furent comparables aux effets de la chémodénervation chez l'animal éveillé. Il n'y eut pas de différence significative entre ces deux groupes (rats intacts anesthésiés et rats chémodénervés éveillés). Ces résultats vont dans le sens d'une « chémodénervation chimique » provoquée par l'halothane.

Les effets de l'halothane sur les chémorécepteurs artériels périphériques sont connus. Biscoe et Millar¹² ont montré, chez le chat anesthésié avec du pentobarbitone: a) que la décharge des chémorécepteurs carotidiens, provoquée par une hypoxie isocapnique, est diminuée par l'halothane (alors qu'elle est stimulée par le cyclopropane et par l'éther); b) que cette dépression est contre-balancée par l'hypotension artérielle provoquée par l'halothane, si la pression artérielle moyenne s'abaisse au-dessous de 60 mmHg. Davies *et al.*³³ ont confirmé ces résultats chez le chat décérébré, curarisé et ventilé artificiellement. L'administration d'halothane 0,5–1% pendant 30 minutes diminue, mais ne supprime pas, l'activité des chémorécepteurs carotidiens en air, en hyperoxie, en hypoxie et en hypercapnie. Pour ces auteurs, l'halothane exercerait un effet direct, indépendant de la circulation, sur les chémorécepteurs carotidiens.

Ces effets de l'halothane sur les chémoréflexes d'origine sino-carotidienne pourraient expliquer en partie la diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie provoquée par l'halothane chez l'homme⁸ et chez le chien,⁷ chez lequel les modifications provoquées par l'halothane sont moindres que celles observées chez l'homme.

Dans notre étude, la comparaison des effets de l'halothane sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique artériels chez l'animal intact aux effets de la chémodénervation anatomique sur ces mêmes paramètres, va dans le sens d'une « chémodénervation chimique » provoquée par l'halothane. Cette conclusion doit être nuancée. En effet, chez les rats chémodénervés, l'halothane provoqua une diminution supplémentaire de PaO_2 et une augmentation significative de PaCO_2 , ainsi qu'une augmentation des bicarbonates plasmatiques. Cette dernière, difficile à expliquer, peut être, en partie, responsable de l'augmentation de PaCO_2 . Quoi qu'il en soit, les effets supplémentaires, additifs, de l'halothane chez le rat chémodénervé anatomiquement confirment que, concernant les gaz du sang et l'équilibre acido-basique, les effets de l'halothane résultent de l'action de cet anesthésique sur différents éléments du système respiratoire.

En conclusion, chez le rat: 1) La chémodénervation ne modifie pas l' ED_{50} inspirée d'halothane. 2) La section bilatérale des nerfs sino-carotidiens ne modifie ni la pression artérielle, ni la fréquence cardiaque du rat éveillé, ni la réponse hémodynamique systémique à l'halothane. 3) En se basant sur les modifications des gaz du sang et de l'équilibre acido-basique provoquées par l'halothane d'une part, et par la chémodénervation anatomique chez l'animal éveillé d'autre part, il est possible de conclure que l'halothane provoque apparemment une « chémodénervation chimique ». 4) Les effets additifs de l'halothane chez l'animal chémodénervé confirment que les effets de l'halothane sur les gaz du sang et sur l'équilibre acido-basique résultent de l'action de cet anesthésique sur différents éléments du système respiratoire.

Remerciements

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

Références

- 1 Olson EB Jr, Dempsey JA. Rat as a model for human-like ventilatory adaptation to chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1978; 44: 763-9.
- 2 Merkel G, Eger EI II. A comparative study of halothane and cyclopropane anesthesia. Including a method for equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24: 346-57.
- 3 Kaczmarczyk G, Reinhardt HW. Arterial blood gas tensions and acid-base status of Wistar rats during thiopentone and halothane anesthesia. *Lab Anim Sci* 1975; 25: 184-90.
- 4 Heath DF, Rose JG. Body temperature control and arterial gases during halothane anaesthesia in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28: 151-3.
- 5 Rehder K. Anaesthesia and the respiratory system. *Can Anaesth Soc J* 1979; 26: 451-62.
- 6 Severinghaus JW, Larson CP Jr. Respiration in anesthesia. In: Fenn O, Rahn H (Eds.). *Handbook of Physiology*. Vol 2: Respiration. Washington: American Physiological Society, 1965, 1219-1964.
- 7 Weiskopf RB, Raymond LW, Severinghaus JW. Effects of halothane on canine respiratory responses to hypoxia with and without hypercarbia. *Anesthesiology* 1974; 41: 350-60.
- 8 Knill RL, Gelb AW. Ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia during halothane sedation and anesthesia in man. *Anesthesiology* 1978; 49: 244-51.
- 9 Popovic V, Popovic P. Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels. *J Appl Physiol* 1960; 15: 727-8.
- 10 Martin-Body RL, Robson GJ, Sinclair JD. Respiratory effects of sectioning the carotid sinus glossopharyngeal and abdominal vagal nerves in the awake rat. *J Physiol* 1985; 361: 35-45.
- 11 White PF, Johnston RR, Eger EI II. Determination of anesthetic requirement in rats. *Anesthesiology* 1974; 40: 52-7.
- 12 Biscoe TJ, Millar RA. Effects of inhalation anaesthetics on carotid body chemoreceptor activity. *Br J Anaesth* 1968; 40: 2-12.
- 13 Bouverot P, Collin R, Favier R, Flandrois R, Sebert P. Carotid chemoreceptor function in ventilatory and circulatory O_2 convection of exercising dogs at low and high altitude. *Resp Physiol* 1981; 43: 147-67.
- 14 Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 1973; 32: 564-76.
- 15 Barker SJ, Easton JC, Howe A. Peripheral arterial chemoreceptors in the rat: paucity of thoracic glomus tissue. *J Physiol* 1980; 308: 62P.
- 16 Sapru HN, Krieger AJ. Carotid and aortic chemoreceptor function in the rat. *J Appl Physiol* 1977; 42: 344-8.
- 17 Hollinshead WH. The function of the abdominal chemoreceptors of the rat and mouse. *Am J Physiol* 1946; 147: 654-60.
- 18 Aliland PD, Brubach HF, Parker MG, Highman B. Blood gases and acid-base values of unanesthetized rats exposed to hypoxia. *Am J Physiol* 1967; 212: 142-8.
- 19 Burlington RF, Maher JT, Sidel CM. Effect of hypoxia on blood gases, acid-base balance and in vitro myocardial function in a hibernator and a nonhibernator. *Federation Proceedings* 1969; 28: 1042-6.

- 20 *Lewis LD, Ponten U, Siesjö BK.* Arterial acid-base changes in unanaesthetized rats in acute hypoxia. *Respir Physiol* 1973; 19: 312–21.
- 21 *Lieberman IM, Capano A, Gonzalez F, Brazzuna H, Garcia H, De Gelabert AG.* Blood acid-base status in normal albino rats. *Lab Anim Sci* 1973; 23: 862–5.
- 22 *Mani K, Weinstein SA.* Effect of carbonic anhydrase inhibition on blood gas and acid-base balance during hypoxia. *Bulletin Johns Hopkins Hospital* 1966; 119: 331–42.
- 23 *Marder J, Bar-Ilan A.* Acid-base metabolism in the albino rat during hypercapnia. *Physiology Zoology* 1975; 48: 282–9.
- 24 *Pepelko WE, Dixon GA.* Arterial blood gases in conscious rats exposed to hypoxia, hypercapnia, or both. *J Appl Physiol* 1975; 38: 581–7.
- 25 *Simmons DH, Kahn FH, Goze LB.* Blood gases of rats at altitude and sea level. *Federation Proceedings* 1966; 25: 1274–82.
- 26 *Brun-Pascaud M, Gaudebout C, Blayo MC, Pocidallo JJ.* Arterial blood gases and acid-base status in awake rats. *Respir Physiol* 1982; 48: 45–57.
- 27 *Dahlgren N.* Local cerebral blood flow in spontaneously breathing rats subjected to graded isobaric hypoxia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 463–7.
- 28 *Folle LE, Levesque RI.* Circulatory, respiratory and acid-base changes produced by anesthetics in the rat. *Acta Biologica et Medica Germanica (Berlin)* 1976; 35: 605–12.
- 29 *Olson EB Jr, Vidruk EH, Dempsey JA.* Carotid body excision significantly changes ventilatory control in awake rats. *J Appl Physiol* 1988; 64: 666–71.
- 30 *Cragg PA, Drysdale DB.* Interaction of hypoxia and hypercapnia on ventilation, tidal volume and respiratory frequency in the anaesthetized rat. *J Physiol* 1983; 341: 477–93.
- 31 *Dejours P, Girard F, Labrousse Y, Teillac A.* Etude de la régulation de la ventilation de repos chez l'homme en haute altitude. *Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques* 1959; 4: 115–27.
- 32 *Hornbein TF, Roos A, Griffio ZJ.* Transient effect of sudden mild hypoxia on respiration. *J Appl Physiol* 1961; 16: 11–4.
- 33 *Davies RO, Edwards MW Jr, Lahiri S.* Halothane depresses the response of carotid body chemoreceptors to hypoxia and hypercapnia in the cat. *Anesthesiology* 1982; 57: 153–9.