

Laboratory Investigation

Effets de l'halothane sur la ventilation et les gaz du sang artériel chez le rat avec ou sans paralysie diaphragmatique

Jean-Henri Gaudy MD,* Marielle Quignon Atos,*
Jean-François Sicard MD,† Raymond Maneglia MD*

Certains patients atteints de paralysie diaphragmatique ou de dysfonctionnement diaphragmatique maintiennent leur ventilation par la mise en jeu d'autres muscles que le diaphragme. L'anesthésie, modifiant le fonctionnement de ces muscles, représente un risque potentiel chez ces patients. Afin d'évaluer ce risque, nous avons étudié les effets de l'halothane sur la ventilation et sur les gaz du sang artériel sur un modèle de paralysie diaphragmatique bilatérale, le rat phrénicectomisé. L'étude a été réalisée sur 43 rats. L'efficacité de la phrénicectomie a été contrôlée par l'observation directe, après laparotomie. La laparotomie n'entraîne pas de modification des gaz du sang. Chez 23 rats, une laparotomie a été effectuée et une artère carotide

a été cathétérisée. Chez 11 rats témoins, les nerfs phréniques ont été abordés, sans être sectionnés. Chez 12 rats, les phréniques ont été sectionnés. La ventilation a été mesurée par une technique pléthysmographique, chez les rats éveillés, avant et après l'opération, puis chez les mêmes rats anesthésiés avec 1,1%, d'halothane inspiré. Les gaz du sang ont été mesurés après l'opération chez les rats éveillés, puis anesthésiés. Chez les 23 rats opérés on observe, après l'opération, une diminution du poids et de la température centrale, plus importante chez les phrénicectomisés que chez les témoins. Chez les 11 rats témoins, après l'opération, la ventilation augmente, sans modification des gaz du sang. Chez ces rats, l'halothane provoque une diminution de la ventilation minute et de la PaO₂ et une augmentation de la PaCO₂. La phrénicectomie entraîne chez les 12 rats, éveillés, une augmentation de la ventilation minute, une hypoxémie et une hypercapnie. Chez ces rats, l'halothane entraîne le décès dans trois cas, une diminution de la ventilation minute et une hypercapnie et une hypoxémie importantes chez les neuf autres rats. Les modifications des gaz du sang sont plus importantes que chez les témoins anesthésiés. Chez le rat intact, l'halothane provoque des modifications des gaz du sang comparables à celles observées chez d'autres espèces et chez l'homme. La présente étude confirme les effets de l'halothane sur les muscles respiratoires autres que le diaphragme. Elle met en évidence le risque respiratoire majeur que l'anesthésie peut faire courir aux patients dont la ventilation est maintenue par d'autres muscles que le diaphragme.

Key words

ANAESTHETICS, VOLATILE: halothane;
VENTILATION: anaesthetics, effects of;
OXYGEN: tension;
NERVE: phrenic;
MUSCLE: diaphragm.

*Laboratoire d'Anesthésiologie, Faculté de Médecine Saint-Antoine 27, rue Chaligny, 75012 Paris, France. †Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale Hôpital Tenon, Paris, France.

Adresser la correspondance à: Professeur Jean-Henri Gaudy, Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Rothschild, 33, bd Picpus, 75012 PARIS, France.

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

Accepté pour publication le 26 octobre, 1994.

Some patients with diaphragmatic paralysis or dysfunction maintain ventilation by use of other muscles. Anaesthesia, in modifying the performance of these muscles, presents a potential risk to such patients. To evaluate this risk, the effects of halothane on ventilation and arterial blood gases were studied

on a model of bilateral diaphragmatic paralysis, the phrenectomized rat. The study was performed on 43 rats. Success of phrenectomy was confirmed at laparotomy, which did not result in blood gas changes. Laparotomy was performed in 23 rats and a carotid artery was catheterized. In 11 control rats, phrenic nerves were exposed but not sectioned, and in 12 other rats, the phrenic nerves were sectioned. Ventilation was measured by plethysmography in awake rats before and after surgery and in the same rats anaesthetized with halothane 1,1%. In the 23 rats, a decrease in weight and core temperature was observed after operation and this was more marked in phrenectomized than in control rats. In the 11 control rats, ventilation increased postoperatively without change in blood gases. In these rats, halothane caused a decrease in minute ventilation and PaO₂ and an increase in PaCO₂. Phrenectomy in awake rats led to an increase in minute ventilation, hypoxaemia and hypercapnia. In these rats, halothane led to death in three and a decrease in minute ventilation, with hypercapnia and hypoxaemia in the nine other rats. Blood gas changes were greater than in anaesthetized controls. In the intact rat, halothane leads to blood gas changes comparable to those observed in other species and humans. The present study confirms the effects of halothane on respiratory muscles other than the diaphragm and demonstrates the severe respiratory risk of anaesthesia in patients whose ventilation is maintained by these muscles.

De nombreuses situations cliniques comportent une limitation plus ou moins importante du fonctionnement du diaphragme. En dehors des paralysies diaphragmatiques, il existe des pathologies dans lesquelles l'activité du diaphragme est compromise. C'est le cas de certaines bronchopneumopathies obstructives avec emphysème et celui de l'atteinte respiratoire transitoire après chirurgie sus-mésocolique. L'anesthésie générale perturbe le fonctionnement de la mécanique ventilatoire. En particulier, l'anesthésie provoque une diminution progressive de l'activité des muscles intercostaux et probablement de celle d'autres muscles inspiratoires accessoires. Ces effets de l'anesthésie pourraient être très délétères chez des patients dont la ventilation spontanée est maintenue par la mise en jeu d'autres muscles que le diaphragme. A notre connaissance il n'existe pas d'études clinique ou expérimentale sur les effets respiratoires de l'anesthésie générale administrée en cas de paralysie ou de dysfonctionnement diaphragmatiques.

Expérimentalement, la phrénicectomie bilatérale permet de créer un état proche des situations cliniques. C'est ce qui nous a conduit à étudier sur un modèle expérimental connu, le rat phrénicectomisé, les effets de l'halothane sur la ventilation et sur les gaz du sang artériel. Dans une étude préliminaire nous avons étudié les effets d'une laparotomie xypho-pubienne sur les gaz du sang

artériel (la laparotomie permettant de contrôler la phrénicectomie). Puis, chez d'autres rat ayant eu une laparotomie, nous avons étudiés les effets sur la ventilation et sur les gaz du sang de l'halothane seul, de la phrénicectomie seule, et de l'association phrénicectomie-halothane.

Méthodes

L'étude a été réalisée chez 43 rats Wistar mâles (IFFA CREDO, 69592, L'Arbresles, France) qui ont été hébergés dans le laboratoire pendant 8 jours avant les expériences, la température ambiante étant de 24°C. Pendant la durée de l'étude les animaux ont reçu une alimentation normale.

Ayant décidé de contrôler la phrénicectomie par l'observation directe de l'ascension des viscères abdominaux dans le thorax lors de l'inspiration, nous avons étudié les effets d'une laparotomie xypho-pubienne sur les gaz du sang artériel chez 20 rats. Sous anesthésie (halothane et oxygène) un cathéter a été implanté dans l'artère carotide droite.¹ Le lendemain, les gaz du sang ont été mesurés en air. Puis, chez dix rats, une incision xypho-pubienne a été effectuée. Les viscères ont été exposés à l'air ambiant pendant deux heures, la plaie opératoire étant humidifiée. Puis l'incision a été suturée. Une fois réveillés, les rats ont été réinstallés dans leur cage habituelle. Dix rats témoins ont été anesthésiés de la même manière, pendant 150 minutes, sans être opérés. Le lendemain, chez les 20 rats, les gaz du sang ont été mesurés, les animaux respirant l'air ambiant. Les mesures des gaz du sang ont été effectuées sur un analyseur Instrument Laboratory modèle 1302, régulièrement étalonné avec des étalons standards (pH: solutions tampons 7,384 et 6,84 - Instrument Laboratory; CO₂: 4,96% et 10,05%; O₂: 0 et 12,2% - Compagnie Française des Produits Oxygénés). Les mesures ont été corrigées en fonction de la température corporelle de l'animal au moment des prélèvements. Les détails de la cathétérisation et du recueil des échantillons ont été décrits récemment.²

Les effets sur la ventilation et sur les gaz du sang de l'halothane, de la phrénicectomie et de l'association phrénicectomie-halothane, ont été étudiés chez 23 rats. Chez ces rats, le protocole expérimental a été le suivant. La veille de l'intervention chirurgicale, le poids, la température colique et la ventilation ont été mesurés. La ventilation a été mesurée par la technique pléthysmographique décrite par Bartlett et Tenney.³ Pour les mesures, l'entrée et la sortie du pléthysmographe ont été obturées. Les variations de pression associées au cycle respiratoire ont été mesurées par un capteur de pression (validyne DP 45) et enregistrées graphiquement (enregistreur Gould). Avant chaque mesure 1 ml d'air a été injecté pour l'étalonnage. L'analyse des signaux (volume courant,

V_T ; fréquence respiratoire, FR; et ventilation, \dot{V}) a été effectuée ultérieurement grâce à une table à digitaliser reliée à un ordinateur. Le lendemain, sous anesthésie (halothane et oxygène), une laparotomie xypho-publienne a été réalisée et un cathéter a été mis en place dans l'artère carotide droite. Les nerfs phréniques ont été abordés à la base du cou, à leur entrée dans le thorax, et exposés. Chez 11 rats (témoins), ils ont été laissés intacts. Dans ce groupe, les effets de l'opération et ceux de l'halothane sur la ventilation et sur les gaz du sang ont été étudiés le lendemain. Les animaux étant éveillés et respirant l'air ambiant, le poids, la température colique, la ventilation et les gaz du sang ont été mesurés (témoins opérés, éveillés). Puis les animaux ont été installés dans une enceinte transparente (volume = trois litres) et ils ont été anesthésiés (témoins opérés, anesthésiés) (concentration inspirée d'halothane = 1,1%; analyseur Normac Datex; débit d'air = $3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$). La concentration inspirée d'halothane correspond à l'ED₅₀ inspirée mesurée chez des rats de poids et d'âge comparables.⁴ Les rats ont été installés en décubitus latéral droit. La température colique a été maintenue égale à celle mesurée avant l'anesthésie à l'aide d'une lampe chauffante. Après une heure d'anesthésie (durée admise pour que les concentrations alvéolaire, sanguine et cérébrale d'halothane soient stables) les rats ont été de nouveau installés dans le pléthysmographe, en décubitus latérale droit, l'enceinte étant alimentée par le même mélange gazeux. Cette manipulation (transfert d'une enceinte à l'autre) a pris environ une minute. La ventilation, la température colique et les gaz du sang ont alors été mesurés. Chez 12 autres rats (phrénicectomisés) les nerfs phréniques ont été réséqués sur environ 3 mm. Immédiatement après la section du deuxième phrénique, on a observé une balance thoraco-abdominale avec ascension des viscères abdominaux dans le thorax lors de l'inspiration, avec mise en jeu des muscles du cou. Le lendemain, dans les mêmes conditions expérimentales que chez les 11 rats précédents, la ventilation et les gaz du sang ont été mesurés chez les animaux éveillés (opérés, phrénicectomisés, éveillés), puis chez les mêmes animaux anesthésiés (opérés, phrénicectomisés, anesthésiés).

Les résultats ont été analysés par une analyse de variance ou de covariance à un ou deux facteurs, dont un répété. Le test de Neuman-Keuls a été utilisé pour la comparaison des moyennes (logiciel PCSM, Delta-Soft). Une valeur de $P < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Effets de la laparotomie sur les gaz du sang (Tableau I)

Les 20 rats étudiés ont supporté l'anesthésie et l'opération.

TABLEAU I

		<i>Avant</i>	<i>Après</i>
pHa	T	7,49 ± 0,03	7,50 ± 0,02
	L	7,51 ± 0,02	7,52 ± 0,02
PaCO ₂ mmHg	T	35,8 ± 2,2	34,6 ± 3,0
	L	35,5 ± 2,7	33,9 ± 4,1
PaO ₂ mmHg	T	93,0 ± 7,3	92,9 ± 6,2
	L	93,2 ± 10,2	95,1 ± 11,4

Valeurs (moyenne ± écart-type) de pHa PaCO₂ (mmHg) et de PaO₂ (mmHg) chez dix rats témoins (T) et chez dix rats laparotomisés (L) avant et après l'intervention. Il n'existe pas de différence significative entre T et L, avant et après l'intervention.

La laparotomie ne provoque pas de modification significative des gaz du sang et de l'équilibre acido-basique artériels.

Effets de la laparotomie et de l'abord des phréniques (Tableau II, Figure) (témoins opérés, éveillés)

Les 11 rats étudiés ont supporté l'opération. Le lendemain de l'opération le poids est diminué significativement ($275 \pm 20 \text{ g}$ au lieu de $297 \pm 25 \text{ g}$); la température est légèrement diminuée, de manière significative ($37,4 \pm 1,4^\circ\text{C}$ au lieu de $38,2 \pm 0,3^\circ\text{C}$). La ventilation est significativement augmentée; V_T est augmenté significativement; FR est diminuée de manière non significative. Par rapport aux valeurs observées avant la laparotomie chez les 20 rats de l'étude préliminaire il n'existe pas de modification significative de PaO₂ et de PaCO₂.

Effets de la laparotomie et de la phrénicectomie (Tableau II, Figure) (rats opérés, phrénicectomisés, éveillés)

Les 12 rats étudiés ont supporté l'opération. Le lendemain de l'opération, le poids est significativement diminué ($265 \pm 25 \text{ g}$ au lieu de $295 \pm 26 \text{ g}$), la température centrale est diminuée de manière importante et significative ($35,0 \pm 0,9^\circ\text{C}$ au lieu de $38,1 \pm 0,4^\circ\text{C}$). Ces modifications ne sont pas significativement différentes de celles observées dans le groupe précédent. La ventilation est augmentée significativement, sans différence significative avec le groupe précédent. Le volume courant n'est pas augmenté significativement, mais il diffère significativement des valeurs observées après l'opération dans le groupe précédent. La fréquence respiratoire est augmentée significativement par rapport aux valeurs contrôles et par rapport aux valeurs observées après l'opération dans le groupe précédent. La PaO₂ est diminuée et la PaCO₂ est augmentée. Les valeurs de PaO₂ et de PaCO₂ diffèrent significativement des valeurs observées avant l'opération dans l'étude préliminaire (rats laparotomisés) et des valeurs observées après l'opération dans le groupe précédent.

TABLEAU II

Controle n = 20	Témoins			Phrénicectomisés		
	Eveillés			Eveillés		
	Avant Op. n = 11	Après Op. n = 11	Anesthésiés n = 11	Avant Op. n = 12	Après Op. n = 12	Anesthésiés n = 9
	<i>VE ml · kg⁻¹ · min⁻¹</i>					
	884 ± 142	990 ± 185	697 ± 126	851 ± 90	951 ± 152	623 ± 105
	<i>VT ml · kg⁻¹</i>					
	7,6 ± 1,2	9,0 ± 1,0	7,8 ± 1,3	7,2 ± 1,1	7,0 ± 1,4	7,6 ± 0,8
	<i>FR · C · min⁻¹</i>					
	116,6 ± 10,2	109,6 ± 15,0	89,5 ± 14,3	118,0 ± 13,3	128,8 ± 24,3	79,0 ± 17,9
	<i>PaO₂ mmHg</i>					
94,1 ± 9,5		92,3 ± 5,7	76,0 ± 4,7		64,2 ± 11,5	47,6 ± 15,7
	<i>PaCO₂ mmHg</i>					
35,3 ± 2,8		35,9 ± 4,0	42,5 ± 3,8		40,2 ± 4,5	62,7 ± 12,0

Valeurs (moyenne ± écart-type) des paramètres ventilatoires (VE, VT et FR) chez les rats témoins éveillés, avant et après l'opération, puis anesthésiés, et chez les rats phrénicectomisés, éveillés, avant et après l'opération, puis anesthésiés. Valeurs de la PaO₂ et de la PaCO₂ chez les rats témoins après l'opération, éveillés puis anesthésiés, et chez les rats phrénicectomisés, après l'opération, éveillés puis anesthésiés. Les valeurs contrôles correspondent aux valeurs des gaz du sang mesurées avant la laparotomie chez les rats de l'étude préliminaire. n est le nombre de rats étudiés.

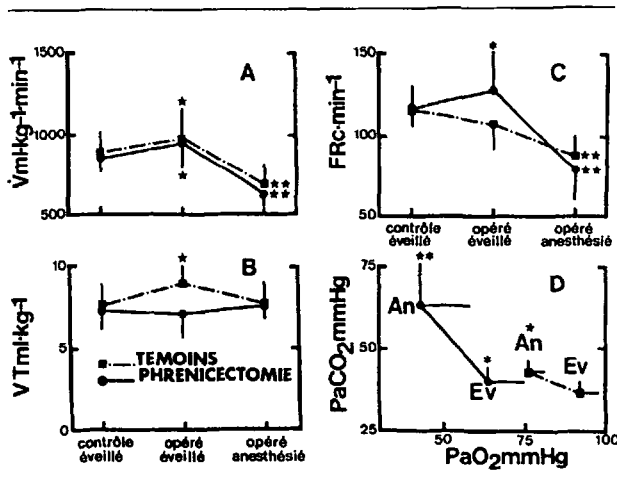


FIGURE (A), (B), (C): Valeurs (moyenne ± écart-type) des paramètres ventilatoires chez les rats témoins (■) et chez les rats phrénicectomisés (●), éveillés avant l'opération (contrôle éveillé), opérés et éveillés, opérés et anesthésiés. (A) Valeurs de la ventilation minute (ml · kg⁻¹ · min⁻¹). ★Différence significative ($P < 0,05$) entre contrôle éveillé et opéré éveillé. ★★Différence significative ($P < 0,05$) entre opéré éveillé et opéré anesthésié. (B) Valeurs du volume courant (ml · kg⁻¹). ★Différence significative ($P < 0,05$) entre cette valeur et les cinq autres valeurs. (C) Valeurs de la fréquence respiratoire (c · min⁻¹). *Différence significative ($P < 0,05$) entre témoins et phrénicectomisés. ★★Différence significative ($P < 0,05$) entre opéré éveillé et opéré anesthésié. (D) Valeurs de la PaO₂ (mmHg) et de la PaCO₂ (mmHg). ★Différence significative ($P < 0,05$) entre les rats éveillés et les rats anesthésiés (témoins ou phrénicectomisés). *Différence significative ($P < 0,05$) entre les deux groupes (témoins et phrénicectomisés).

Effets de l'anesthésie après laparotomie et abord des phréniques (Tableau II, Figure) (témoins opérés, anesthésiés)

Les 11 rats ont supporté l'anesthésie. L'halothane provoque une diminution significative de la ventilation liée à une diminution significative de VT et de FR, une diminution significative de PaO₂ et une augmentation significative de PaCO₂.

Effets de l'anesthésie après laparotomie et phrénicectomie (Tableau II, Figure) (opérés, phrénicectomisés, anesthésiés)

Sur les 12 rats étudiés, trois présentèrent rapidement des signes de détresse respiratoire et décédèrent en environ 20 minutes. Chez les neuf autres rats (seuls retenus pour la comparaison avec les autres groupes) l'halothane provoque une diminution significative de la ventilation, sans modification significative de VT, et une diminution significative de FR. L'halothane provoque une hypoxémie grave et une importante hypercapnie (significativement plus marquées que celles provoquées chez les rats non phrénicectomisés).

Discussion

Effets de la laparotomie

Une laparotomie xypho-pubienne a été utilisée pour visualiser la réalité de la paralysie phrénique provoquée par la phrénicectomie. Chez les 20 rats utilisés pour étu-

dier les effets de la laparotomie sur les gaz du sang les valeurs du pH et des gaz du sang avant l'intervention sont en accord avec les valeurs rapportées dans la littérature chez le rat éveillé.⁴ La laparotomie pourrait avoir des répercussions sur l'activité des muscles respiratoires, en particulier sur l'activité diaphragmatique, comme cela a été rapporté chez l'homme⁵ et chez l'animal.⁶ Cependant, chez le chien, la réduction de l'activité diaphragmatique au cours de la laparotomie n'est pas liée à l'ouverture de l'abdomen proprement dite; elle n'apparaît que lors de stimulations viscérales.⁷ L'absence de modification des gaz du sang après laparotomie, observée dans la présente étude, est en faveur d'une absence, ou d'un effet modéré de cette opération sur la mécanique ventilatoire du rat.

Effets de la phrénicectomie

La diminution de la température centrale, beaucoup plus importante chez les rats phrénicectomisés que chez les rats témoins, peut être due à une diminution de la thermogénèse et/ou à une augmentation de la thermolyse. Chez le rat, la thermolyse s'effectue par une vasodilatation des vaisseaux de la queue et par une augmentation de la déperdition en eau par évaporation par hypersalivation.⁸⁻¹⁰ Ce dernier facteur a été incriminé par Maskrey *et al.*¹¹ qui, au cours d'expériences aiguës de phrénicectomie chez le rat, ont observé une diminution de 1,5°C de la température centrale en quatre heures. Il est aussi possible que la perte de poids et la diminution de la température centrale soient dues à un jeûne relatif, les animaux phrénicectomisés pouvant avoir des difficultés à s'alimenter normalement.

La phrénicectomie bilatérale est plus ou moins bien tolérée selon les espèces. Alors que la paralysie diaphragmatique bilatérale est relativement bien tolérée chez l'homme, chez le lapin, la phrénicectomie bilatérale peut entraîner la mort.¹² Chez le chat, elle provoque une hypoventilation,¹² alors que chez le chien elle modifie peu la ventilation.^{13,14} Chez le rat, la phrénicectomie provoque une diminution de V_T ¹⁵ et une augmentation de FR,¹⁵⁻¹⁷ sans modification de \dot{V}_E .¹⁵ La PaO_2 diminue et la $PaCO_2$ augmente.^{11,15} On observe une augmentation de l'activité électromyographique des muscles inspiratoires accessoires.¹⁶ Les résultats de la présente étude sont en accord avec les observations faites chez le rat par ces différents auteurs. Maskrey *et al.*¹⁵ ont suggéré que l'adoption par le rat phrénicectomisé d'un mode ventilatoire associant une augmentation de FR à une diminution de V_T pourrait conduire à une relative augmentation de la ventilation de l'espace mort aux dépens de la ventilation alvéolaire. La diminution de PaO_2 et l'augmentation de $PaCO_2$ observées dans la présente étude traduisent un certain degré d'hypoventilation alvéolaire. Mais celle-ci ne saurait ex-

pliquer à elle seule la diminution importante de PaO_2 . D'autres facteurs conduisant à des perturbations des échanges gazeux pulmonaires ne peuvent être éliminés. Par exemple, la perte de l'action de la pompe diaphragmatique modifie très probablement la répartition de la circulation et de la ventilation pulmonaires, et la répartition des rapports \dot{V}_A/\dot{Q} , comme cela peut être le cas chez l'homme.¹⁸ Les effets de la paralysie diaphragmatique^{18,19} sont à rapprocher des modifications de la mécanique ventilatoire et des gaz du sang observées chez l'emphysémateux insuffisant respiratoire chronique²⁰ et chez les patients après chirurgie sus-mésocolique.

Effets de l'anesthésie

L'anesthésie modifie profondément le fonctionnement du système respiratoire, perturbant les échanges gazeux, avec comme résultante une hypercapnie et une hypoxémie.²¹ Les réponses ventilatoires à l'hypercapnie et à l'hypoxie sont diminuées. La mécanique ventilatoire est aussi atteinte. Dès le siècle dernier, aux débuts de l'anesthésie, John Snow avait observé que l'approfondissement de l'anesthésie s'accompagne d'une diminution de l'excursion respiratoire du thorax. Cet effet a été quantifié par Miller²² et relié avec plus de précision à la profondeur de l'anesthésie par Jones *et al.*²³ Tous les muscles respiratoires sont touchés à des degrés divers, aussi bien les muscles des voies aériennes supérieures que les muscles inspiratoires accessoires et même le diaphragme. L'anesthésie retentit sur la motricité et sur la tonicité des muscles des voies aériennes supérieures. Chez le chat, le pentobarbital, l'halothane, la kétamine, le diazepam, à des doses modifiant peu l'activité phrénique, provoquent une diminution significative de l'activité inspiratoire du nerf hypoglosse.^{24,25} La morphine diminue à la fois l'activité phrénique et l'activité hypoglosse.²⁶ Chez l'homme, l'halothane provoque des modifications du mode ventilatoire²⁷ qui se caractérisent surtout par une diminution de la contribution thoracique à la ventilation, alors que la contribution diaphragmatique augmente. Un tel phénomène serait dû aux effets différents de cet agent sur les muscles intercostaux et sur le diaphragme. Cette hypothèse a été vérifiée par des travaux expérimentaux. Ochiai *et al.*²⁸ utilisant différentes concentrations d'halothane chez le chat, ont étudié ses effets sur l'activité du génioglosse, des intercostaux et du diaphragme. L'halothane diminue significativement l'activité de ces muscles, d'une manière dose-dépendante, très nettement celle du génioglosse, beaucoup moins celle du diaphragme, et d'une manière intermédiaire celle des intercostaux. Chez le rat, l'halothane modifie peu l'activité électrique du diaphragme alors qu'il réduit considérablement l'activité tant tonique que phasique des muscles intercostaux.²⁹ Si un certain nombre de données respiratoires existent chez le

rat anesthésié, peu d'auteurs se sont intéressés aux effets respiratoires de l'anesthésie, de l'halothane en particulier, en comparant le rat anesthésié au rat éveillé. Gaudy *et al.*^{4,30} ont montré que chez le rat, comme chez les autres espèces, et comme chez l'homme, l'halothane provoque une diminution de la ventilation, une hypercapnie et une hypoxémie, comme dans la présente étude. Il est à noter que la diminution de la ventilation est due à la fois à la diminution du volume courant et à une diminution de la fréquence respiratoire. Il est habituellement admis que l'halothane provoque une tachypnée.³¹ Il est possible que le rat se comporte différemment des autres espèces. Visek et Palecek³² ont observé chez le rat, sous halothane, une diminution de FR d'autant plus importante que la concentration d'halothane inspirée est plus grande (FR passant de $106 \pm 7 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$ avec 0,5% d'halothane à $58 \pm 2 \text{ c} \cdot \text{min}^{-1}$ avec 3% d'halothane). Les modifications des gaz du sang provoquées par l'anesthésie chez les rats témoins (augmentation modérée de PaCO₂, diminution de PaO₂ plus importante que ne le voudrait l'augmentation de PaCO₂) peuvent être attribuées, comme les effets de la phrénicectomie, à l'association d'une hypoventilation alvéolaire et d'une augmentation du shunt intrapulmonaire. Ces modifications sont en accord avec ce qui a été observé dans d'autres espèces et chez l'homme.

Effet de l'anesthésie chez le rat phrénicectomisé

A notre connaissance il n'existe pas de travail expérimental ou clinique étudiant les effets de l'anesthésie en cas de paralysie diaphragmatique. Certains auteurs ont rapporté les effets de la phrénicectomie chez l'animal anesthésié. C'est ainsi que, chez le rat anesthésié avec de l'uréthane, agent sensé modifier peu les fonctions physiologiques, Nachazel et Palecek³³ ont observé, pendant les quatre heures suivant la phrénicectomie, une diminution progressive de la ventilation et une augmentation progressive de la PaCO₂. Les résultats de la présente étude confirment de manière indirecte les effets connus de l'halothane sur la mécanique ventilatoire et sur les échanges gazeux. Le rat dont les phréniques ont été sectionnés, ne pouvant utiliser son diaphragme, fait appel aux muscles inspiratoires accessoires. Il parvient à maintenir sa ventilation minute; néanmoins se développent une hypercapnie modérée et une hypoxémie liées probablement à une hypoventilation alvéolaire et à une augmentation du shunt intrapulmonaire. L'halothane diminue l'activité des muscles inspiratoires accessoires. Ses effets ne peuvent être que dramatiques chez le rat phrénicectomisé; ils se traduisent par le décès de trois rats sur les 12 étudiés et par une hypercapnie et une hypoxie majeures chez les neuf survivants. La diminution de PaO₂ peut s'expliquer en grande partie par une hypoventilation alvéolaire, cependant une aggravation du shunt intrapul-

monaire ne peut être totalement exclue. Des études sur un modèle autre que le rat, comme le chien, pourraient permettre de mieux préciser les effets de l'anesthésie, de la phrénicectomie et de l'anesthésie en cas de paralysie diaphragmatique sur le shunt intrapulmonaire. Malgré des limites méthodologiques le rat phrénicectomisé peut être intéressant pour étudier les agents médicamenteux susceptibles d'améliorer la fonction des muscles respiratoires et/ou de modifier le shunt intrapulmonaire.

References

- 1 Popovic V, Popovic P. Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels. *J Appl Physiol* 1960; 15: 727-8.
- 2 Gaudy J-H, Sicard J-F, Quignon M. Mesure du pH et des gaz du sang sur des micro-échantillons: effets de la conservation à 4°C pendant une heure. Etude chez le rat. *Can J Anaesth* 1992; 39: 786-90.
- 3 Bartlett D, Tenney SM. Control of breathing in experimental anemia. *Respir Physiol* 1970; 10: 384-95.
- 4 Gaudy J-H, Sicard J-F, Maneglia R, Quignon M. Effets de l'halothane sur les gaz du sang et l'équilibre acido-basique artériels chez le rat intact et chez le rat chémodé-nervé. *Can J Anaesth* 1993; 40: 883-90.
- 5 Ford GT, Whitelaw WA, Rosenthal WJ, Cruse PJ, Guenter CA. Diaphragmatic function after abdominal surgery in humans. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 431-6.
- 6 Road JD, Burgess KR, Whitelaw WA, Ford GT. Diaphragmatic and respiratory responses after upper abdominal surgery in dogs. *J Appl Physiol* 1984; 57: 576-82.
- 7 Ford GT, Grant DA, Rideout KS, Davidson JS, Whitelaw WA. Inhibition of breathing associated with gallbladder stimulation in dogs. *J Appl Physiol* 1988; 65: 72-9.
- 8 Hainsworth FR. Saliva spreading, activity, and body temperature in the rat. *Am J Physiol* 1967; 212: 1288-92.
- 9 Roberts WW, Mooney RD, Martin JR. Thermoregulatory behaviors of laboratory rodents. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1974; 86: 693-9.
- 10 Hellstrom B. Heat vasodilatation of the rat tail. *Can J Physiol Pharmacol* 1975; 53: 202-6.
- 11 Maskrey M, Evans SE, Mesch U, Andersen NA, Sherrey JH. Phrenicotomy in the rat: acute changes in blood gases, pH and body temperature. *Respir Physiol* 1992; 90: 47-54.
- 12 Sant'Ambrogio G, Miani A, Camporesi E, Pizzini G. Ventilatory responses to hypercapnia in phrenicectomized rabbits and cats. *Respir Physiol* 1970; 10: 236-48.
- 13 De Troyer A, Kelley S. Chest wall mechanics in dogs with acute diaphragm paralysis. *J Appl Physiol* 1982; 53: 373-9.
- 14 Stradling JR, Kozar LF, Dark J, Kirby T, Andrey SM, Phillipson EA. Effects of acute diaphragm paralysis or ventilation in awake and sleeping dogs. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 633-7.
- 15 Maskrey M, Megirian D, Sherrey JH. Alteration in

- breathing of the awake rat after laryngeal and diaphragmatic muscle paralysis. *Respir Physiol* 1990; 81: 203–12.
- 16 *Sherrey JH, Megirian D.* After phrenicotomy the rat alters the output of the remaining respiratory muscles without changing its sleep-waking pattern. *Respir Physiol* 1990; 81: 213–5.
- 17 *Nachazel J, Palecek F.* Pattern of breathing in anesthetized and awake rats with complete paralysis of the diaphragm. *Eur Respir J* 1991; 4: 392S.
- 18 *Amis TC, Ciofetta G, Hughes JMB, Loh L.* Regional lung function in bilateral diaphragmatic paralysis. *Clin Sci* 1980; 59: 485–92.
- 19 *Newsom Davis J, Goldman M, Loh L, Casson M.* Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med* 1976; 177: 87–100.
- 20 *Decramer M.* Effects of hyperinflation on the respiratory muscles. *Eur Respir J* 1989; 2: 299–302.
- 21 *Jones JG.* Effects of anesthesia and surgery on pulmonary mechanisms and gas exchange. *Int Anesthesiol Clin* 1984; 22: 1–189.
- 22 *Miller AH.* Ascending respiratory paralysis under general anesthesia. *JAMA* 1925; 84: 201–2.
- 23 *Jones JG, Faithfull D, Jordan C, Minty B.* Rib cage movement during halothane anaesthesia in man. *Br J Anaesth* 1979; 51: 399–407.
- 24 *Hwang JC, St John WM, Bartlett D Jr.* Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol* 1983; 55: 785–92.
- 25 *Bonora M, St John WM, Bledsoe TA.* Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway respiratory motor activity. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 41–5.
- 26 *Bartlett D Jr, St John WM.* Influence of morphine on respiratory activities of phrenic and hypoglossal nerves in cats. *Respir Physiol* 1986; 64: 289–94.
- 27 *Tusiewicz K, Bryan AC, Froese AB.* Contributions of changing rib cage-diaphragm interactions to the ventilatory depression of halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 47: 327–37.
- 28 *Ochiai R, Guthrie RD, Motoyama EK.* Effects of varying concentrations of halothane on the activity of the genioglossus, intercostals, and diaphragm in cats: an electromyographic study. *Anesthesiology* 1989; 70: 812–6.
- 29 *Pansard JL, Dureuil B, Aubier M, Desmonts JM.* Effets de l'halothane sur l'activité électrique des muscles respiratoires du rat. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 317–20.
- 30 *Gaudy J-H, Sicard J-F, Maneglia R, Quignon M.* Effets de l'halothane sur les modifications de la PaCO₂, de l'équilibre acido-basique et de la ventilation provoquées par l'hypoxie chez le rat. *Can J Anaesth* 1994; 41: 347–52.
- 31 *Gautier H, Bonora M, Zaoui D.* Influence of halothane on control of breathing in intact and decerebrated cats. *J Appl Physiol* 1987; 63: 546–53.
- 32 *Vizek M, Palecek F.* Effect of anaesthesia on the pattern of breathing. *Physiologia Bohemoslovaca* 1977; 26: 417–23.
- 33 *Nachazel J, Palecek F.* Hypoventilation after phrenicotomy of the urethane anaesthetized rats. *Physiol Res* 1992; 41: 375–80.