

UNIVERSITE DE LIMOGES  
Faculté de Médecine



106 008303 4

ANNEE 1991

THESE N° *M7*

**L'HYPOTENSION CONTROLEE  
EN CHIRURGIE DE L'OREILLE MOYENNE,  
COMPARAISON DE TROIS METHODES :  
ISOFLURANE, NICARDIPINE, URAPIDIL**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 1991*

par

**Martine CAZAYUS-CLAVERIE**

né le 24 Août 1962 à Libourne (Gironde)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur FEISS .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur GASTINNE .....	JUGE
Monsieur le Professeur PIVA .....	JUGE
Monsieur le Professeur VANDROUX .....	JUGE



Ex 3  
Sibip: 296130

UNIVERSITE DE LIMOGES  
Faculté de Médecine

ANNEE 1991

THESE N° 117

**L'HYPOTENSION CONTROLEE  
EN CHIRURGIE DE L'OREILLE MOYENNE,  
COMPARAISON DE TROIS METHODES :  
ISOFLURANE, NICARDIPINE, URAPIDIL**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 23 Avril 1991*

par

**Martine CAZAYUS-CLAVERIE**

né le 24 Août 1962 à Libourne (Gironde)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur FEISS ..... PRESIDENT  
Monsieur le Professeur GASTINNE ..... JUGE  
Monsieur le Professeur PIVA ..... JUGE  
Monsieur le Professeur VANDROUX ..... JUGE

## UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **BONNAUD**
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur **PIVA**  
Monsieur le Professeur **COLOMBEAU**

PERSONNEL ENSEIGNANT

## . PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERMAN Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mon Grand-Père,

A mes Parents,

A Françoise, Bernard, Odile et Emmanuelle,

A Corinne, Dominique et Ziad avec qui j'ai  
préparé l'Internat

A tous mes amis.

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur P. FEISS  
Professeur des Universités d'Anesthésiologie et  
Réanimation Chirurgicale  
Anesthésiologiste des Hôpitaux  
Chef de Service

Vous m'avez confié ce travail, au cours des  
stages effectués dans votre Service, j'ai pu  
apprécier vos grandes qualités pédagogiques,  
votre dynamisme et votre disponibilité.  
Vous m'avez fait aimer cette spécialité.  
J'espère me montrer digne de votre enseignement

A mes Juges,

Monsieur le Professeur H. GASTINNE

Professeur des Universités de Réanimation  
Médicale

Médecin des Hôpitaux

Au cours de mon stage en Réanimation Médicale,  
j'ai pu apprécier la qualité de votre enseigne-  
ment.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce  
travail.

Monsieur le Professeur C. PIVA

Professeur des Universités de Médecine Légale  
Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous avez accepté de juger ce travail, soyez en  
remercié.

Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX

Professeur des Universités de Biophysique  
Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Vous avez accepté de juger ce travail et permis  
de réaliser les dosages.

Soyez en remercié.

Au Professeur DABADIE P, aux Docteurs CALES J, FEUILLERAT JP, et STOIBER HP qui m'ont donné le goût de cette spécialité.

Au Docteur CHEVALIER P.

Chef de Service de Réanimation du CHG de BRIVE qui m'a accueilli lors de mon premier stage d'interne de spécialité. Au cours de ce stage, j'ai pu apprécier vos connaissances médicales et vos qualités pédagogiques.

Soyez remercié pour la confiance que vous m'avez témoignée.

Aux Docteurs BECHONNET G, BOULOGNE P, et GASTINNE M. sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisé.

Au Docteur LACHATRE G,

Aux techniciens du Service du Professeur NICOT et aux techniciennes du Service du Professeur VANDROUX pour leur grande gentillesse.

Aux infirmières aides-anesthésistes qui m'ont aidée pour les prélèvements.

Aux infirmières du Service d'ORL qui ont posé les voies veineuses pour les prélèvements de catécholamines.

## PLAN

### 1ère PARTIE : HYPOTENSION CONTROLÉE : RAPPEL

#### 1 – INTRODUCTION

#### 2 – INDICATION DE L'HYPOTENSION CONTROLÉE

#### 3 – RETENTISSEMENT DE HPC SUR LES DIFFÉRENTS ORGANES

- a) Le cœur
- b) Les reins
- c) La circulation hépatique
- d) Les poumons
- e) Le cerveau

#### 4 – LES CONTRE-INDICATIONS DE L'HYPOTENSION CONTROLÉE

#### 5 – MONITORAGE DE L'HYPOTENSION CONTROLÉE

#### 6 – LES MOYENS DE L'HYPOTENSION CONTROLÉE

- a) Halothane
- b) Les ganglioplégiques
- c) Le Nitroprussiate de Sodium
- d) Isoflurane
- e) Le Labétalol
- f) Hydralazine
- g) Urapidil

- h) Adénosine et Adénosine triphosphoriques
- i) La Trinitrine
- j) Les inhibiteurs calciques

2ème PARTIE : PROTOCOLE D'HYPOTENSION CONTROLÉE EN CHIRURGIE  
DE L'OREILLE MOYENNE : COMPARAISON DE 3 METHODES : ISOFLURANE,  
NICARDIPINE, URAPIDIL

1 – MATERIEL ET METHODES

2 – RESULTATS

- a) Groupe Isoflurane
- b) Groupe Nicardipine
- c) Groupe Urapidil
- d) Résultats intergroupes

3 – DISCUSSION

- a) Isoflurane
- b) Nicardipine
- c) Urapidil
- d) Intergroupes

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

## 1ère PARTIE : HYPOTENSION CONTROLEE RAPPEL

### 1 - INTRODUCTION :

Depuis le choc hémorragique de Gardner (31) en passant par la rachianesthésie haute avec hypotension posturale en 1948 (37), l'anesthésie péridurale haute, les ganglioplégiques en 1949, les méthodes d'hypotension initialement plus ou moins bien contrôlées, se sont diversifiées et améliorées. L'hypotension contrôlée fait partie intégrante de l'ensemble des moyens techniques offerts à l'anesthésiologiste.

### 2 - INDICATION DE L'HYPOTENSION CONTROLEE (27,30,62,71)

L'hypotension contrôlée a été proposée dans de nombreuses situations. Son indication se pose toujours cas par cas, après analyse des avantages escomptés et des risques encourus. Ses buts sont la réduction du saignement peropératoire et l'amélioration du confort chirurgical en microchirurgie.

La réduction du saignement peropératoire par hypotension contrôlée a été montrée au cours de plusieurs types de chirurgie. En orthopédie, le saignement est réduit significativement au cours des prothèses totales de hanche en hypotension contrôlée (6,7,90). Lors de la chirurgie de la scoliose, avec mise en place de tiges de Harrington, on observe une minimisation du saignement si l'on maintient la pression artérielle systolique entre 80

et 90 mmHg (38). En chirurgie maxillo-faciale et ORL, la réduction du saignement est retrouvée par certains au cours des reconstructions des déformations faciales avec ostéotomie, quand la pression artérielle moyenne est abaissée à 60 mmHg avec le nitroprussiate de sodium (80).

Cependant, FROMME et coll. (28) ne trouvent pas de réduction significative du saignement avec une hypotension contrôlée à 55-60 mmHg de pression artérielle moyenne associée à un proclive de 15°. En chirurgie carcinologique (96), maxillo-faciale et ORL, il semble qu'une pression artérielle moyenne à 60-80 mmHg n'entraîne pas de réduction du saignement. En urologie, l'hypotension contrôlée a été proposée au cours des cystectomies totales et de la chirurgie carcinologique rétropéritonéale (4,86).

En chirurgie de l'oreille moyenne, l'hypotension contrôlée trouve une indication classique visant à obtenir un champ opératoire exsangue (16,44,51).

En neurochirurgie, l'introduction de l'hypotension contrôlée profonde, de la coagulation bipolaire et du microscope, ont vu la mortalité des anévrysmes intracrâniens passer de 25 % à moins de 2 % (21). Même si le rôle bénéfique de l'hypotension contrôlée profonde n'est pas clairement démontré, il est difficile de se passer de cette technique.

Indication chirurgicale	Economie de sang
Indication neurologique	
. correction de scoliose	+
. anévrisme cérébral	0
. malformation et tumeur vasculaire	+
Indication non neurologique	
. maxillo faciale et ORL	+
. oreille moyenne	0
. prothèse totale de hanche	+
. adénomectomie prostatique	+

### 3 - RETENTISSEMENT DE L'HYPOTENSION CONTROLÉE SUR LES DIFFÉRENTS ORGANES (90).

#### a) Le coeur

La circulation coronaire est autorégulée malgré des variations de pressions artérielles moyennes entre 60 et 150 mmHg. L'hypotension modérée ne doit pas perturber le débit sanguin coronaire. L'hypotension contrôlée, qu'elle soit secondaire à une baisse de débit cardiaque ou à une vasodilatation, s'accompagne d'une baisse de la consommation en oxygène du myocarde. L'hypotension contrôlée ne doit donc pas pouvoir entraîner une ischémie myocardique.

Néanmoins, l'hypotension contrôlée peut s'accompagner d'une tachycardie en raison d'une réponse baroréflexe. La tachycardie augmente la consommation d'oxygène du myocarde et diminue la durée de la diastole pendant laquelle s'effectue la perfusion coronaire. Au cours de l'hypotension contrôlée, il faudra donc surveiller la fréquence cardiaque. La tachycardie risque

d'entraîner une ischémie myocardique et une résistance à l'agent hypotenseur. L'approfondissement de l'anesthésie est sûrement le moyen le plus simple pour inhiber la réponse baroréflexe. Si l'approfondissement de l'anesthésie est insuffisant, on ajoutera des bêtabloquants.

L'insuffisance coronaire est une contre-indication aux techniques d'hypotension contrôlée. Le risque d'ischémie myocardique peropératoire chez le coronarien est plus important en cas d'hypotension artérielle. L'hypocapnie qui tend à diminuer le débit sanguin coronaire peut entraîner un spasme. Elle est à éviter dans le cadre de l'hypotension contrôlée.

SIVARAJAN et coll (83) ont montré qu'à même niveau d'hypotension, la réduction du saignement n'est pas plus marquée lorsque le débit cardiaque est diminué par le trimétaphan que lorsqu'il est augmenté par le nitroprussiate de sodium. La réduction du débit cardiaque au cours de l'hypotension contrôlée n'a pas de justification. Les produits tels que les ganglioplégiques et l'halothane directement dépresseurs de la contractilité myocardique sont à éviter.

#### b) Les reins

Les reins possèdent une circulation autorégulée entre 80 et 180 mmHg. Mais il a été montré que l'anesthésie abolit cette autorégulation (50). L'hypotension artérielle diminue modérément le débit

sanguin rénal. Cette diminution n'apparaît pas néfaste chez le sujet à fonction rénale normale.

c) La circulation hépatique

Il s'agit d'une circulation mixte à la fois portale assurant 70 % du débit sanguin hépatique total et hépatique assurant les 30 % restants. Le débit hépatique total est directement lié au niveau de pression artérielle moyenne. Il faut noter que la circulation porte présente une importante innervation sympathique, ce qui suggère une grande sensibilité aux variations de  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  et pH ainsi qu'aux catécholamines.

d) Les poumons

Le tissu pulmonaire dont les besoins métaboliques sont réduits n'est pas altéré par l'hypotension contrôlée profonde. Les échanges gazeux peuvent être altérés par l'hypotension contrôlée profonde. Les produits vasodilatateurs artériels ont tendance à augmenter le débit cardiaque, à inhiber la vasoconstriction hypoxique et à augmenter le shunt. Les produits qui diminuent le débit cardiaque ont tendance à augmenter l'espace mort physiologique. En pratique, chez le sujet ayant un shunt intra-pulmonaire élevé, les indications de l'hypotension contrôlée doivent être soigneusement pesées.

e) Le cerveau

Les conséquences de l'hypotension contrôlée sur l'hémodynamique cérébrale sont difficiles à appréhender. Il n'existe pas de monitoring fidèle et facilement accessible de l'état hémodynamique et métabolique cérébral. L'électroencéphalogramme a une bonne sensibilité pour détecter une diminution du débit sanguin cérébral dans les zones critiques mais c'est un indicateur tardif et peu spécifique sous anesthésie générale. Les potentiels évoqués somesthésiques peuvent permettre de détecter une souffrance médullaire au cours des tractions vertébrales des scolioses sous hypotension contrôlée. Au plan physiologique, on peut opposer l'hypotension contrôlée modérée (pression artérielle moyenne supérieure à la pression de limite inférieure du seuil d'auto-régulation du débit sanguin cérébral) à l'hypotension contrôlée profonde se situant à des niveaux de pression artérielle moyenne plus bas. Ainsi, pour une pression artérielle moyenne inférieure à 40 mmHg, il existe une baisse du débit sanguin cérébral et une hypoxie cérébrale.

L'appréciation de la pression de perfusion cérébrale doit tenir compte de la position du patient et de l'état des artères cervicales et cérébrales. Lorsque le patient est en proclive, il devient nécessaire en hypotension contrôlée de monitorer la pression artérielle moyenne de perfusion cérébrale par rapport à un zéro de référence

passant par la région du troisième ventricule qui se projette au niveau du tragus de l'oreille.

La présence d'une sténose carotidienne hémodynamiquement significative réduit la pression en aval de cette sténose et diminue la pression de perfusion cérébrale. Chez le sujet d'âge moyen, la décision d'hypotension contrôlée sera prise après auscultation des axes artériels du cou. On pratiquera un examen Doppler au moindre doute.

#### **4 - LES CONTRE-INDICATIONS DE L'HYPOTENSION CONTROLÉE**

Pour LAM (48), il n'y a pas de contre-indication absolue à la technique d'hypotension contrôlée. Il n'existe que des contre-indications relatives qui sont :

- L'anémie et l'hypovolémie.
- L'ischémie cérébrale.
- L'ischémie myocardique.
- L'insuffisance rénale.
- L'hypertension artérielle sévère.

La prudence (niveau d'hypotension modeste), voire l'abstention pure et simple, s'imposent après mise en balance des avantages et des inconvénients. Le choix se fera en fonction des effets physiologiques de l'hypotension contrôlée sur la circulation systémique et des effets pharmacologiques des agents utilisables.

La série la plus importante appréciant la mortalité et la morbidité en rapport avec l'hypotension contrôlée

porte sur 9107 cas. Cette étude ancienne de 1961 (26) conclut à une mortalité de 1/100 de l'hypotension contrôlée et de la chirurgie non différente du groupe témoin. Ces conclusions restent valables aujourd'hui et la mortalité est sans doute très faible. L'âge doit évidemment être pris en compte dans la décision de proposer une hypotension contrôlée. La fréquence de l'athérosclérose augmente avec l'âge. L'examen clinique et paraclinique préopératoire joue ici un rôle majeur. Il paraît licite de nuancer les indications après 60 ans.

#### 5 - LE MONITORAGE DE L'HYPOTENSION CONTROLEE

Pour obtenir une hypotension contrôlée, il faut d'abord une anesthésie stable, l'absence d'hypoxémie, une PaCO<sub>2</sub> comprise entre 35 et 30 mmHg, ce qui rend obligatoire le contrôle de la ventilation. Le monitoring de la pression artérielle est indispensable, soit par pression artérielle sanglante si l'hypotension contrôlée est profonde ou emploie des produits induisant des variations brutales, soit par mesure non sanglante par méthode oscillométrique avec affichage fréquent au cours des hypotensions contrôlées modérées (70,81).

Il est également nécessaire d'avoir une surveillance électrocardioscopique permanente pour pouvoir apprécier à tout moment la fréquence cardiaque et la survenue des troubles d'hyper-excitabilité ou de la conduction et pour dépister une éventuelle ischémie. Cette surveillance se fait par la dérivation CM<sub>5</sub>.

La surveillance de la pression veineuse centrale est indispensable si la chirurgie est hémorragique et dans le cas où des vasodilatateurs mixtes sont utilisés. Une gazométrie artérielle ou un monitoring du CO<sub>2</sub> expiré sont, également, nécessaires au cours de l'hypotension contrôlée compte tenu des effets respiratoires décrits et du rôle de la PaCO<sub>2</sub> sur la circulation cérébrale.

Des abords veineux différents permettent de réaliser la transfusion, l'anesthésie, les apports de base et l'hypotension contrôlée.

## 6 - LES MOYENS DE L'HYPOTENSION CONTROLÉE

### a) L'Halothane

L'anesthésie profonde à l'halothane a été largement utilisée pour diminuer la pression artérielle. Son administration exclusive à fortes concentrations n'est pas recommandée car elle entraîne une diminution du débit cardiaque (76).

### b) Les Ganglioplégiques

L'hexaméthonium, le pentaméthonium, ne sont plus utilisés. Le trimetaphan largement utilisé dans le passé n'est plus commercialisé en France. L'hypotension était longue à s'installer et d'autant plus longue à disparaître que la durée de perfusion était prolongée. L'hypotension contrôlée résultait du blocage des

ganglions autonomes, d'un effet direct sur le muscle lisse vasculaire et d'un effet alpha adrénérique. Un phénomène de tachyphylaxie était fréquent. De plus, le Trimetaphan provoquait une mydriase.

c) Le Nitroprussiate de Sodium (53,69,92)

Produit vasodilatateur mixte à prédominance artérielle, c'est un relaxant de la fibre musculaire lisse. L'hypotension contrôlée est rapidement installée, au bout de 30 secondes à 2 minutes, rapidement réversible avec retour aux valeurs contrôles en 2 à 5 minutes. Mais l'hypotension contrôlée induite par le nitroprussiate de sodium s'accompagne parfois d'une tachycardie qui entraîne une résistance au produit. Le rebond hypertensif à l'arrêt du nitroprussiate peut être délétère sur le plan cérébral et coronarien. En cas de fortes doses, il existe également un risque d'intoxication au cyanure surtout chez l'insuffisant hépatique. Des phénomènes de résistance et de tachyphylaxie sont fréquents.

d) L'Isoflurane (13)

L'isoflurane se distingue de l'halothane par une plus grande maniabilité du fait d'un coefficient de partage sang/gaz plus faible. Son effet vasodilatateur prédominant et son faible effet inotrope contribuent au maintien du débit cardiaque pendant l'hypotension. La baisse des résistances vasculaires systémiques est

dépendante de la dose allant de moins 20 % pour une concentration alvéolaire égale à la CAM à moins 50 % pour une concentration de 2 CAM (84).

Par opposition aux vasodilatateurs mixtes, artériolaires et veineux, la précharge ne diminue pas pendant l'hypotension (47). L'expansion volémique est moindre qu'avec les vasodilatateurs mixtes (12).

Le maintien du débit cardiaque en hypotension contrôlée par rapport à sa valeur initiale en normotension est un avantage de l'isoflurane par rapport à l'halothane. Le maintien du débit cardiaque pendant l'hypotension n'est pas toujours retrouvé (58) du fait soit d'une incompétence myocardique préexistante (29), soit d'une analgésie trop puissante (13).

L'utilisation de l'isoflurane chez l'insuffisant coronarien a été controversée en raison du risque de vol coronarien (8,78). L'hypotension contrôlée est contre-indiquée en cas d'insuffisance coronarienne mais celle-ci peut être méconnue. (Dans une série de 21 patients opérés d'anévrysme intracrânien, l'enregistrement continu de l'électrocardiogramme selon la méthode du Holter retrouve un épisode de sous-décalage du segment ST sous hypotension contrôlée à l'isoflurane) (59).

Chez l'animal, la baisse de la consommation cérébrale en oxygène sous isoflurane (64) est associée au maintien (23,94) ou à l'augmentation (22,24,33) du débit sanguin cérébral. Chez l'homme, le maintien du débit sanguin cérébral s'accompagne d'une baisse de 50 % de la consommation cérébrale en oxygène (55,56).

En 1986, NEWMAN et coll. (66) puis en 1987 MADSEN et coll. (55) ont mesuré le débit sanguin cérébral au cours d'une hypotension contrôlée profonde chez l'homme. Les valeurs moyennes retrouvées sont assez voisines de celles retrouvées avant l'hypotension.

L'augmentation de la pression intracrânienne par l'isoflurane est moindre que celle observée sous halothane (22). L'isoflurane peut être utilisé sans danger pour l'anesthésie du sujet à cerveau sain. Par contre, en cas d'hypertension intracrânienne, il faut craindre une baisse du débit sanguin cérébral (20), même si l'étude de LUNDAR et coll. est moins restrictive (54). Au cours de l'administration d'isoflurane, la vasodilatation cérébrale n'est pas uniforme, certaines zones paraissent plus vulnérables quant à la variation du débit (34,56). Cependant, ce phénomène n'est pas accentué par l'hypotension (61).

#### e) Le Labetalol

C'est un adrénolytique alpha et bêta, il a été proposé dans l'hypotension contrôlée. Il est supposé réduire la pression artérielle moyenne en diminuant les résistances systémiques, sans réduire le débit cardiaque ni provoquer de tachycardie. En fait, si lors de l'hypotension contrôlée très modérée en chirurgie de l'oreille moyenne, le débit cardiaque a pu être maintenu (16) en cas d'hypotension contrôlée plus profonde,

(pression artérielle à 45 mmHg), l'index systolique et le débit cardiaque diminuent (41).

f) L'Hydralazine

L'hydralazine est un vasodilatateur artériel. Elle augmente le débit cardiaque et la pression intracrânienne au cours de l'hypotension contrôlée profonde (43). Dans le cadre de l'hypotension contrôlée, l'hydralazine a été utilisé en association avec l'enflurane par JAMES et BEDFORD (43) en neurochirurgie pour induire une hypotension contrôlée modérée. La durée d'action prolongée et la variabilité des doses nécessaires rendent ce produit peu utilisable pour l'hypotension contrôlée.

g) L'Urapidil (95)

Il bloque le récepteur  $\alpha_1$  adrénergique post-synaptique périphérique et central. Sa sélectivité pour le récepteur alpha adrénergique est moins marquée que la prazosine. Il agit, également, sur les récepteurs  $5HT_1A$  de la sérotonine. La baisse de la pression artérielle est secondaire à la réduction des résistances totales périphériques sans modification du débit cardiaque. Il entraîne, également, une baisse de la précharge. Cette baisse de la pression artérielle ne s'accompagne pas de tachycardie grâce à l'effet central.

Par voie veineuse, la concentration plasmatique décroît pendant 10 minutes puis reste stable pendant une

heure. Cette cinétique semble peu propice à l'utilisation pour l'hypotension contrôlée. Ce produit a été utilisé avec succès dans les poussées hypertensives en neurochirurgie, il n'augmente pas la pression intracrânienne (77).

#### h) Adénosine et Adénosine triphosphorique

Les nucléotides de l'adénine et leurs métabolites sont des vasodilatateurs reconnus. Lors de l'utilisation de ces produits pour l'hypotension contrôlée, l'hypotension est obtenue en 1 à 2 minutes. La pression artérielle revient à sa valeur contrôle en 1 à 5 minutes. La diminution de la pression artérielle s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque. Ces produits augmentent le risque de trouble du rythme. De plus, leur effet sur la circulation cérébrale est défavorable. Ils augmentent la pression intracrânienne, diminuent la perfusion cérébrale et diminuent le débit sanguin cérébral (82).

#### i) La Trinitrine

C'est un vasodilatateur mixte avec une prédominance d'action sur le système capacitif. L'hypotension contrôlée est rapide à s'installer, maximum en 5 minutes, et la réversibilité est de 15 à 30 minutes (89). Elle n'entraîne pas d'hypertension artérielle de rebond. L'hypotension contrôlée a tendance à s'accompagner d'une

chute du débit cardiaque. Elle est mieux adaptée à l'hypotension contrôlée modérée qu'à l'hypotension artérielle contrôlée profonde (46).

j) Les Inhibiteurs Calciques (3,18)

Les inhibiteurs calciques sont des vasodilatateurs essentiellement artériels, périphériques et coronaires. La vasodilatation périphérique prédomine avec les dérivés de la dihydropyridine (Nifédipine et Nicardipine). La Nicardipine est actuellement l'inhibiteur calcique le moins cardiodépresseur aussi bien cliniquement que sur différentes préparations isolées. Nifédipine et nicardipine ont peu d'effet sur l'activité spontanée du noeud sinusal et sur la conduction auriculo-ventriculaire. Le vérapamil agit, par contre, sur le noeud sinusal dont il peut inhiber l'action. Il augmente la période réfractaire du noeud auriculo-ventriculaire par une action directe sur les canaux calciques lents expliquant l'effet de cet inhibiteur calcique sur les tachycardies jonctionnelles. Les inhibiteurs calciques diminuent le travail cardiaque et la consommation en oxygène du myocarde par diminution de la post-charge. Ils augmentent le débit sanguin coronaire. Ils favorisent la redistribution sanguine au profit des couches sous endocardiques. Les inhibiteurs calciques ont été utilisés pour lutter contre le spasme dans les hémorragies méningées. Une étude multicentrique a montré leur efficacité dans cette indication (2,5). Les inhibiteurs

calciques sont encore peu employés pour l'hypotension artérielle contrôlée (72).

Le véparamil et le diltiazem ont été les premiers inhibiteurs calciques utilisés dans cette indication. Les résultats obtenus chez l'animal semblaient encourageants (42,68). Le véparamil entraîne en quelques minutes une baisse de la tension artérielle dépendant de la dose sans tachyphylaxie. Contrairement au nitroprussiate de sodium, l'effet hypertenseur de rebond n'est pas constaté à l'arrêt de la perfusion. Chez l'homme sous neuroleptanal-gésie (97), la baisse tensionnelle induite par un bolus de vérapamil de 70  $\mu\text{g.kg}$ , se révèle toujours très modérée (pression artérielle = 84 mmHg). Elle s'accompagne d'un ralentissement durable de la conduction auriculo-ventriculaire n'incitant pas à augmenter les doses. Le diltiazem utilisé également dans cette indication ne s'est pas révélé plus favorable. La chute de la pression artérielle s'est également accompagnée de sévères troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et de l'automatisme cardiaque (10,36,58,84). L'injection intraveineuse de calcium pouvait rester infructueuse dans la correction de ces troubles (36,45).

La nifédipine présente un profil pharmacodynamique plus adapté. A niveau égal d'hypotension chez des porcs anesthésiés avec de l'halothane (MAC = 1), la nifédipine n'a entraîné ni baisse du débit cardiaque, ni ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire. Chez l'homme, son utilisation en perfusion continue en chirurgie maxillo-faciale n'a pas permis le maintien d'une hy-

potension modérée en raison d'une tachycardie réflexe (84,87). Des bolus de bêtabloquants ont été nécessaires.

Parmi les nouvelles dihydropyridines, la nicardipine est intéressante. En effet, sa demi-vie initiale de 14 minutes et ses effets artérioselectifs puissants rendent son utilisation plus adaptée à l'hypotension contrôlée (35,49). Chez 20 patients ASA I ou II, âgés de 51 à 78 ans, opérés d'une prothèse totale de hanche, la nicardipine est comparée au nitroprussiate (73), le niveau de pression artérielle souhaité est de 50 à 60 mmHg. L'anesthésie est dépourvue d'halogénés. Le niveau d'hypotension obtenu en quelques minutes est maintenu stable sans difficultés. Le profil hémodynamique pendant la phase d'hypotension est comparable à celui du nitroprussiate de sodium : vasodilatation marquée et augmentation du débit cardiaque. Il n'existe pas d'effet sur la fréquence cardiaque, le rythme ou la conduction auriculo-ventriculaire. Le retour à des valeurs contrôle se fait en 20 minutes, néanmoins des études plus nombreuses sont nécessaires pour valider cette indication.

## 2ème PARTIE : PROTOCOLE D'HYPOTENSION CONTROLÉE EN CHIRURGIE DE L'OREILLE MOYENNE : COMPARAISON DE TROIS METHODES : ISOFLURANE, NICARDIPINE, URAPIDIL

### INTRODUCTION

Le but de cette étude est de comparer, tant sur le plan clinique que biologique, trois méthodes d'hypotension contrôlée modérée en chirurgie de l'oreille moyenne. On compare le délai d'apparition de l'hypotension contrôlée, le délai de récupération en normotension, la fréquence cardiaque et les pressions artérielles moyennes aux différents temps ainsi que les activités rénine plasmatique et les catécholamines. On note pour chaque méthode s'il existe des phénomènes d'échappement et le nombre d'échecs. L'anesthésiste apprécie la maniabilité de la méthode.

### PROTOCOLE

Ce protocole est soumis au Comité d'Ethique local afin d'obtenir son accord avant le début de l'expérimentation.

### 1 - MATERIELE ET METHODES

#### OBJECTIF

Le but de l'hypotension contrôlée en chirurgie de l'oreille moyenne est de minimiser le saignement afin de faciliter le travail chirurgical. L'étude se base sur la

pression artérielle moyenne qui doit être maintenue entre 50 et 65 mmHg, c'est à dire dans les limites de l'autorégulation du débit sanguin cérébral.

### SUJETS

Les patients sont des malades ASA I ou II devant subir une chirurgie de l'oreille moyenne (tympoplastie, cholestéatome, myringoplastie, otospongiose), ils sont au nombre de 30.

### CRITERES D'INCLUSION

Patients de 18 à 65 ans. Le consentement éclairé des patients est demandé à la consultation de pré-anesthésie sur un formulaire écrit. Les patients sont randomisés en trois groupes de 10 patients.

### CRITERES D'EXCLUSION

Patients hypovolémiques, patients ayant des antécédents vasculaires cérébraux, patients ayant une insuffisance coronarienne, une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, une insuffisance hépatique ou rénale, des allergies aux médicaments utilisés, des antécédents d'hyperthermie maligne, une grossesse évolutive.

Les patients sont examinés à la consultation d'anesthésie 15 jours avant la date prévue de l'intervention. L'examen clinique est complété par un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, une numération et formule sanguine, un bilan de coagulation,

un dosage du ionogramme sanguin, de l'urée et de la créatinine sanguine. La veille de l'intervention, les patients sont prémédiqués avec 2,5 mg de Lorazepam per os.

#### PERIODE PEROPERATOIRE

Dans le service, une heure avant l'intervention, on met en place un cathéter veineux 18 G dans une veine du pli du coude. La voie veineuse est placée une heure avant l'intervention car les dosages des catécholamines sont faussés si les prélèvements sont effectués immédiatement après la pose de la voie veineuse.

A l'arrivée au bloc opératoire, on prélève trois tubes pour effectuer le dosage de l'activité rénine plasmatique et des catécholamines ( $T_0$ ). On met ensuite en place un soluté de glucosé 5 %. On met en place la surveillance de l'ECG par la dérivation CM5, un appareil automatique de tension avec prise de la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne toutes les deux minutes (HEWLETT PACKART 78352 A). La  $SpO_2$  est surveillée et sa valeur est notée toutes les cinq minutes. La concentration de l'agent halogéné, la  $FiO_2$  et le  $CO_2$  expiré sont également surveillés. Au cours de l'intervention, la ventilation sera contrôlée et la  $FiO_2$  sera fixée à 50 %. La ventilation minute et le volume courant sont notés. Les gaz du sang ne sont pas dosés car il s'agit de patients ASA I ou II. Le monitoring de la saturation et la  $PCO_2$  expirée sont considérés comme suffisants.

Quand le patient est endormi, on met en place une voie veineuse sur le bras opposé avec un obturateur pour réaliser les prélèvements. Le patient est alors installé en proclive à 20°, la tête est tournée à l'opposé du côté opéré.

#### GRUPE ISOFLURANE

L'induction est réalisée avec 5 mg/kg de thiopental, 3 µg/kg de fentanyl et 0,1 mg/kg de bromure de vécuronium. Le patient est intubé avec une sonde préformée orale. L'entretien de l'anesthésie est assuré par un mélange à parts égales d'oxygène et de protoxyde d'azote et de l'isoflurane. Pour obtenir l'hypotension contrôlée, on augmente progressivement la concentration délivrée de l'isoflurane. En fin d'intervention, on arrête l'administration de l'isoflurane, on purge le circuit et on note la dernière concentration expirée de l'isoflurane.

#### GRUPE URAPIDIL

L'induction de l'anesthésie est réalisée par 2,5 mg/kg de propofol, 3 µg/kg de fentanyl et 0,1 mg/kg de bromure de vécuronium. Le patient est intubé avec une sonde préformée orale et l'entretien de l'anesthésie est réalisé par une perfusion de propofol à raison de 10 mg/kg pendant 10 minutes, 8 mg/kg pendant 10 minutes et 6 mg/kg par la suite. La ventilation est contrôlée avec un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote à parts égales.

Pour induire l'hypotension contrôlée, on injecte un bolus de 25 mg d'urapidil. Au bout de deux minutes, si la pression artérielle moyenne est supérieure à 65 mmHg, on renouvelle le bolus de 25 mg d'urapidil puis encore 50 mg d'urapidil au bout de deux minutes. Quand la pression artérielle moyenne souhaitée est obtenue, une perfusion d'urapidil est débutée. Pour maintenir la pression artérielle moyenne entre 50 et 65 mmHg, le débit est maintenu entre 30 et 90 mg/heure.

#### GROUPE NICARDIPINE

L'induction et l'entretien de l'anesthésie se font de la même manière que dans le groupe urapidil. Pour induire l'hypotension, on injecte un bolus de 1 mg de nicardipine et on renouvelle les bolus toutes les deux minutes jusqu'à une dose de 10 mg si la pression artérielle moyenne désirée n'est pas obtenue. Lorsque la pression artérielle moyenne souhaitée est obtenue, on débute une perfusion de nicardipine à raison de  $2,9 \pm 1,3$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Dans tous les groupes, on note le temps et la dose d'anesthésique local (xylocaïne adrénalinée). Cet anesthésique local est injecté afin d'induire une vasoconstriction au niveau du champ opératoire et un meilleur confort chirurgical. Dans les trois groupes, on réinjecte à la 30ème, 60ème, et 90ème minute un tiers de la dose analgésique initiale.

Dans les trois groupes, les catécholamines plasmatiques (Noradrénaline totale, Adrénaline totale,

Dopamine, Adrénaline libre et Noradrénaline libre) l'activité rénine plasmatique sont dosées avant l'induction de l'anesthésie ( $T_0$ ), et après 30 minutes ( $T_1$ ), 60 minutes ( $T_2$ ) d'hypotension et au moment de l'extubation ( $T_3$ ).

L'activité rénine plasmatique est dosée par une technique radioimmunométrique (voir annexe n°1).

Les catécholamines sont dosées par une technique de chromatographie en phase liquide (voir annexe n°2).

Si la pression artérielle moyenne est inférieure à 45 mmHg pendant plus de cinq minutes, des macromolécules sont perfusées. Dans les groupes urapidil et nicardipine, la perfusion est arrêtée en cas d'hypotension trop poussée. Dans le groupe isoflurane, on diminue la concentration délivrée.

En fin d'intervention, on demande au chirurgien d'apprécier le confort chirurgical, qu'il note : 1 : excellent ; 2 : bon ; 3 : moyen ; 4 : médiocre. Le chirurgien évalue, également, l'état inflammatoire de l'oreille.

Dans les trois méthodes, on parle d'échec si au maximum de concentration délivrée d'isoflurane où au débit de perfusion maximum prévu par le protocole, la pression artérielle moyenne désirée n'est pas obtenue. En cas d'échec de la méthode dans le groupe isoflurane, si le patient est tachycarde, des bolus d'esmolol sont administrés. Dans les groupes urapidil et nicardipine, les bolus sont renouvelés. On note si la pression artérielle est influencée.

En Salle de Réveil, pour chaque méthode, la rapidité de retour à la normale de la pression artérielle est notée. Les morphiniques sont antagonisés par la naloxone.

## 2 - RESULTATS

Les comparaisons intra-groupes pour l'activité rénine plasmatique et les catécholamines sont analysées grâce à un test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées. Seules sont analysées les variations entre  $T_0$  et  $T_1$ . Les comparaisons à  $T_2$  et  $T_3$  ne peuvent être évaluées. La durée de l'intervention étant inférieure à 60 minutes pour certains patients du groupe, les tests statistiques ne concernent qu'un nombre faible de patients et ont une puissance très faible. Les tests sont considérés comme significatifs si  $p < 0,05$ . Pour la fréquence cardiaque une analyse de variance est réalisée.

### a) Groupe Isoflurane

Le groupe isoflurane comprend 10 patients. L'âge moyen est de  $36,4 \pm 9$  ans. Le poids moyen est de  $63,4 \pm 12,36$  kg. Les patients sont tous ASA I ou II. Le groupe comprend cinq femmes et cinq hommes. Le type de chirurgie et le confort chirurgical sont résumés dans le tableau 1. La durée moyenne de l'intervention est de  $129,5 \pm 66,37$  min. La durée moyenne de l'hypotension est de  $118 \pm 69$  min. Le délai pour obtenir l'hypotension est de  $10,5 \pm 1,75$  min. La concentration d'Isoflurane pour obtenir le

niveau de pression artérielle moyenne est très variable (tableau 2).

Les valeurs extrêmes pour la concentration inspirée d'isoflurane sont, pour un patient, comprises entre 0,9 et 0,7 vol %. Pour un autre patient, elles sont comprises entre 3,9 et 2,3 vol %. La concentration télé-expiratoire varie de 0,9 à 0,5 pour un patient à 2,9 à 2,3 vol % (tableau 2).

Les autres valeurs sont résumées dans le tableau 2.

L'hypotension obtenue avec l'isoflurane est stable même si la durée d'administration est longue : 310 min. (patient 3). Il n'y a pas de phénomène de rebond à l'arrêt de l'isoflurane. La fréquence cardiaque est stable au cours de l'hypotension.

Pour le patient 1, après une heure d'hypotension, il apparaît un saignement et une élévation de la fréquence cardiaque. L'injection de 0,25 mg/kg d'esmolol permet de diminuer la fréquence cardiaque et le saignement. Pour le patient 6, après 50 minutes d'hypotension, il y a une réascension de la pression artérielle moyenne malgré l'administration de la concentration maximale d'isoflurane permise par l'évaporateur. Cette réascension de la pression artérielle moyenne ne s'accompagne pas de saignement.

Pour le patient 8, il y a échec de l'hypotension malgré l'administration d'une concentration maximale d'isoflurane permise par l'évaporateur. Cette absence d'hypotension ne s'accompagne pas de tachycardie.

Les dosages d'activité rénine plasmatique et de catécholamines sont résumés dans les tableaux 3, 4, 5, 6, 7, 8). Au cours de l'hypotension contrôlée, l'activité rénine plasmatique est augmentée entre  $T_0$  et  $T_1$  ( $p < 0,01$ ).

Pour les catécholamines, seule l'augmentation de l'adrénaline totale est significative ( $p < 0,02$ ). Les différences entre les autres paramètres sont non significatives. Le retour à la pression artérielle préopératoire est de  $23 \pm 13$  min.

**Tableau 1 : Groupe Isoflurane**  
**Type de chirurgie + confort chirurgical**

Patients n°	Type de chirurgie	Aspect l'oreille	Confort chirurgical
1	Stapédectomie	Non inflammatoire	Moyen
2	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Excellent
3	Décompression du VII	Très inflammatoire	Moyen
4	Myringoplastie	Non inflammatoire	Excellent
5	Myringoplastie	Non inflammatoire	Excellent
6	Stapédectomie	Non inflammatoire	Excellent
7	Exploration oreille moyenne	Non inflammatoire	Moyen
8	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Médiocre
9	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Excellent
10	Cholestéatome	Inflammatoire	Bon

**Tableau 2 : Concentrations d'Isoflurane**

Patient n°	Concentration inspirée d'isoflurane Vol%	Concentration téléexpiratoire d'isoflurane Vol%	Normotension min
1	3,9 - 2,3	2,9 - 2,3	25
2	2,9 - 1,1	2,2 - 1,3	20
3	3,5 - 0,8	2,2 - 0,8	25
4	1,7 - 0,6	1,4 - 0,5	15
5	2,4 - 1,5	1,8 - 1,1	25
6	2,7 - 1,2	2,2 - 0,8	40
7	2,9 - 1,2	1,9 - 1,1	30
8	3	2,5	20
9	2,4 - 0,7	1,7 - 0,5	20
10	0,9 - 0,7	0,9 - 0,5	10
			23 ± 7,81

**Tableau 3 : ISOFLURANE : Dosages activité rénine plasmatique (mg/ml).**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	20	127	112	65
2	20	112	174	105
3	11	42	51	
4	43	107	163	179
5	27	74		67
6	27	203	256	78
7	14	25	27	22
8	19	74	93	41
9	14	76		67
10	17	32	32	45
	20,2±10	87,2±50,4	122,4±75,9	71,6±40,7

**Tableau 4 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Noradrénaline libre (pg/ml).**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	170	573	132	394
2				
3	252	264	508	
4	?	547	307	496
5	361	420		317
6	378	224	323	412
7	94	160	108	428
8	116	278	200	340
9	257	89		237
10				
	236,6±103,7	319,4±165,3	254±146,9	391,5±85,3

**Tableau 5 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Adrénaline libre (pg/ml).**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	< 30	88	< 30	30
2				
3	< 30	< 30		< 30
4	< 30	598	310	457
5	193	170		104
6	< 30	341	?	?
7	< 30	< 30	< 30	< 30
8	139	478	136	241
9	146	130		175
10				
	78,5±64,3	233,1±200,9	126,5±114,4	152,4±145,6

**Tableau 6 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Noradrénaline totale. (pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	720	1690	1171	1818
2				
3	1364	1367		1770
4	2820	2090	1809	3050
5	1350	1784		1864
6	1514	1098	1292	1590
7	561	606	988	1168
8	1975	2318	1079	2773
9	688	502		2046
10				

**Tableau 7 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Adrénaline totale.  
(pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	< 30	228	109	156
2				
3	< 30	< 30		< 30
4	< 30	713	725	843
5	357	492		350
6	< 30	514	?	?
7	339	495	465	476
8	673	1581	865	9818
9	292	320		960
10				

**Tableau 8 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Dopamine.  
(pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	3674	5555	5009	4861
2				
3	2406	3096		2745
4	16525	12727	16678	22744
5	1195	1226		2111
6	5469	6985	7197	8590
7	10555	11429	11782	10158
8	22222	10931	27210	22857
9	6504	7328		4790
10				

### b) Groupe Nicardipine

Le groupe nicardipine comprend 10 patients. L'âge moyen est de  $39,9 \pm 18,8$  ans. Le poids moyen est de  $62,6 \pm 12,9$  kg. Les patients sont tous ASA I ou II. Il y a 6 femmes et 4 hommes. Le type de chirurgie et le confort chirurgical sont résumés dans le tableau 3. La durée moyenne de l'intervention est de  $93,5 \pm 42$  min. La durée moyenne de l'hypotension contrôlée est de  $72,5 \pm 33$  min. Le délai pour obtenir l'hypotension contrôlée est rapide  $3,8 \pm 1$  min. La dose de nicardipine nécessaire est de  $3 \pm 2$  mg.

Pour les patients 7 et 8, après respectivement 15 et 30 minutes, on observe une chute trop importante de la pression artérielle moyenne à 40 mmHg. Cette chute de la pression artérielle moyenne nécessite une expansion volémique avec du Dextran. Le retour à une pression artérielle moyenne de 50 mmHg se fait respectivement après 35 et 40 minutes (tableau 10).

Les dosages d'activité rénine plasmatique et de catécholamines sont résumés dans les tableaux 11 à 16.

Au cours de l'hypotension contrôlée l'activité rénine plasmatique est significativement augmentée entre  $T_0$  et  $T_1$  ( $p < 0,01$ ).

Pour les catécholamines, seule l'augmentation de l'adrénaline libre est significative ( $p < 0,01$ ). Les différences entre les autres paramètres sont non significatives.

**Tableau 9 : Groupe Nicardipine**  
**Type de chirurgie + confort chirurgical**

Patients n°	type de chirurgie	Aspect de l'oreille	Confort chirurgical
1	Stapédectomie	Non inflammatoire	Excellent
2	Stapédectomie	Non inflammatoire	Excellent
3	Stapédectomie	Non inflammatoire	Excellent
4	Tympanoplastie	Inflammatoire	Bon
5	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Moyen
6	Stapédectomie	Non inflammatoire	Moyen
7	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Moyen
8	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Excellent
9	Cholestéatome	Non inflammatoire	Moyen
10	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Excellent

**Tableau 10 : Doses par patient et incidents.**

Patients n°	Bolus : nicardipine mg	Incidents
1	1	
2	5	
3	5	
4	1	
5	1	
6	1	
7 +	1	400 ml Dextran
8 +	5	400 ml Dextran
9 *	1	7
10 *	1	3

+ Chute de la PAM < 45 mmHg.

\* Echappement : Bolus nicardipine mg.

**Tableau 11 : NICARDIPINE : Dosages activité rénine plasmatique (mg/ml) .**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	27	68		72
2	15	38		45
3	9,1	77		79
4	24	149	207	182
5	15	40		46
6	19	62	83	70
7	9,6	21	19	17
8	11	23		19
9	22	104	139	130
10	18	120	136	115
	16,9±5,8	70,2±40	116,8±62,8	77,5±49,3

**Tableau 12 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Noradrénaline libre (pg/ml) .**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	77	< 50		269
2	361	258		420
3				
4	72	39	32	105
5	323	190	277	344
6	245	37	43	330
7	161	66	51	215
8	279	150		282
9	76	18	46	80
10	239	204	363	589
	203,6±104,9	112,4±83,7	135,3±133	292,6±148,2

**Tableau 13 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Adrénaline libre (pg/ml).**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	< 30	< 30		117
2	183	220		320
3				
4	88	155	33	< 30
5	250	220	221	279
6				
7	111	150	< 30	< 30
8	< 30	< 30		< 30
9	55	?	68	45
10	61	142	130	?
	76,1±74,2	178±128,3	112,6±89,2	208,4±225,2

**Tableau 14 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Noradrénaline totale (pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	368	119		748
2	960	1148		1565
3				
4	1093	1018	1013	481
5	2352	1910	2084	3018
6	711	680	1318	1479
7	1410	1455	715	1201
8	1120	548		1402
9	1152	1000	1096	1309
10	971	627	1117	997

**Tableau 15 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Adrénaline totale.  
(pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	< 30	< 30		250
2	258	364		692
3				
4	184	321	168	< 30
5	1000	941	1121	1213
6	232	219	534	310
7	224	788	301	227
8	< 30	< 30		< 30
9	207	193	188	208
10				

**Tableau 16 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Dopamine.  
(pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	5296	4724		6740
2	5218	6115		7578
3				
4	5354	3434	5724	7122
5	11200	10512	15231	17737
6		10897	20833	16667
7	7161	8145	7612	8888
8	4710	2410		6771
9	17739	16606	23828	19652
10	3647	4466	2778	2735

### c) Groupe Urapidil

Le groupe urapidil comprend 10 patients. L'âge moyen est de  $31,6 \pm 11,26$  ans. Le poids moyen est de  $68 \pm 11,35$  kg. Les patients sont tous ASA I ou II, il y a 6 femmes et 4 hommes. Le type de chirurgie et le confort chirurgical sont résumés dans le tableau 17. La durée moyenne de l'intervention est de  $126 \pm 50$  min. La durée de l'hypotension est de  $109 \pm 51$  min. Le délai pour obtenir l'hypotension contrôlée est rapide  $4 \pm 0,7$  min. La dose d'urapidil nécessaire est de  $50 \pm 23,5$  mg. Le délai de récupération est de  $15 \pm 10,54$  min.

L'hypotension contrôlée avec Urapidil s'accompagne d'une stabilité de la fréquence. Le produit s'est révélé peu maniable (tableau 18). En effet pour les patients 1, 2 et 7, dès le premier bolus de 25 mg, la pression artérielle moyenne chute à 40 mmHg. Cette baisse de la pression artérielle persiste 40 à 55 minutes malgré une expansion volémique de 500 ml de Dextran et l'arrêt de la seringue électrique.

Pour d'autres patients au contraire, on observe un phénomène d'échappement (patients 4, 5, 6 et 10). Ce phénomène d'échappement est mal contrôlé malgré des bolus supplémentaires d'Urapidil allant jusqu'à 150 mg. Les dosages d'activité rénine plasmatique et de catécholamines sont résumés dans les tableaux 19 à 25).

Au cours de l'hypotension contrôlée, l'activité rénine plasmatique est augmentée entre  $T_0$  et  $T_1$  ( $p < 0,01$ ). Pour les catécholamines, la noradrénaline libre

est diminuée ( $p < 0,04$ ) et l'adrénaline totale est augmentée ( $p < 0,03$ ).

**Tableau 17 : Groupe Urapidil**  
**Type de chirurgie + confort chirurgical**

Patients n°	type de chirurgie	Aspect de l'oreille	Confort chirurgical
1	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Bon
2	Stapédectomie	Non inflammatoire	Excellent
3	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Excellent
4	Cholestéatome	Inflammatoire	Médiocre
5	Stapédectomie	Non inflammatoire	Moyen
6	Exploration oreille moyenne	Non inflammatoire	Bon
7	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Moyen
8	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Excellent
9	Cholestéatome	Non inflammatoire	Moyen
10	Tympanoplastie	Non inflammatoire	Excellent

**Tableau 18 : Doses par patient et incidents.**

Patients n°	Bolus : Urapidil mg	Incidents
1 +	50	500 ml Dextran
2 +	25	500 ml Dextran
3	50	
4 *	25	50
5 *	25	100
6 *	50	100
7 +	25	500 ml Dextran
8	100	
9	100	
10 *	50	150

+ Chute de la PAM < 45 mmHg.

\* Echappement : Bolus Urapidil mg.

**Tableau 17 : URAPIDIL : Dosages activité rénine plasmatique (mg/ml).**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	12	48	30	28
2	17	27		28
3	35	110	78	88
4	54	107	122	201
5	30	64	44	55
6	35	103	95	125
7	39	72	68	115
8	25	96	109	118
9	27	26		23
10	21	58	72	83
	27,7±13,	65,8±30,1	68,3±28,9	77,5±54,6

**Tableau 18 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Noradrénaline libre (pg/ml).**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	184	75	102	431
2	135	119		241
3	135	59	87	111
4	195	90	86	217
5	54	< 30	< 30	97
6	33	35	47	524
7	88	38	40	121
8	194	81	60	806
9				
10	328	115	460	885
	149,5±84,3	71,3±29,9	114±132,9	381,4±283,9

**Tableau 19 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Adrénaline libre (pg/ml).**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	< 30	280	174	61
2	48	274		58
3	54	385	307	367
4	228	112	102	152
5	< 30	< 30	< 30	< 30
6	< 30	54	53	682
7	< 30	95	< 30	63
8	130	322	151	475
9				
10	65	50	54	68
	101±73,3	135,3±72,9	96,4±71,9	121,1±116

**Tableau 20 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Noradrénaline totale (pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	794	1006	452	1415
2	568	1255		1054
3	968	668	822	1010
4	1270	688	813	1314
5	713	527	529	925
6	397	615	674	1431
7	665	1295		632
8	1235	689	674	1540
9				
10	1534	1368	1948	3598

**Tableau 21 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Adrénaline totale.  
(pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	< 30	534	372	369
2	75	362		250
3	240	758	571	609
4	295	319	422	521
5	< 30	197	162	208
6	102	227	292	1107
7	< 30	282		167
8	296	347	410	513
9				
10	182	228	230	1336

**Tableau 22 : CATECHOLAMINES PLASMATIQUES : Dopamine.  
(pg/ml)**

Patients	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
1	8191	12397	13579	10780
2		3644		5770
3	8000	7093	6734	8447
4	14633	5782	6387	9383
5	8230	6250	6154	7018
6	6213	6667	7359	7644
7	456	2509		2260
8	26632	5594	7674	5099
9				
10	5900	11196	11904	8014

## COMPARAISONS INTERGROUPE

Les comparaisons intergroupes ont été faites avec des tests non paramétriques de KRUSKAL WALLIS pour l'âge, le poids, la durée d'intervention, la durée d'hypotension, le délai d'obtention de l'hypotension, le délai de récupération et les comparaisons de la fréquence cardiaque et des pressions artérielles moyennes aux différents temps de l'étude.

Les comparaisons pour les classes ASA et le sexe ratio ont été faites grâce à des tests  $\chi^2$  avec correction de Yates. Les tests statistiques sont significatifs si  $p < 0,05$ .

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes pour l'âge, le poids, la durée de l'intervention, les fréquences cardiaques aux différents temps et les pressions artérielles moyennes. La durée de l'hypotension contrôlée est plus significativement courte dans le groupe nicardipine par rapport aux deux autres groupes ( $p < 0,01$ ). Le délai d'obtention de l'hypotension contrôlée est plus long dans le groupe isoflurane ( $p < 0,01$ ). Pour l'activité rénine plasmatique, il existe une différence significative observée à  $T_0$  ( $p < 0,03$  entre les groupes). L'activité rénine plasmatique est plus élevée dans le groupe urapidil. Il n'existe pas de différence par la suite. Pour les catécholamines, à  $T_1$ , la noradrénaline libre est plus élevée dans le groupe isoflurane  $p < 0,01$ . Les autres paramètres sont non significatifs.

### 3 - DISCUSSION

#### a) Isoflurane

Dans cette étude, la chute de la pression artérielle apparaît en  $10,5 \pm 4,96$  min. Pour un niveau de pression artérielle moyenne de 40 mmHg en neurochirurgie, FUSCIARDI et coll (29) observent un délai de  $15,6 \pm 6$  min. LAM et coll (47) également en neurochirurgie, observent un délai de  $5 \pm 1$  min. L'hypotension obtenue avec l'isoflurane est stable (11,47,66,67). Elle n'est pas soumise à des phénomènes d'échappement même si la durée d'hypotension atteint cinq heures (17). L'hypotension obtenue avec l'isoflurane s'accompagne d'une stabilité de la fréquence cardiaque. Dans la littérature on retrouve une discrète accélération de la fréquence cardiaque (17,29) soit une stabilité de celle-ci suivant le protocole d'analgésie morphinique. Il n'existe pas de rebond hypertensif (12,29,47).

Dans le cadre de l'hypotension contrôlée modérée (pression artérielle moyenne entre 50 et 60 mmHg), la concentration inspirée utile varie en fonction de l'âge (24) et du protocole anesthésique. Ainsi, pour la chirurgie de la hanche au cours d'une anesthésie associant du fentanyl (dose cumulative 16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) et du protoxyde d'azote, la concentration inspirée d'isoflurane est de  $1 \pm 0,2$  vol % et la concentration téléexpiratoire de  $0,6 \pm 0,2$  vol % (11). Avec la même prémédication par la morphine (0,1 mg/kg) mais sans fentanyl, la

concentration téléexpiratoire atteint  $1,4 \pm 0,15$  vol % (12).

Chez des patients jeunes opérés en chirurgie maxillo-faciale, au cours d'une anesthésie sans analgésie morphinique, la pression artérielle moyenne est maintenue à  $55 \pm 4$  mmHg avec une concentration inspirée de 2 à 3 vol % (17). Pour maintenir une hypotension profonde en neurochirurgie (pression artérielle moyenne entre 40 et 50 mmHg) avec une dose d'analgésique modérée (fentanyl de 2 à 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), la concentration inspirée nécessaire est de  $2,3 \pm 1$  vol % (66). Toutefois elle peut atteindre 4 vol % même en présence d'une analgésie puissante (29,66). Ainsi la concentration nécessaire d'isoflurane pour obtenir une hypotension contrôlée est très variable d'un sujet à l'autre.

Le retour à la normotension se fait en quelques minutes (entre 9 et 10 minutes) quelle que soit la durée d'administration de l'isoflurane et de l'hypotension (17,29,46). Il n'existe pas de phénomène de rebond (11,29,46).

Dans la littérature, l'hypotension obtenue par l'isoflurane peut s'accompagner d'une libération de catécholamines et d'une augmentation de l'activité rénine plasmatique (12,58). D'autres études au contraire montrent la stabilité du taux de catécholamines et de l'activité rénine (57). Un certain nombre d'échecs d'hypotension ont été rapportés (29,39,40), leur fréquence peut atteindre 30 %. Ils sont caractérisés par une augmentation de la fréquence et du débit cardiaques.

L'augmentation des catécholamines pourrait expliquer l'échec de l'hypotension (40). En chirurgie orthopédique, dans le cadre d'une hypotension modérée, deux échecs ont été rapportés malgré l'administration d'une quantité importante d'isoflurane (2,5 vol % et 2,9 vol % de concentration téléexpiratoire). L'activité rénine plasmatique a pu être comparée à celle des sujets chez qui l'hypotension avait été obtenue (9). Elle est inchangée chez les patients résistants et augmentée chez les patients sensibles. Pour le patient 8 où il y a échec de la méthode, l'activité rénine plasmatique est augmentée et les catécholamines sont inchangées. Les études faites avec des mesures hémodynamiques suggèrent que pour surmonter l'échec, il faut administrer un médicament empêchant l'augmentation du débit cardiaque. Certaines équipes (39) ont administré de la trinitrine qui diminue le débit cardiaque par diminution de la précharge. L'esmolol, bêta-bloquant d'action brève, paraît mieux adapté pour lutter contre l'échec.

#### b) Nicardipine

Dans cette étude, l'hypotension contrôlée apparaît au bout de  $3,8 \pm 1$  min. Pour PINAUD et coll (73), le niveau de pression artérielle moyenne souhaité est obtenu en quelques minutes (délai non précisé). Les doses de nicardipine nécessaires pour obtenir l'hypotension contrôlée sont comparables  $3 \pm 2$  mg (73),  $4,8 \pm 0,7$  mg pour BONNET et coll (19).

Pour deux des patients (patients 9 et 10) l'hypotension contrôlée est soumise à un phénomène d'échappement qui répond bien à des bolus supplémentaires de nicardipine. Pour PINAUD et coll. l'hypotension contrôlée obtenue par la nicardipine est stable, elle n'est pas soumise à des phénomènes d'échappement même si l'administration est prolongée (73). BONNET signale trois échecs de la méthode (19). Pour deux des patients de la présente étude, des baisses trop importantes de la pression artérielle moyenne ont été observées au bout de 15 et 30 minutes. Ces variations brutales de la pression artérielle moyenne ne sont pas signalées dans la littérature. BERNARD (14) signale néanmoins, dans une étude où la nicardipine a été utilisée de manière prolongée pour l'hypotension contrôlée, qu'il a été obligé d'arrêter l'administration au bout de 120 minutes afin d'éviter une chute trop importante de la pression artérielle. Le retour en normotension se fait en 13 minutes. Pour PINAUD le retour se fait en 20 minutes (73), BONNET signale un retour en normotension en 60 minutes. Dans l'étude de PINAUD, l'activité rénine plasmatique est augmentée et il y a également libération de catécholamines.

c) Urapidil (74)

Dans cette étude, l'hypotension induite par l'urapidil s'accompagne d'une stabilité de la fréquence cardiaque. Dans la littérature, quand ce produit est

utilisé pour traiter des poussées hypertensives peropératoires, la fréquence cardiaque ne varie pas (52). Pour quatre patients, il a été observé un phénomène d'échappement de l'hypotension contrôlée sous Urapidil. Cette résistance aux produits est également décrite quand l'Urapidil est utilisé pour traiter des accès hypertensifs peropératoires. Certains auteurs ont été obligés d'utiliser des bolus de 250 mg d'urapidil (79).

Une seule étude utilise l'urapidil pour induire une hypotension contrôlée chez des volontaires sains sans anesthésie. Dans cette étude, des dosages de catécholamines ont été réalisés pendant et après l'hypotension contrôlée. Il y a une élévation très importante de l'adrénaline et la noradrénaline qui persiste 60 minutes après l'arrêt de l'hypotension (1). Les comparaisons avec la présente étude sont difficiles car la noradrénaline libre est diminuée et l'adrénaline totale est augmentée.

Au total, l'urapidil s'est révélé peu maniable pour l'hypotension contrôlée. Les doses ont été variables et il y a eu des phénomènes d'échappement. L'urapidil a également une action sur la précharge, ce qui semble peu favorable pour son utilisation pour l'hypotension contrôlée.

#### d) Comparaisons - Intergroupes

Dans le groupe isoflurane, le délai pour obtenir l'hypotension est plus long que dans les deux autres

groupes. Ce délai plus long n'est pas un handicap dans le cadre de la chirurgie de l'oreille moyenne. En effet, l'hypotension contrôlée obtenue avec l'isoflurane est plus progressive. Elle ne s'accompagne pas, comme dans les deux autres groupes, de chutes trop brutales de la pression artérielle moyenne nécessitant une expansion volémique.

On observe une différence significative pour le retour à la normotension entre les groupes ( $p = 0,017$ ). Le retour à la tension artérielle normale se fait au bout de  $23 \pm 2,89$  min. Dans la littérature, le retour à la normotension se fait au bout de 9 minutes (17,29,47). Il convient de noter que dans ces études, l'administration d'isoflurane n'est jamais interrompue totalement à la fin de la période d'hypotension. Dans la présente étude, la fin de l'hypotension et la fin de l'intervention sont concomitantes. Cette différence est peut être due au type de chirurgie.

Dans le groupe nicardipine, le délai de récupération de 13 minutes est plus court que celui retrouvé dans la littérature. Dans la présente étude, l'anesthésie est entretenue avec du propofol. Le retour à une tension normale correspond au moment de l'extubation où l'on observe une stimulation sympathique. Il n'y a pas de baisse secondaire de la pression artérielle.

Pour l'activité rénine plasmatique, il existe une différence significative à  $T_0$  ( $p = 0,03$ ) entre les groupes. L'activité rénine plasmatique est plus élevée

dans le groupe urapidil, ce phénomène est probablement dû au hasard et au faible nombre de patients.

Dans les trois groupes, l'activité rénine plasmatique est stimulée au cours de l'hypotension contrôlée. Ces résultats sont ceux habituellement retrouvés dans la littérature.

Pour les catécholamines, l'interprétation des résultats est difficile. Il existe une grande dispersion des résultats due au faible nombre de patients. Les comparaisons intergroupe ont été faites grâce au test non paramétrique de Kruskal Wallis. La noradrénaline libre est significativement plus élevée ( $p < 0,01$ ) dans le groupe Isoflurane par rapport aux deux autres groupes au temps  $T_1$ . Les différences entre les autres paramètres sont non significatives.

L'appréciation du confort chirurgical est une donnée subjective. Elle n'est pas toujours en rapport avec le niveau de pression artérielle moyenne. Le confort chirurgical dépend du type de chirurgie. Dans les cholestéatomes où l'oreille est inflammatoire, le confort chirurgical est moins bon à niveau de pression artérielle moyenne égale que dans les autres types de chirurgie. Le confort chirurgical dépend, également, de l'expérience du chirurgien.

## CONCLUSION

L'hypotension contrôlée per-anesthésique doit pour être la plus sûre, répondre à plusieurs exigences : un contrôle facile, une altération minime de la perfusion des organes vitaux, un effet rémanent court, une toxicité directe ou indirecte nulle.

L'Urapidil s'est révélé peu maniable pour l'hypotension contrôlée. Les doses ont été très variables et il existe des phénomènes d'échappement. De plus, l'Urapidil diminue la précharge, donc le débit cardiaque.

La Nicardipine s'est révélée maniable pour l'hypotension contrôlée. Le profil hémodynamique pendant la phase hypotensive est favorable : augmentation du débit cardiaque et diminution des résistances systémiques. Cependant une plus grande expérience de la méthode est nécessaire pour valider l'indication en particulier en présence d'halogénés.

L'Isoflurane reste la méthode de référence. Il est capable d'induire une hypotension contrôlée stable, il diminue la pression artérielle par baisse des résistances systémiques sans baisse des débits régionaux. Son maniement est simple. Son utilisation pour l'hypotension contrôlée présente l'avantage d'associer une anesthésie profonde et une hypotension contrôlée stable.

### ANNEXE 1 : Dosages de l'activité rénine plasmatique.

C'est une technique radioimmunométrique. Elle utilise un couple d'anticorps monoclonaux anti-rénine humaine sélectionnés selon des critères bien précis de spécificité, d'avidité et de complémentarité.

Le premier anticorps monoclonal, est fixé de façon covalente à la phase solide magnétique. Cet anticorps reconnaît les formes active et inactive de la rénine.

Le deuxième anticorps monoclonal est marqué à l'iode 125. Cet anticorps reconnaît spécifiquement la forme active de la rénine.

#### Principes de dosages :

- Intubation des standards et des échantillons inconnus en présence d'un excès de premier anticorps insolubilisé sur la phase solide magnétique.

- Lavage puis incubation des complexes insolubilisés avec un excès de second anticorps monoclonal <sup>125</sup> I.

- Lavages et mesure de l'activité liée à la phase magnétique, après élimination de la fraction libre.

## ANNEXE 2 : Dosages des catécholamines plasmatiques.

(formes libres et totales)

Ce dosage a été effectué selon une technique précédemment publiée (LACHATRE G., NICOT G., MAGNE C., ROCCA J.L., MERLE L., VALETTE JP. Determination of plasma norepinephrine and epinephrine by high performance liquid chromatography using a two column system and an electrochemical detector. J. Liquid Chromatogr., 1982, 5, 1947-1965) et légèrement modifiée (figure 1).

### 1 - PRINCIPE DU DOSAGE

#### 1.1 - Catécholamines libres

Après extraction à partir du plasma par échange d'ions puis adsorption à pH 8,5 - 8,6 sur alumine activée, les catécholamines sont désorbées par l'acide perchlorique 0,1N. Leur dosage est réalisé par chromatographie liquide à haute performance selon un procédé de polarité de phases inversée et appariement d'ions/détection électrochimique. L'analyse est effectuée en présence d'un étalon interne : la dihydroxybenzylamine.

#### 1.2 - Catécholamines totales

Après libération de leur fixation aux protéines et/ou déconjugaison par hydrolyse chimique en milieu acide, puis neutralisation par un tampon, les catécholamines sont dosées selon un principe identique à celui utilisé pour les catécholamines libres.

## 2 - MILIEU BIOLOGIQUE

Dix millilitres de sang sont recueillis dans un tube en plastique hépariné contenant 100  $\mu$ l de métabisulfite de sodium à  $25 \text{ g.l}^{-1}$  et 100  $\mu$ l d'EDTA à  $4 \text{ g.l}^{-1}$ . Les prélèvements sont apportés immédiatement au laboratoire dans la glace fondante et centrifugés dès leur réception. Le plasma rapidement séparé des éléments figurés est conservé à  $-80^\circ\text{C}$  jusqu'à l'analyse. Dans le cadre de ce travail, les dosages ont été effectués dans un délai inférieur à 6 mois de stockage à  $-80^\circ\text{C}$ .

## 3 - MATERIEL

Le système chromatographique utilisé est constitué :

- d'une pompe WATERS, modèle 6000A,
- d'un détecteur électrochimique de type couche mince, de marque Chromatofield (modèle Eldec 103),
- d'un enregistreur de marque Kipp et Zonen.
- d'une colonne (150 x 4,6 mm d.i.), remplie d'une phase stationnaire Hypersil ODS 3  $\mu$ m.

La phase mobile est constituée par un mélange (4,96, v/v) d'acétonitrile et d'une phase aqueuse obtenue en ajoutant  $15 \text{ g.l}^{-1}$  de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $300 \text{ mg.l}^{-1}$  d'heptane sulfonate et  $400 \text{ mg.l}^{-1}$  d'EDTA dans de l'eau désionisée (qualité HPLC). Cette phase aqueuse est ajustée à  $\text{pH} = 5,0$  à l'aide de soude 1N. La phase mobile est ensuite filtrée sur filtre Millipore 0,45  $\mu$ m, puis dégazée dans un bain à ultrasons, sous vide.

#### 4 - PREPARATION DES ECHANTILLONS

##### 4.1 - Hydrolyse chimique (dosage des catécholamines totales)

2 ml d' $\text{HClO}_4$  0,6 N sont ajoutés à 2 ml de plasma à doser, puis portés à ébullition dans un bain marie pendant 30 mn. Après refroidissement et centrifugation, 2 ml de ce milieu hydrolysé sont récupérés et additionnés de 2 ml de tampon Tris pH 8,3.

##### 4.2 - Extraction

L'extraction est effectuée à la température du laboratoire, dans les conditions décrites sur la figure 1.

##### 4.3 - Etalonnage

###### 4.3.1 - Dosage des catécholamines libres

Trois points de gamme sont effectués à partir d'eau désionisée (qualité HPLC) surchargée à différentes concentrations (125, 250 et 500  $\text{pg.ml}^{-1}$ ) de chaque catécholamine et contenant 1250  $\text{pg.ml}^{-1}$  d'étalon interne et 400  $\text{mg.l}^{-1}$  d'EDTA.

Cette gamme d'étalonnage est effectuée pour chaque série de dosages.

###### 4.3.2 - Dosages des catécholamines totales

La gamme d'étalonnage utilisée pour ce dosage est identique à celle mise en place pour doser les catécholamines libres ; en effet, du fait de la dilution au quart de l'échantillon à analyser au cours de l'hydrolyse, le domaine de linéarité de la méthode est respecté.

4.3.3 - Pour les catécholamines libres ou totales, les rapports de hauteurs de pic (catécholamines/étalon interne) sont évalués pour chaque concentration et pour chaque composé ; les droites d'étalonnage sont ensuite tracées pour chaque catécholamine, en fonction de la concentration. Les concentrations plasmatiques de noradrénaline, adrénaline et dopamine dans les échantillons à analyser, sont extrapolées à partir de ces droites d'étalonnage.

## 5 - ANALYSE CHROMATOGRAPHIQUE

Cette analyse est effectuée dans les conditions décrites dans la figure 1.

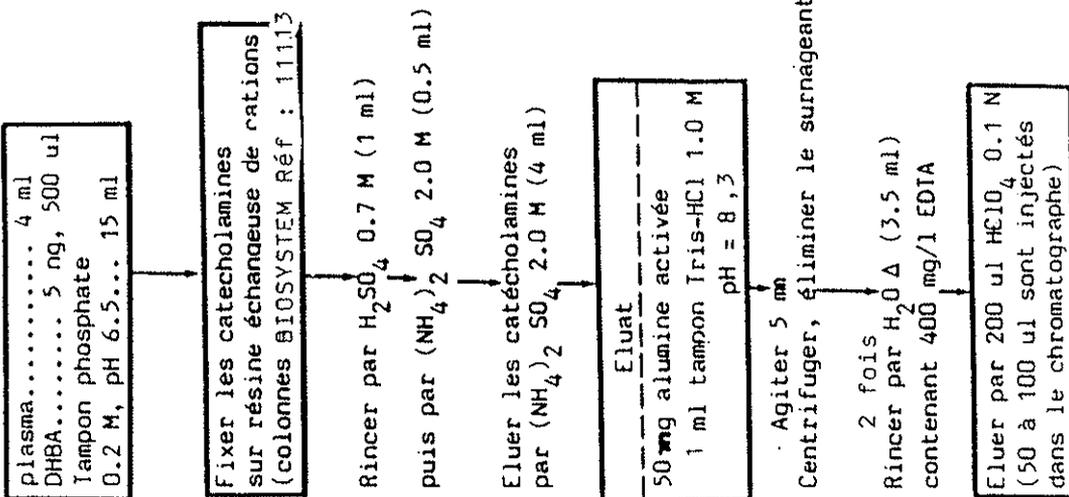
Dans ces conditions chromatographiques, les temps de rétention de la noradrénaline, adrénaline, dopamine et étalon interne sont respectivement de : 2,8 min ; 4 min ; 8 min et 4,8 min.

## 6 - VALEURS PHYSIOLOGIQUES NORMALES

Les valeurs physiologiques normales ( $m \pm$  ) du laboratoire ont été calculées à partir de dosages effectués chez 10 volontaires sains, après recueil du sang dans les conditions standards précédemment définies:

- Adrénaline libre	=	54,6 $\pm$ 8,4	pg.ml <sup>-1</sup>
- Adrénaline totale	=	147,2 $\pm$ 21,2	pg.ml <sup>-1</sup>
- Noradrénaline libre	=	240,3 $\pm$ 29,8	pg.ml <sup>-1</sup>
- Noradrénaline totale	=	760,6 $\pm$ 60,0	pg.ml <sup>-1</sup>
- Dopamine totale	=	3200,5 $\pm$ 336,0	pg.ml <sup>-1</sup>

### EXTRACTION



### CHROMATOGRAPHIE

#### colonne

Hypersil ODS, 5 um  
(150 x 4.6 mm d.i.)

#### Phase mobile (1.1 ml/mn)

- phase aqueuse :
  - $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2  $\text{H}_2\text{O}$ ..... 15 g
  - Heptane sulfonate.....0.3 g
  - $\text{H}_2\text{O}$  Δ contenant 400 mg/l EDTA..... 1 l
  - NaOH 1 N.....qsp pH = 5.0
- Acétonitrile..... 4.0 vol.

### DETECTION

#### Electrochimie

- détecteur CHROMATOFIELD, ELDEC 103
- potentiel : + 0.65 V
- électrode de référence : Ag/AgCl
- sensibilité : 1.0 nA

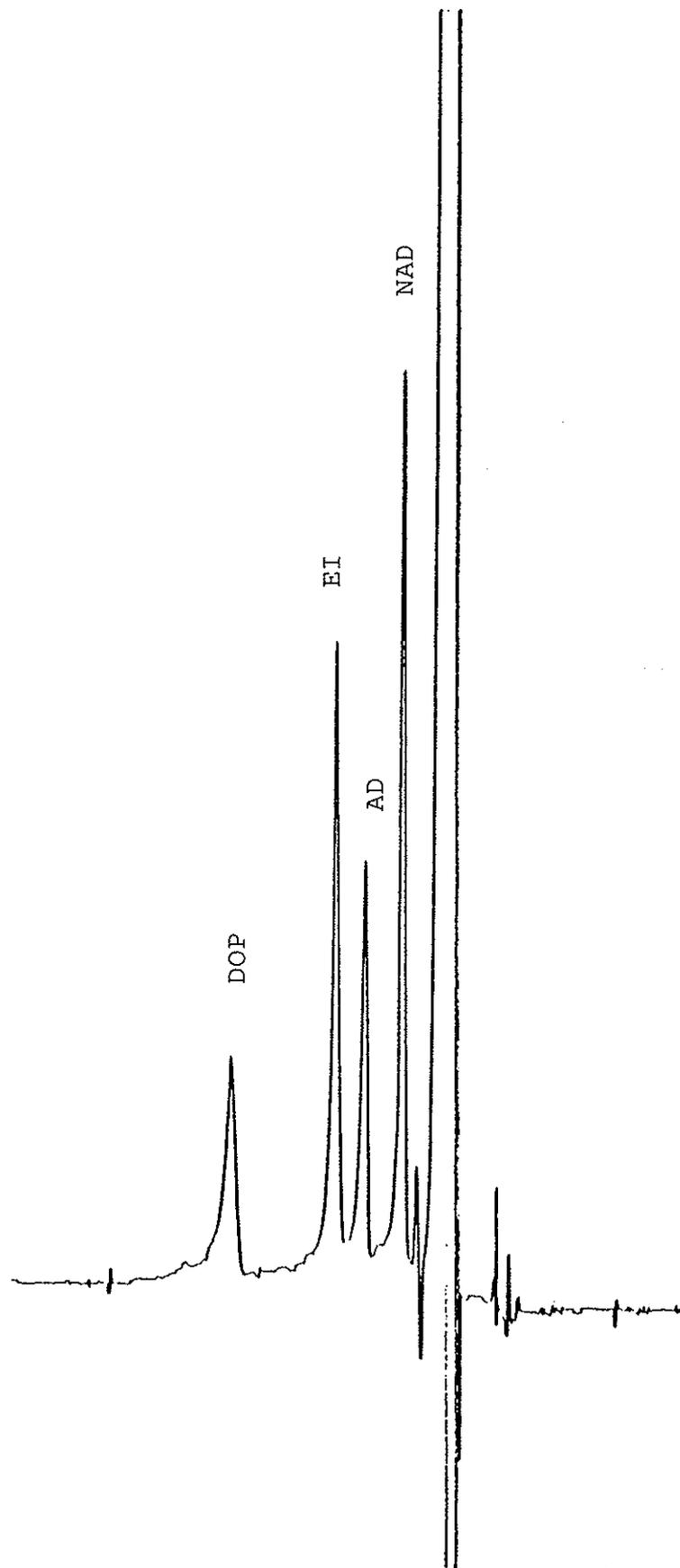
### FORMES TOTALES

Idem formes libres, après hydrolyse  
par  $\text{HClO}_4$  0.6 M

- + 2 ml de plasma
  - + 2 ml  $\text{HClO}_4$  0.6 M } 100°C, 30 mn
- Refroidissement, centrifugation

Reprendre 2 ml et ajouter 2 ml de tampon Tris pH 8,3

Figure 1 : Dosage des catécholamines



Chromatographie de catécholamines

NAD = Noradrénaline

EI = étalon

AD = Adrénaline

DOP = Dopamine

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAMS HA, ALLERKAMP S, BORGMANN A, HEMPELMANN G.  
Sympatho-adrenerge reaktionen bei medikamentös.  
Induzierter hypotension.  
Anaesthesist., 1990, 39 : 158-165.
  
- 2 - ADES PE, DESBORDES JM, GUGGIARI M.  
Etude comparative multicentrique. Utilisation de la  
nimodipine intraveineuse, dans le traitement curatif  
du vasospasme cérébral secondaire aux hémorragies  
méningées par rupture anévrysmale.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1987, 6 R 146.
  
- 3 - ADNET P, KRIVOSIC-HORBER R.  
Inhibiteurs calciques et anesthésie.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1988, 7 : 494-505.
  
- 4 - AHLERING TE, HENDERSON JB, SKINNER DG.  
Controlled hypotensive anesthesia to reduce blood  
loss in radical cystectomy for bladder cancer.  
J. Urol., 1982, 129 : 953-954.
  
- 5 - ALLEN GS, AHN HS, PREZIOSIT J.  
Cerebral arterial spasm - a controlled trial of  
nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage.  
N. Engl. J. Med., 1983, 308 : 619-624.

- 6 - AMARANATH HL, CASCOBI HB, SING H, AMARANATH AV,  
FRANKMANN DD.  
Relation of anesthesia to total hip replacement and  
control of operative blood loss.  
Anesth. Analg., 1975, 54 : 641-648.
  
- 7 - BARBIER-BOHM G, DESMONTS JM, COUDERC E, MOULIN PD,  
PROKOCIMER P, OLIVIER H.  
Comparative effects of induced hypotension and  
normovolaemic haemodilution on blood loss in total  
hip arthroplasty.  
Br. J. Anaesth., 1980, 52 : 1039-1043.
  
- 8 - BECKER LC.  
Is Isoflurane dangerous for the patient with  
coronary artery disease ?  
Anesthesiology, 1987, 66 : 259-261.
  
- 9 - BERNARD JM, PINAUD M, REMI JP, SOURON R.  
Resistance to the hypotensive action of isoflurane  
is not due to an increase in plasma renin activity.  
Anesthesiology, 1987, 67, A 381.
  
- 10 - BERNARD JM, PINAUD M, CARTEAU S, HUBERT C, SOURON R.  
Hypotensive actions of diltiazem and Nitroprusside  
compared during fentanyl anaesthesia for hip  
arthroplasty.  
Can. Anaesth. Soc. J., 1986, 33 : 308-314.

- 11 - BERNARD JM, PINAUD M, GANANSIA MF, CHATELIER H,  
SOURON R, LETENNEUR J.  
Systemic haemodynamic and metabolic effects of  
deliberate hypotension with isoflurane anaesthesia  
or sodium nitroprusside during total hip arthro-  
plasty.  
Can. J. Anesth., 1987, 34 : 135-140.
- 12 - BERNARD JM, PINAUD M, MACQUIN MAVIER I, REMI JP,  
SOURON R, BAINVEL JV.  
Impact of surgical stress on the haemodynamic  
profile of isoflurane -induced hypotension.  
Acta Anaesthesiol. Scand., 1988, 32 : 248-252.
- 13 - BERNARD JM, PINAUD M.  
Peut-on conseiller l'isoflurane pour l'hypotension  
contrôlée ?  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1988, 7 : 401-407.
- 14 - BERNARD JM, PINAUD M, FRANCOIS T, PINEAU A,  
PASSUTI N, SOURON R.  
Hypotension contrôlée de longue durée par la  
nicardipine.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1990, 9 R 12.

- 15 - BERTRAND D, GUYON D, MADAY T, LAXENAIRE MC.  
Le labétalol : nouvel agent hypotenseur en chirurgie de l'oreille moyenne. Etude hémodynamique per-opératoire.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1982, 1 : 387-392.
- 16 - BERTRAND D, BOIVIN G, MANEL J, LAXENAIRE MC.  
Effet de l'isoflurane sur le saignement en microchirurgie de l'oreille moyenne.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1987, 6 : 416-418.
- 17 - BISHAY EG, FUKUNAGA AF, ECHIVERRI E, SMAGALSKI G, ITO H, WEBB J.  
Cardiovascular effects of prolonged isoflurane induced hypotension.  
Anesth. Analg., 1984, 63 : 187.
- 18 - BONNAFOUS M, NICOLAS P, FERET J.  
Place des inhibiteurs calciques dans l'hypotension contrôlée per-opératoire.  
In : Les inhibiteurs calciques. Journée d'Enseignement post-universitaire d'anesthésie et de réanimation 1985, Arnette, Paris 1986, p.149-166.
- 19 - BONNET MC, ROCHE B, D'ATHIS F, Du CAILAR J.  
Nicardipine VS. Trinitrine pour l'hypotension contrôlée en chirurgie maxillo faciale.  
Journées Méditerranéennes d'Anesthésie et de Réanimation, Montpellier 1990, R 49.

- 20 - BOULARD D.  
Effet de l'isoflurane sur débit et métabolisme  
cérébral, dynamiques du LCR.  
In : Journées Méditerranéennes d'Anesthésie-  
Réanimation, Marseille 1986, Arnette Paris 1986,  
p.41-53
- 21 - CASTAIGNE P, BUGÉ A, LHERMITTE F, PERTUISET B.  
Résultats et indications du traitement chirurgical  
des anévrysmes artériels intracrâniens rompus  
d'après 90 cas personnels.  
Presse Med., 1966, 274 : 2397-2400.
- 22 - DRUMOND JC, TODD MM, TOUTANT SM, SHAPIRO HM.  
Brain surface protusion during enflurane, halothane,  
and isoflurane anesthesia in cats.  
Anesthesiology, 1983, 59 : 288-293.
- 23 - DRUMOND JC, TODD MM, SCHELLER MS, SHAPIRO HM.  
A comparison of the direct cerebral vasodilating  
potencies of halothane and isoflurane in the new  
Zealand white rabbit.  
Anesthesiology, 1986, 65 : 462-467.
- 24 - EGER EI.  
The pharmacology of isoflurane.  
Br. J. Anaesth., 1984, 56 : 715-995.

- 25 - EINTREI C, LESZNIEWSKI W, CARLSSON C.  
Local application of 133-Xenon for measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) during halothane, enflurane and isoflurane anesthesia in humans.  
Anesthesiology, 1985, 63 : 391-394.
- 26 - ENDERBY HALE GE.  
A report on mortality and morbidity following 9107 hypotensive anaesthetics.  
Br. J. Anaesth., 1961, 33 : 109-113.
- 27 - EWIN B, BOUDAUD S.  
L'hypotension contrôlée modérée. In : "Les vasodilatateurs en anesthésie-réanimation".  
Journée d'Enseignement post-universitaire 1983, Arnette Paris 1983, p.453-468.
- 28 - FROMME GA, Mc KENZIER A, GOULD Jr AB, LUND BA.  
Does controlled hypotension really improve quality of the surgical field.  
Anesthesiology, 1984, 61, A 42.
- 29 - FUSCIARDI J, GUGGIARI M, RETAMAL O, PERTUISET P, PHILIPPON J, VIARS P.  
Clinical use of isoflurane as an hypotensive agent for controlled hypotension during cerebral aneurysm surgery.  
Anesthesiology, 1985, 63, A 106.

- 30 - FUSCIARDI J.  
L'hypotension contrôlée (HPC). Pourquoi ? Pour qui ?  
Comment ?  
In : Mises au point en anesthésie-réanimation 1985,  
Arnette Editeur p. 265-296.
- 31 - GARDNER NJ.  
The control of Bleeding during operation by induced  
hypotension.  
JAMA 1946, 132 : 572.
- 32 - GELMAN S, FOWLER KC, SMITH LR.  
Liver circulation and function during isoflurane and  
halothane anesthesia.  
Anesthesiology, 1984, 61 : 726-730.
- 33 - GELMAN S, FOWLER KC, SMITH LC.  
Regional blood flow during isoflurane and halothane  
anesthesia.  
Anesth. Analg., 1984, 63 : 557-565.
- 34 - GOETZ AE, CONZEN PF, HOBBAHN J, GRANETZNY T,  
PETER K, BRENDDEL W.  
Regional cerebral blood flow with increasing doses  
of isoflurane and enflurane in a canine model.  
Anesthesiology, 1985, 63 : A 41.

- 35 - GRAHAM DJM, DOW RJ, FREEDMAN D, MROSZCZAK E, LING T.  
Pharmacokinetics of nicardipine following oral and  
intravenous administration in man.  
Post. Grad. Med. J., 1984, 60, suppl.4, 7-10.
- 36 - GRIFFIN RM, DIMICH I, JURADO R, KAPLAN JA.  
Haemodynamic effects of diltiazem during fentanyl-  
nitrous oxide anaesthesia.  
Br. J. Anaesth., 1988, 60 : 655-659.
- 37 - GRIFFITHS HWC, GILLIES J.  
Thoracolumbar splanchnicectomy and sympathectomy :  
anesthetic procedure.  
Anaesthesia, 1948, 3 : 134.
- 38 - GRUNDY BL, NASCH CL, BROWN RH.  
Deliberate hypotension for scoliosis fusion.  
Anesthesiology, 1979, 51 : S 78.
- 39 - GUGGIARI M, BIANCHI A, DESCOULS AM, BOUCHENY G,  
VIARS P.  
Utilisation de la trinitroglycérine (TNG) chez les  
patients résistants à l'hypotension contrôlée  
profonde par l'isoflurane.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1986, 65, 72 A.

- 40 - GUGGIARI M, LANDAULT C, AMZALLAG D, LIRA E, VIARS P.  
Effet de l'hypotension profonde induite par  
l'isoflurane sur les catécholamines et l'activité  
rénine plasmatique.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1987, 6, R 150.
- 41 - GUSTAFSON C, AHLGREN I, ARONSEN KF, ROSBERG B.  
Haemodynamic effects of labetalol- induced hypoten-  
sion in the anaesthetized dog.  
Br. J. Anaesth., 1981, 53 : 585-589.
- 42 - HUNG JH, FUKUNAGA AF, OLEWINE SK, VAN ETEN A.  
Hemodynamic, metabolic and hormonal changes  
following diltiazem - Induced hypotension.  
Anesthesiology, 1983, 59, A 20.
- 43 - JAMES DJ, BEDFORD RF.  
Hydralazine for controlled hypotension during neuro-  
surgical operations.  
Anesth. Analg., 1982, 61 : 1016-1019.
- 44 - KANTO J, PAKKANEN A, ALLONEN M, KLEIMOLA T,  
MANTYLA R.  
The use of labetalol as a moderate hypotensive agent  
in otological operations. Plasma concentrations  
after intravenous administration.  
Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 1980, 18 : 191-  
194.

- 45 - KATES RA, ZAGGY AP, NORFLEET EA, HEATH KR.  
Comparative cardiovascular effects of verapamil,  
nifedipine and diltiazem during Halothane anesthesia  
in swine.  
Anesthesiology, 1984, 61 : 10-18.
- 46 - LAGERKRANSER M.  
Cardiovascular effects of nitroglycerin as an hypo-  
tensive agent in cerebral aneurysm surgery.  
Acta Anaesth. Scand., 1982, 26 : 455-457.
- 47 - LAM AM, GELD AW.  
Cardiovascular effects of isoflurane induced  
hypotension for cerebral aneurysm surgery.  
Anesth. Analg., 1983, 62 : 742-748.
- 48 - LAM AM.  
Induced hypotension.  
Can. Anaesth. Soc. J., 1984, 31 : 56-62.
- 49 - LAMBERT CR, HILL JA, NICHOLS WW, FELDMAN RL,  
PEPINE CJ.  
Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardi-  
pine.  
Am. J. Cardiol., 1985, 55 : 652-656.

- 50 - LARSON CP, RICHARD I, MAZZE RI, COOPERMAN LH,  
WOLLMAN H.  
Effects of anesthetics on cerebral, renal and splan-  
chnic circulations : recent developments.  
Anesthesiology, 1974, 41 : 169-180.
- 51 - LAXENAIRE MC, BORGIO J, DENY BARTHEL MP, FRIOT JM,  
ADAM A, SEMIN M.  
Retentissement hémodynamique de trois techniques  
d'hypotension contrôlée en chirurgie ORL.  
Anesth. Analg., Paris, 1978, 35 : 749-768.
- 52 - LE BRET F, KRINTS Y, DAAS G, BARRE E, CORIAT P,  
VIARS P.  
Traitement des accès hypertensifs postopératoires  
par l'urapidil chez le patient coronarien, effets  
sur la fonction cardiaque évalués par échocardio-  
graphie transoesophagienne.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1990, 9 R, 103.
- 53 - LIENHART A, GUGGIARI M, FUSCIARDI J.  
L'hypotension contrôlée profonde en neurochirurgie.  
In : "Les vasodilatateurs en anesthésie-réanimation.  
Journée d'Enseignement post-universitaire, 1983,  
Arnette, Paris, 1983, p.419-451.

- 54 - LUNDAR T, LINDEGAARD KF, REFSUM L, RIAM R, NORNES H.  
Cerebrovascular effects of isoflurane in man. Intra-  
cranial pressure and middle cerebral artery flow  
velocity.  
Br. J. Anaesth., 1987, 59 : 1208-1213.
- 55 - MADSEN JB, COLD GE, HANSENE S, BARDRUM B,  
KRUSELARSEN C.  
Cerebral blood flow and metabolism during isoflurane  
induced hypotension in patients subjected to surgery  
for cerebral aneurysms.  
Br. J. Anaesth., 1987, 59 : 1204-1207.
- 56 - MAEKAMA T, TOMMASINO C, SHAPIRO HM, KEIFFER J.  
Local cerebral blood flow during isoflurane anesthe-  
sia.  
Anesthesiology, 1983, 59, A 308.
- 57 - MACNAB MSP, LAM A, MANNINEN PH, GELB AW.  
Isoflurane induced hypotension does not cause an  
increase in catecholamines.  
Can. Anaesth. Soc. J., 1986, 33, S 109.
- 58 - MAKTABI M, WARNER DS, SOKOLL MD.  
The effects of hypotension induced by sodium nitro-  
prusside and isoflurane on serum catecholamines  
and plasma renin activity.  
Anesthesiology, 1986, 65, A 578.

- 59 - MANNINEN PH, LAM AM, GELD AW.  
The effect of isoflurane induced hypotension on the myocardium.  
Anesth. Analg., 1985, 64 : 251
- 60 - MAZZONI P, GIFFIN JP, COTTRELL JE, HARTUNG J, CAPUANO C, EPSTEIN JM.  
Intracranial pressure during diltiazem induced hypotension in anesthetized dogs.  
Anesth. Analg., 1985, 64 : 1001-1004.
- 61 - MESSICK JM Jr, CASEMENT B, SHARBROUGH FW, MILDE LN, MICHENFELDER JD, SUNDT TM.  
Correlation of regional cerebral blood flow (rCBF) with EEG changes during isoflurane anesthesia for carotid endarterectomy : critical rCBF.  
Anesthesiology, 1987, 66 : 344-349.
- 62 - MILLER ED Jr.  
Deliberate hypotension.  
In : Miller RD Anesthesia.  
Ed. Churchill Livingstone, New-York 1986, p.1949-1970.

- 63 - MONCK CR, SPERRY RJ, DURIEUX ME, WALKER MS,  
LONGNECKER DE.  
The regional hemodynamic effects of induced hypotension with isoflurane, sodium nitroprusside or chloroadenosine.  
Anesthesiology, 1987, 67, A 34.
- 64 - NEWBERG LA, MILDE JH, MICHEFELDER JD.  
The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity.  
Anesthesiology, 1983, 59 : 23-28.
- 65 - NEWBERG LA, MILDE JH, MICHEFELDER JD.  
Systemic and cerebral effects of isoflurane induced hypotension in dogs.  
Anesthesiology, 1984, 60 : 541-546.
- 66 - NEWMAN B, GELD AW, LAM AM.  
The effect of isoflurane induced hypotension on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen in humans.  
Anesthesiology, 1986, 64 : 307-310.
- 67 - NICHOLAS JF, LAM AM.  
Isoflurane-induced hypotension does not cause impairment in pulmonary gas exchange.  
Can. Anaesth. Soc. J., 1984, 31 : 352-358.

68 - OATES HF.

Hypotensive actions of nitroprusside and verapamil compared.

Anesthesiology, 1979, 51 : 363-364.

69 - PALMER RF, LASSETER KC.

Sodium nitroprusside, pharmacology, toxicology and therapeutics.

New. Engl. J. Med., 1975, 292 : 294-297.

70 - PASCH T.

Mesure de la pression artérielle en période opératoire.

Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1989, 8 : 532-535.

71 - PINAUD M, BERNARD JM, BOURELI B.

L'hypotension contrôlée en 1987.

Journées Méditerranéennes d'Anesthésie et de Réanimation, Arnette, Paris 1987, p.31-55.

72 - PINAUD M, BERNARD JM.

L'hypotension contrôlée une indication d'avenir pour les anticalciques.

Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1988, 7 : 447.

- 73 - PINAUD M, BABIN M, BERNARD JM, CHEDORGE D,  
LETTENNEUR J.  
Systemic hemodynamic effects of deliberate hypotension with nicardipine or Sodium nitroprusside during total hip arthroplasty.  
Anesthesiology, 1988, 69, A 37.
- 74 - PINAUD M, BABIN M, BERNARD JM, MACQUIN-MAVIER I,  
REMI JP.  
Plasma renin activity and catecholamines changes with nicardipine or nitroprusside induced hypotension.  
Anesthesiology, 1988, 69, A 545.
- 75 - PRASAD D, TURLAPATY Ph D, RICOVARY Ph D, JOEL A,  
KAPLAN MD.  
Nicardipine, a new intravenous calcium antagonist. A review of its pharmacology, pharmacokinetics and perioperative applications.  
J. Cardiothor. Anesth., 1989, 3 : 344-355.
- 76 - PRYS-ROBERT C, LLYOD JN, FISCHER A, KERR JH,  
PATTERSON TJJ.  
Deliberate profound hypotension induced with halothane : studies of haemodynamics and pulmonary gas exchange.  
Br. J. Anaesth., 1974, 46 : 105-116.

77 - PUCHSTEIN CH.

Traitement des poussées hypertensives en neurochirurgie.

Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1989, 8 : 558-562.

78 - REIZ S, BALFORS E, SORENSON MB, ARIOLA S Jr,  
FRIEDMAN A, FRUEDSSON H.

Isoflurane - a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease.

Anesthesiology, 1983, 59 : 91-97.

79 - RICHTER JA.

Traitement des poussées hypertensives en chirurgie cardiovasculaire.

Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1989, 8 : 547-550.

80 - SCHABERG SJ, KELLY JF, TERRY BC, POSNER MD,  
ANDERSON MD.

Blood loss and hypotensive anesthesia in oral facial corrective surgery.

J. Oral. Surgery., 1976, 34 : 147-156.

81 - SCOTT WAC.

Haemodynamic monitoring measurement of system blood pressure.

Can. Anaesth. Soc. J., 1986, 32 : 294-298.

- 82 - SEYDE WC, LONGNECKER DE.  
Cerebral oxygen tension in rats during deliberate hypotension with sodium nitroprusside, 2 chloro adenosine or deep isoflurane anesthesia.  
Anesthesiology, 1986, 64 : 480-485.
- 83 - SIVARAJAN M, DAVID MD, AMORY DW, EVERETT GB, BUFFINGTON C.  
Blood pressure, not cardiac output, determines blood loss during induced hypotension.  
Anesth. Analg., 1980, 59 : 203-206.
- 84 - SKARVAN K, PRIEBE HJ.  
Cardiovascular effects of diltiazem in the dog.  
Br. J. Anaesth., 1988, 60 : 660-670.
- 85 - STEVENS WC, GROMWELL TH, HALSEY MJ, EGER EI, SHAKESPEARE TF, BAHLMAN SH.  
The cardio-vascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension.  
Anesthesiology, 1971, 35 : 8-16.
- 86 - STIRT JA, KORN EL, REYNOLDS RC.  
Sodium nitroprusside-induced hypotension in radical thoraco abdominal dissection of retro peritoneal lymph node.  
Br. J. Anaesth., 1980, 52 : 1045-1048.

- 87 - SPISS CK, ZADROBILEK E, WEINDLMAYR-GOETTEL M,  
MARIAN F, DRAXLER VH.  
Nifedipine-induced hypotension in man : Hemodynamic  
response during isoflurane and halothane anesthesia.  
Anesthesiology, 1985, 63 : A 92.
- 88 - SPISS CK, ZADROBILEK E, WEINDLMAYR-GOETTEL M,  
DRAXLER VH, STEINBEREITHNER K.  
Nifedipine induced hypotension in man : Endocrine  
response during isoflurane and halothane anesthesia.  
Anesth. Analg., 1986, 65 : S 151.
- 89 - TANNIERES ML, CHELLY J, DEROME P, VISOT A, VOUREC'H G  
La nitroglycérine intraveineuse en solution aqueuse.  
Utilisation comme agent hypotenseur peropératoire.  
Etude préliminaire de 22 cas.  
Anesth. Analg. Réanim., 1979, 36 : 139-145.
- 90 - TANNIERES ML, TERESTCHENKO MC, JOSEPH D.  
Physiopathologie de l'hypotension artérielle délibé-  
rée.  
In : "Les vasolidatateurs en anesthésie-réanimation"  
Journées d'Enseignement post-universitaire.  
Arnette, Paris, 1983, p.367-417.
- 91 - THOMPSON GC, MILLER RD, STEVENS WC, MURRAY WR.  
Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty.  
Anesthesiology, 1978, 48 : 91-96.

- 92 - TINKER JH, MICHENFELDER JD.  
Sodium nitroprusside. Pharmacology, toxicology and  
therapeutics.  
Anesthesiology, 1976, 45 : 340-352.
- 93 - TODD MM, MORRIS PJ, MOSS J, PHILBIN DM.  
Hemodynamic consequences of abrupt withdrawal of  
nitroprusside or nitroglycerin following induced  
hypotension.  
Anesth. Analg., 1982, 61 : 261-266.
- 94 - TODD MM, DRUMMOND JC.  
A comparison of the cerebral vascular and metabolic  
effects of halothane and isoflurane in the cat.  
Anesthesiology, 1984, 60 : 276-282.
- 95 - VAN ZWIETEN PA, PRICHARD.  
Un médicament antihypertenseur à mécanisme d'action  
plurifactoriel : l'urapidil.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1989, 8 : 528-531.
- 96 - WARNER WA, SHUMRICK DA, CAFFREY JA.  
Clinical investigation of prolonged induced hypoten-  
sion in head and neck surgery.  
Br. J. Anaesth., 1979, 42 : 39-43.

97 - ZIMPFER M, FITZAL S, TONCZAR L.

Verapamil as a hypotensive agent during neurolept-  
anesthesia.

Br. J. Anaesth., 1981, 53 : 885-889.

TABLE DES MATIERES

1ère PARTIE : HYPOTENSION CONTROLEE - RAPPEL	p.11
1 - Introduction	p.11
2 - Indication de l'hypotension contrôlée	p.11
3 - Retentissement de l'hypotension contrôlée sur les différents organes	p.13
a) le coeur	p.13
b) les reins	p.14
c) la circulation hépatique	p.15
d) les poumons	p.15
e) le cerveau	p.16
4 - Les contre-indications de l'hypertension contrôlée	p.17
5 - Le monitoring de l'hypotension contrôlée	p.18
6 - Les moyens de l'hypotension contrôlée	p.19
a) l'halothane	p.19
b) les ganglioplégiques	p.19
c) le nitroprussiate de sodium	p.20
d) l'isoflurane	p.20
e) le labétalol	p.22
f) l'hydralazine	p.23
g) l'urapidil	p.23
h) adénosine et adénosine triphosphorique	p.24
i) la trinitrine	p.24
j) les inhibiteurs calciques	p.25

2ème PARTIE : PROTOCOLE D'HYPOTENSION CONTROLÉE	
EN CHIRURGIE DE L'OREILLE MOYENNE	
COMPARAISON DE TROIS METHODES :	
ISOFLURANE, NICARDIPINE, URAPIDIL	p.28
INTRODUCTION	p.28
1 - Protocole	p.28
Matériel et méthodes	p.28
Objectifs	p.28
Sujets	p.29
Critères d'inclusion	p.29
Critères d'exclusion	p.29
Période peropératoire	p.30
Groupe isoflurane	p.31
Groupe urapidil	p.31
Groupe nicardipine	p.32
2 - RESULTATS	p.34
Groupe isoflurane	p.34
Groupe nicardipine	p.41
Groupe urapidil	p.43
Comparaisons intergroupes	p.52
3 - DISCUSSION	p.53
Isoflurane	p.53
Nicardipine	p.55
Urapidil	p.56
Intergroupes	p.57
CONCLUSION	p.60
ANNEXE 1	p.61
ANNEXE 2	p.62
BIBLIOGRAPHIE	p.68

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 17

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

CAZAYUS-CLAVERIE (Martine). — L'hypotension contrôlée en chirurgie de l'oreille moyenne, comparaison de trois méthodes : isoflurane, nicardipine, urapidil. — 91 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1991).

**RESUME :**

Le but de l'hypotension contrôlée dans la chirurgie de l'oreille moyenne est l'amélioration du confort chirurgical. Cette étude compare trois méthodes d'hypotension contrôlée.

L'isoflurane reste la méthode de référence.

L'urapidil est à oublier en raison des doses très variables et des phénomènes d'échappement.

La nicardipine semble une alternative intéressante, mais des études plus nombreuses sont nécessaires pour valider cette indication.

**MOTS CLES :**

- Hypotension contrôlée.
- Oreille moyenne.
- Isoflurane.
- Nicardipine.
- Urapidil.

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur FEISS  
Juges : Monsieur le Professeur GASTINNE  
Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur VANDROUX