

HALOGÉNÉS : LEQUEL CHOISIR ?

Bertrand Debaene

Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers Cedex

INTRODUCTION

Malgré l'intérêt croissant de l'anesthésie intraveineuse quelles qu'en soient ses modalités, l'anesthésie inhalatoire demeure encore une pratique anesthésique très répandue [1]. Les agents inhalatoires administrés en France comprennent le protoxyde d'azote, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane. Le xénon, récemment mis sur le marché, est aujourd'hui d'utilisation confidentielle au regard de son prix. Les trois agents halogénés sont sur le marché depuis maintenant plus de 10 ans même pour les derniers arrivés (sévoflurane et desflurane). Ce délai a été suffisant pour d'une part prendre de la hauteur vis-à-vis des campagnes promotionnelles des différents laboratoires et du développement de médicaments génériques et d'autre part accumuler une quantité impressionnante de données scientifiques. Il est donc possible de rediscuter, loin des querelles de clocher et des conflits d'intérêt, la place de chacun de ces produits dans notre pratique quotidienne.

Quels sont les critères permettant un choix raisonné ? La réponse à cette question n'est pas univoque et peut être abordée selon plusieurs angles : la toxicologie, la sélection de populations particulières (enfant par exemple), la réduction de la morbidité péri-opératoire, la vitesse de réveil (donnée importante lorsque l'on sait le développement rapide des pratiques ambulatoires). Les techniques d'administration (anesthésie conventionnelle ou à objectif de concentration), l'utilisation de bas débit de gaz frais et enfin le coût de ces produits peuvent également être intégrés dans les critères de choix. Ces derniers aspects ne seront pas abordés dans cet article.

1. CRITÈRES TOXICOLOGIQUES

Alors que l'isoflurane a été considéré lors de son lancement comme l'agent halogéné le moins toxique en comparaison avec l'halothane (moins de risque d'hépatopathie) et l'enflurane (moins d'effet cardiovasculaire), la toxicologie du sévoflurane et du desflurane a occupé la première place d'un débat houleux entretenu à foison par les deux laboratoires concurrents (Baxter pour le desflurane

et Abbott pour le sévoflurane). Sans rentrer dans les détails d'une littérature recouvrant plus d'une dizaine d'années, il était reproché au sévoflurane de se décomposer, en passant au travers du canister contenant de la chaux sodée, en un produit dénommé composé A, ayant démontré des propriétés néphrotoxiques chez le rat. Quant au desflurane, l'utilisation de ce produit dans un circuit filtre est susceptible de produire du monoxyde de carbone dont la toxicité n'est plus à démontrer. Ces deux phénomènes toxiques ont conduit d'une part au retrait du marché de la chaux barytée (ne concernant en fait que le marché nord américain) et la mise au point d'absorbeur de CO₂ dépourvu de bases fortes (soude et potasse) dont l'intérêt principal est d'éviter la production de composé A et de monoxyde de carbone. Ainsi on peut considérer que ces deux agents (sévoflurane et desflurane) ont un profil toxicologique aussi favorable que celui de l'isoflurane. Cependant, il existe des règles de bonnes pratiques (Tableau I) qu'il ne faudrait pas omettre en pensant que les agents halogénés sont particulièrement « sûrs ». Le même raisonnement s'applique d'ailleurs au propofol vis-à-vis du risque de prolifération bactérienne. En conclusion et très schématiquement en dehors de rares cas très particuliers, la toxicologie ne peut être retenue en soit comme un élément orientant vers un agent halogéné par rapport à un autre.

Tableau I

Règles de bonnes pratiques de l'utilisation
des agents halogénés en circuit filtre.

- Remplacer l'absorbeur desséché,
- Vérifier intégrité du conditionnement de la chaux lors du renouvellement,
- Éviter tout écoulement de gaz à travers le circuit hors anesthésie,
- Mettre l'évaporateur hors fonction entre deux utilisations,
- Vérifier périodiquement la température du canister,
- Surveiller la corrélation entre le pourcentage affiché sur évaporateur et la concentration inspirée de l'agent halogéné.

2. ANESTHÉSIE PÉDIATRIQUE

Le caractère non âpre d'un agent halogéné est la principale qualité d'un agent halogéné destiné à l'anesthésie pédiatrique. Cette qualité permet une induction inhalatoire douce sans complication telle que la toux ou le laryngospasme. L'halothane a été pendant des décennies l'agent de choix. Malheureusement ce produit présentait des effets cardiovasculaires défavorables dominés par un inotropisme négatif marqué. Le sévoflurane, aussi bien toléré par les voies aériennes supérieures que l'halothane, a un profil hémodynamique favorable puisque dénué d'effet inotrope négatif [2]. C'est donc fort logiquement que le sévoflurane a remplacé l'halothane et qu'il n'est aujourd'hui nullement question de revenir en arrière.

3. RÉDUCTION DE LA MORBI/MORTALITÉ PÉRI-OPÉATOIRE

Cette thématique a été ouverte dans les années 1990 au décours d'études expérimentales ayant mis en évidence un effet cardio-protecteur des agents halogénés (encore appelé effet de préconditionnement). La plupart des études expérimentales a en effet montré, au cours de protocoles très stricts quant à la

réalisation de l'ischémie myocardique en termes de durée et d'importance, que l'administration d'agents halogénés ayant débuté avant l'ischémie et maintenue après la levée de l'occlusion coronaire, avait réduit significativement la surface de la zone myocardique infarctée par rapport à un placebo [3, 4]. Chez l'homme, pour des raisons éthiques évidentes, les effets de préconditionnement des agents halogénés sont beaucoup plus difficiles à mettre en évidence. Une méta analyse récente n'ayant inclus les 22 études utilisant les agents halogénés les plus récents (sévoflurane et desflurane) a conclu à une réduction de la mortalité (Odds ratio = 0,5 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,14 - 0,90) et de l'ischémie myocardique postopératoire (Odds ratio = 0,53 ; IC 0,32 - 0,86) par rapport à une anesthésie intraveineuse stricte [5]. Toutes ces études concernaient des patients coronariens opérés d'une chirurgie cardiaque. Par contre, chez les patients coronariens opérés d'une chirurgie non cardiaque, aucune donnée n'est actuellement disponible pour confirmer cet effet de préconditionnement. De plus il est actuellement impossible de savoir si entre le desflurane et le sévoflurane, l'un avait un effet de préconditionnement supérieur à l'autre.

4. DÉLAI DE RÉVEIL

Finalement, s'il existe un critère de choix entre les différents halogénés, c'est peut-être la vitesse de réveil qui fera la différence. Pour que cet argument soit recevable, la stratégie thérapeutique préopératoire doit être clairement affichée : un réveil rapide est-il nécessaire ou souhaitable ou bien l'état de santé du patient et/ou l'intervention chirurgicale imposent-ils un réveil long et progressif. Une fois les besoins définis, l'analyse de la littérature ne peut être constructive que si la durée de l'anesthésie est connue. En effet, les différences attendues entre les agents halogénés en termes de délais de réveil seront d'autant plus importantes que la durée d'anesthésie aura été longue. Cette affirmation est la conséquence directe des propriétés pharmacocinétiques de ces médicaments : plus le coefficient de solubilité dans le sang est faible, moins la quantité de médicament captée dans l'organisme en fonction du temps est importante et plus la vitesse de réveil est rapide [6]. Ainsi en comparant deux groupes de patients anesthésiés par du desflurane ou de l'isoflurane pour une durée de chirurgie supérieure à 5 heures, le délai de réveil précoce (ouverture des yeux à la demande) et tardif (possibilité de donner son nom) était significativement plus rapide lorsque l'anesthésie avait été entretenue par le desflurane. De plus, les critères de sortie de la SSPI étaient plus rapidement obtenus chez les patients ayant été anesthésiés par le desflurane [7].

Qu'en est-il lorsque l'on compare les délais de réveil des trois agents halogénés dans le contexte de la chirurgie ambulatoire ? Une méta analyse récente permet d'y voir plus clair, ses résultats principaux sont reproduits dans le tableau II [8].

Tableau II

Délai de réveil comparé entre les trois agents halogénés ; isoflurane (Iso), sévoflurane (Sévo) et desflurane (Des). Les résultats sont exprimés en moyenne des différences avec l'intervalle de confiance à 95 %. * : $P < 0,05$. Les différences sont présentées en faveur des agents indiqués entre parenthèses lorsque celles-ci sont significatives. (D'après Gupta A, [8]).

Délai de réveil (min)	Iso vs Des	Iso vs Sevo	Sévo vs Des
Ouvrir les yeux		2,4 (1,8 ; 2,9)* S	1,4 (-0,1 ; 2,9)
Répondre aux ordres	4,6 (1,1 ; 8,2)* D	2,4 (1,8 ; 2,9)* S	2,7 (1,2 ; 4,1)* D
Remise à la rue	6,4 (-8,7 ; 21,5)	5,1 (2,8 ; 7,4)* S	2,0 (-16 ; 12)
Sortie de l'hôpital		25 (0,4 ; 50)* S	2,1 (-18 ; 13)

4.1. ISOFLURANE *VERSUS* DESFLURANE

Quatre études regroupant 277 patients se sont intéressées à cette comparaison. Une différence statistiquement significative n'a été trouvée que pour le stade précoce du réveil (ouverture des yeux et réponse aux ordres simples), la phase plus tardive du réveil survenant avec un délai comparable. La différence moyenne entre le desflurane et l'isoflurane restait modeste de l'ordre de 4-5 minutes, toujours en faveur du desflurane.

4.2. ISOFLURANE *VERSUS* SÉVOFLURANE

Six études comprenant au total 634 patients ont été recensées. Une différence significative a été trouvée concernant le délai d'ouverture des yeux, la réponse aux ordres simples, l'obtention des critères de remise à la rue et enfin la sortie de l'hôpital. Les différences moyennes entre les deux agents étaient toujours faibles, mais en faveur du sévoflurane.

4.3. SÉVOFLURANE *VERSUS* DESFLURANE

Six études totalisant 246 patients ont été analysées. Les délais de réveil (ouverture des yeux, réponse aux ordres simples) étaient significativement plus courts chez les patients ayant reçu du desflurane. Cependant, la moyenne des différences était faible. Par contre, les délais de réveil plus tardifs étaient comparables entre les deux agents halogénés.

Pour conclure, dans le cadre de la chirurgie ambulatoire (durée d'anesthésie inférieure à 1 heure), les différences entre les trois agents existent mais sont de faibles amplitudes. Le seul bénéfice attendu du sévoflurane ou du desflurane par rapport à l'isoflurane est un réveil précoce plus rapide sans conséquence sur le délai de sortie de l'hôpital. De plus la fréquence des effets secondaires (nausées et vomissements, frissons, fatigue) était comparable entre ces trois agents, le propofol restant l'anesthésique de choix en cas d'antécédent de NVPO.

EN RÉSUMÉ

Pour l'anesthésie pédiatrique le choix est très simple, du sévoflurane et que du sévoflurane !

Chez l'adulte, ni la toxicologie, ni un gain de morbi/mortalité ne sont suffisamment étayés pour en faire des arguments forts de la décision. Seuls les bénéfices attendus en terme de vitesse de réveil semblent pouvoir orienter le choix. A titre d'exemple, dans mon établissement, le sévoflurane n'est pas utilisé en anesthésie adulte (sauf le cas rarissime d'une induction au masque rendue nécessaire par la rareté du capital veineux). Lorsque la durée de la chirurgie est longue et qu'un réveil rapide est requis (chirurgie du rachis par exemple), le desflurane est l'halogéné préféré. Dans les autres cas, l'isoflurane a encore toute sa place surtout lorsque la chirurgie est de courte durée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Auroy Y, Clergue F, Laxenaire MC, Lienhart A, Péquignot F, Jouglu E. Anesthésie en chirurgie. *Ann FR Anesth Réanim* 1998;17:1324-41.
- [2] Wodey E, Pladys P, Copin C, Lucas MM, Chaumont A, Carre P, Lelong B, Azzis O, Ecoffey C. Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants : an echocardiographic study. *Anesthesiology* 1997;87:795-800.
- [3] Preckel B, Schlack W, Comfere T, Obal DH, Thamer V. Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischemia in the rabbit heart in vivo. *Br J Anaesth* 1998;81(6):905-12.
- [4] Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrock DA, Warltier DC. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999;91(5):1437-46.
- [5] Landoni G, Biondi-Zoccai GCL, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolia S, Marchetti C. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21(4):502-11.
- [6] Debaene B. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques inhalés. *Conférences d'actualisation de la SFAR 2002*, pp 113.
- [7] Beaussier M, Deriaz H, Abdelahim Z, Aissa F, Lienhart A. Comparative effects of desflurane and isoflurane on recovery after long lasting anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:429-34.
- [8] Gupta A, Strlirer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 2004;98(3):632-41.