

Université de Limoges  
Faculté de Médecine



Année 2003



Thèse n° 167/11

**Effet de l'adjonction d'une concentration cible de 75 ng/ml d'alfentanil sur la tolérance hémodynamique de l'induction par inhalation du sévoflurane chez l'hypertendu équilibré**

**THESE**

pour le

**Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2003

par

**Mademoiselle Nathalie ALIHONOU**  
Née le 1<sup>er</sup> janvier 1975 à Cotonou (BENIN)

**Examineurs de la thèse**

- Monsieur le Professeur P. Feiss ..... Président
- Madame le Professeur N. Nathan-Denizot ..... Juge
- Monsieur le Professeur P. Colombeau..... Juge
- Monsieur le Professeur C. Mabit ..... Juge
- Monsieur le Docteur D. Vandroux ..... Membre invité



Année 2003

Thèse n°

**Effet de l'adjonction d'une concentration cible de 75 ng/ml d'alfentanil sur la tolérance hémodynamique de l'induction par inhalation du sévoflurane chez l'hypertendu équilibré**

**THESE**

pour le

**Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2003

par

**Mademoiselle Nathalie ALIHONOU**

Née le 1<sup>er</sup> janvier 1975 à Cotonou (BENIN)

**Examineurs de la thèse**

Monsieur le Professeur P. Feiss ..... Président  
Madame le Professeur N. Nathan-Denizot ..... Juge  
Monsieur le Professeur P. Colombeau..... Juge  
Monsieur le Professeur C. Mabit ..... Juge  
Monsieur le Docteur D. Vandroux ..... Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :  
Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ETCYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE

MELLONI Boris  
MENIER Robert (C.S)  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
MOULIES Dominique  
NATHAN-DENIZOT Nathalie  
PARAF François  
PHILIPPE Henri-Jean (C.S)  
PILLEGAND Bernard (C.S)  
PIVA Claude (C.S)  
PREUX Pierre-Marie  
RIGAUD Michel (C.S)  
ROUSSEAU Jacques  
SALLE Jean-Yves  
SAUTEREAU Denis  
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
TREVES Richard (C.S)  
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)  
VALLAT Jean-Michel (C.S)  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
VERNENEGRE Alain  
VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
VIROT Patrice (C.S)  
WEINBRECK Pierre (C.S)

PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERALE DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

ROCHE Doriane

*A la mémoire de ma mère qui fut et restera à jamais  
mon modèle.*

A mon père,

*Médecin et chirurgien, plein d'humanité.*

*Tu m'as fait découvrir ma voie.*

*Tes connaissances et ta culture imposent le respect.*

*Ce travail est l'aboutissement de tout ce que tu m'as appris et donné.*

A Chantal,

*Tu as toujours assuré le plus difficile pour ne nous laisser que le meilleur.*

*A toi, Ludovic, Oriane et Nathan, qui ont embelli mon existence.*

*Crois en mon amour éternel.*

A Florence, Thierry, Marie-Armelle, Anne-Marie,

*Merci pour tout l'amour que vous m'avez toujours prodigué.*

A Patrick, Alain, Annie, Ghislaine, leurs conjoints et leurs enfants, ainsi que le reste de la famille,

*Recevez toute mon affection.*

A mes amis : Marie-Flo, Christine, Karima, Steeve,

*Merci d'être venu partager ce moment d'émotion.*

A Annie, Eric, et Cyril

*Avec toute mon affection.*

A Sylvie,

*L'anesthésie m'a permis de te connaître,  
Surtout ne change pas. Ton amitié m'est précieuse.*

A Anne-Laure et Louison,

*Quel bonheur de vous avoir connus.  
Merci pour tous ces moments agréables, pour les longues  
discussions, les fous rires partagés.  
Soyez assurés de mon amitié.  
J'espère que l'éloignement n'altèrera aucunement notre amitié.*

A Isabelle et Guillaume,

*Merci pour votre accueil si chaleureux et votre soutien.  
Avec toutes mes amitiés.*

A Jean-Christophe, Eric, Agnès, Isabelle, Daniel, Lionel, Mathieu, Karine,  
Grégory, Jean-philippe à mes autres co-internes...

*Soyez assurés de mon amitié.*

A Pierre FERRAT,

*Dès le départ, vous m'avez soutenu et aidé.*

*J'espère avoir un jour l'occasion de vous faire découvrir le Bénin.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance éternelle.*

A Madame le Docteur Nicole DARODES,

*La cardiologie m'a donné la chance de te rencontrer.*

*Merci pour toutes les heures passées à m'initier patiemment à l'échographie cardiaque.*

*Sois assurée de ma reconnaissance.*

Aux médecins anesthésistes,

*Pour la disponibilité, le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mon internat.*

*Soyez assurés de ma reconnaissance.*

A Monsieur CHEVALIER, Elias et Hubert,

*Les six mois passés avec vous ont été d'un intérêt réel et croissant.  
Pour la gentillesse de votre accueil,  
Soyez assurés de ma reconnaissance.*

Aux infirmiers, infirmières, aides-soignants du service d'anesthésie, du service de cardiologie du centre hospitalier de Brive.

*Un grand merci pour votre gentillesse.*

Aux secrétaires d'anesthésie, réanimation, cardiologie et Marie-Laure.

*Avec tous mes remerciements.*

A notre Président de thèse :

**Monsieur le Professeur P. FEISS**

Professeur des Universités d'Anesthésiologie et Réanimation  
Chirurgicale.  
Anesthésiologiste des Hôpitaux  
Chef de Service.

*Vous nous avez accueilli dans le service d'Anesthésie-  
Réanimation.*

*Vous avez guidé notre formation.*

*Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir accepté la  
présidence de notre jury de thèse.*

*Soyez assuré de notre profond respect.*

A notre Directeur de thèse :

**Madame le Professeur N. NATHAN-DENIZOT**

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale.  
Médecin des Hôpitaux.

*Nous vous sommes très reconnaissante pour le  
soutien que vous nous avez apporté pour  
l'élaboration de ce travail. Vous nous avez permis de  
le mener à bien, par votre présence et votre aide  
constante.*

*Soyez assurée de notre reconnaissance.*

A nos juges :

**Monsieur le Professeur P. COLOMBEAU**

Professeur des Universités d'Urologie

Chirurgien des Hôpitaux

*Vous nous avez chaleureusement accueilli lors de nos stages dans le service d'Urologie.*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, nous vous en remercions profondément.*

**A Monsieur le Professeur C. MABIT**

Professeur des Universités d'Orthopédie-Traumatologie

Chirurgien des Hôpitaux

*Nous avons apprécié la qualité de votre accueil ; de votre disponibilité.*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, soyez assuré de notre profond respect.*

**A Monsieur le Docteur D. VANDROUX**

*Pour avoir accepté de juger ce travail, pour ton soutien et ta disponibilité, je te remercie.*

*Sois assuré de toute ma reconnaissance et de toute mon amitié.*

## **P L A N**

### **INTRODUCTION**

#### **PREMIERE PARTIE :**

- I. La maladie hypertensive
- II. Physiopathologie de l'hypertension artérielle et conséquence pour l'anesthésie
- III. Anesthésie chez l'hypertendu
- IV. Induction par voie inhalatoire chez l'adulte

#### **DEUXIEME PARTIE : L'étude**

- I. Bases scientifiques
- II. But de l'étude
- III. Type d'étude
- IV. Matériel et méthodes
- V. Critères d'évaluation
- VI. Recueil des données et paramètres mesurés
- VII. Analyse statistique

#### **TROISIEME PARTIE : Les résultats**

- I. Caractéristique de la population
- II. Analyse descriptive et comparative

#### **QUATRIEME PARTIE : Discussion**

- I. Conditions d'intubation
- II. Altérations hémodynamiques
- III. Critiques méthodologiques
- IV. Effets secondaires

### **CONCLUSION**

# INTRODUCTION

---

L'hypertension artérielle est la pathologie la plus fréquente dont souffrent les patients adressés en milieu chirurgical. Chez ces patients, la stabilité tensionnelle per et post-opératoire est un objectif de l'anesthésie.

En effet, l'anesthésie chez l'hypertendu est une anesthésie à risques car peuvent survenir lors de l'induction des épisodes hypo ou hypertensifs majeurs, des troubles du rythme et une ischémie myocardique peropératoire à l'origine d'une morbidité postopératoire.

L'agent d'induction idéal chez l'hypertendu doit :

- ✓ Procurer une narcose adaptée.
- ✓ Ne pas modifier de façon importante les conditions de charge ventriculaire gauche.
- ✓ Limiter les élévations tensionnelles contemporaines de l'intubation trachéale et de l'incision cutanée [1].

L'induction par inhalation, qui avait été abandonnée au profit de l'anesthésie intraveineuse, bénéficie d'un regain d'intérêt depuis la mise sur le marché du sévoflurane.

Le sévoflurane est un agent halogéné de cinétique rapide, peu irritant pour les voies respiratoires, qui procure une stabilité hémodynamique chez les patients normotendus.

Le but de cette étude est d'évaluer si la stabilité hémodynamique, chez les patients hypertendus, lors d'une induction inhalatoire au sévoflurane était améliorée par l'adjonction d'une concentration constante d'alfentanil à  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$

# PREMIERE PARTIE

---

## **I – LA MALADIE HYPERTENSIVE**

### **I-1-Prévalence et risques liés à l'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle [HTA] est la pathologie cardiovasculaire la plus répandue.

La prévalence de l'HTA dans la population adulte est de 15 % et de 25 % après 80 ans. Trente pour cent seulement des hypertendus sont identifiés et correctement traités. Il existe une relation progressive, sans seuil clairement identifiable entre l'élévation de la pression artérielle [PA] et la survenue de maladies cardiovasculaires. Chez l'hypertendu non traité, le risque de complication est multiplié par deux, mais il dépend de la sévérité de l'HTA, de son ancienneté et de l'existence de facteurs de risques associés (annexe 1). Il faut noter que la pression artérielle systolique [PAS] est un meilleur facteur prédictif d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'insuffisance coronaire que la pression artérielle diastolique [PAD] dans les âges moyens. La normalisation de la PA par le traitement réduit le risque cardiovasculaire, mais celui-ci augmente à nouveau si la PAD est abaissée de façon excessive (< 65 mmHg) [2].

### **I-2 – Définition**

L'hypertension artérielle (HTA) peut se définir, selon l'Organisation Mondiale de la Santé et Le Joint National Committee (JNC) par une élévation de la PAS supérieure à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure à 90 mmHg à condition bien sûr de s'assurer de la permanence de cette hypertension artérielle par la répétition des mesures dans des conditions satisfaisantes.

Il existe trois grades en fonction du niveau de la pression artérielle.

- ✓ Grade I : PAS entre 140 et 159 mmHg et/ou PAD entre 90 et 99 mmHg
- ✓ Grade II : PAS entre 160 et 179 mmHg et/ou PAD entre 100 et 109 mmHg
- ✓ Grade III : PAS supérieure ou égale à 180 mmHg et/ou PAD supérieure ou égale à 110 mmHg [3] [4].

### **I-3 - Etiologie**

#### *Hypertension artérielle essentielle (95 % des cas)*

Elle est le résultat d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Il existe de très rares formes d'HTA qui sont liées à des mutations uniques mais dans la plupart des cas, l'HTA est un trait, génétique complexe, multifactoriel, sous la dépendance de nombreux gènes. Des facteurs environnementaux (régime alimentaire, apports sodés excessifs, stress psychologique, consommation excessive d'alcool) jouent également un rôle dans le développement de la maladie [4].

#### *Hypertension artérielle secondaire*

L'hypertension artérielle peut être due à des causes rénales (la néphropathie parenchymateuse, la sténose de l'artère rénale), à une endocrinopathie (phéochromocytome, maladie de Cushing, hyperthyroïdie), à une coarctation de l'aorte ou à un syndrome de l'apnée du sommeil. Dans de rares cas certaines pathologies telles que l'hypercalcémie, la dysautonomie familiale, l'acromégalie peuvent être à l'origine d'une hypertension artérielle. Exceptionnellement certains médicaments (caféine, ciclosporine, anti-

inflammatoires non stéroïdiens, contraceptifs oraux, corticoïdes) peuvent induire une hypertension artérielle.

#### **I-4-Formes manométriques**

La mesure de la tension artérielle par un sphygmomanomètre à mercure est la plus fiable des méthodes habituelles même si la mesure invasive par cathéter artériel reste la méthode de référence.

Hypertension	Systolique (mmHg)	Diastolique (mmHg)
Stade 1(légère)	140-159	90-99
Stade2 (modérée)	160-179	100-109
Stade 3 (sévère)	180-209	110-119
Stade 4 (très sévère)	≥210	≥ 120

*Classification manométrique de l'hypertension artérielle selon les recommandations du Joint National Committee V (1993).*

#### **I-5 - Prise en charge de l'hypertension artérielle**

L'objectif thérapeutique est la normalisation de la PA (<140/90 mmHg) chez l'adulte jeune et une PAS ≤ 160 mmHg chez le sujet âgé. Chez les patients à risque faible ou modéré (annexe 1), des mesures diététiques (réduction des apports sodés (<5 g.j<sup>-1</sup>), du surpoids et de la consommation d'alcool) et le traitement des facteurs de risque sont proposés. Si ces mesures sont insuffisantes ou d'emblée pour les patients à risque élevé (annexe I), un traitement anti-hypertenseur est débuté. Les six familles médicamenteuses {diurétiques thiazidiques, β-bloquants, antihypertenseur central, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et

antagonistes des récepteurs AT-1 à l'angiotensine (anti- AT1)} ont une efficacité comparable et permettent de contrôler 50 % des HTA de grade I ou II en monothérapie. Certains produits ont cependant des indications préférentielles [annexe II] [2].

## **II – PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET CONSEQUENCES POUR L'ANESTHESIE**

La grande majorité des HTA est caractérisée au plan hémodynamique par une élévation pathologique du tonus des muscles lisses artériels et artériolaires, qui augmente les résistances du système vasculaire résistif et par une diminution de la capacitance veineuse.

L'élévation absolue ou relative des résistances vasculaires systémiques, caractéristique de la maladie hypertensive, reflète une augmentation homogène des résistances vasculaire de tous les organes. Parallèlement à ces anomalies des vaisseaux périphériques, l'augmentation du tonus dans le système veineux capacitif redistribue le sang vers le territoire cardio-pulmonaire et majore la pression transmurale de distension ventriculaire gauche. Il résulte de cette élévation de précharge ventriculaire gauche un accroissement du volume d'éjection systolique fréquemment observé au premier stade de l'hypertension artérielle.

Dans l'absolu, les valeurs calculées des résistances vasculaires systémiques sont normales ; en fait les valeurs sont inadaptées puisqu'elles aboutissent à une élévation pathologique de la pression artérielle.

Secondairement, une hypovolémie apparaît et le débit cardiaque se normalise alors que le tonus veineux reste augmenté. Ainsi, dans la majorité des

HTA essentielles, et ce d'autant plus qu'elles sont anciennes, le débit cardiaque n'est pas augmenté et les résistances périphériques totales sont élevées.

Du fait d'une élévation prolongée des résistances vasculaires systémiques, apparaissent des modifications structurales cardiaques et vasculaires. Elles sont caractérisées par une augmentation de la masse musculaire cardiaque, mécanisme d'adaptation à la surcharge mécanique ventriculaire et surtout par une hypertrophie des muscles lisses artériolaires.

Parallèlement, l'élévation du tonus dans les systèmes résistif et capacitif diminue la volémie. Ce n'est que plus tardivement et quand les réserves du débit cardiaque sont limitées, et surtout si l'HTA a altéré la fonction rénale, qu'apparaît une rétention hydrosodée [1].

## **II-1 – Remodelage de la paroi artérielle (média)**

Le contenu en collagène et en élastine de la média est augmenté dans l'HTA entraînant ainsi une hypertrophie de la paroi artérielle. Ces cellules musculaires lisses vasculaires jouent un rôle important car elles sont le lieu de synthèse de la motrice extracellulaire et la cible et le lieu de synthèse de plusieurs facteurs impliqués dans la régulation du tonus artériel et dans la croissance cellulaire. Cette hypertrophie est en partie un processus adaptatif qui réduit la contrainte sur la paroi artérielle (loi de Laplace).

L'hypertrophie de la média participe à l'élévation chronique des résistances vasculaires et à l'élévation de la pression artérielle moyenne en augmentant le rapport paroi/lumière des artéioles. Elle joue un rôle important dans la genèse des complications cardio-vasculaires et la régression de l'hypertrophie pourrait être un objectif important.

## **II-2 – Dysfonction endothéliale**

La fonction endothéliale est altérée par l'élévation chronique de la pression artérielle. On observe une modification du contrôle de la vasomotricité par le monoxyde d'azote [NO], l'endothéline [ET-1] et les prostaglandines. La biodisponibilité du monoxyde d'azote est diminuée à la fois par une réduction de sa synthèse et accélération de sa dégradation par la voie des anions superoxydés (rôle de la cyclo-oxgénase et de l'angiotensine II). Ceci perturbe la vasodilatation NO-dépendante et participe au remodelage de la paroi artérielle, en favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, l'expression des molécules d'adhésion endothéliale et l'agrégation plaquettaire. La production d'ET-1 est également altérée dans certaines formes d'HTA, notamment celles sensibles au sel.

D'autre part, la production par l'endothélium d'un activateur de la fibrinolyse, l'activateur tissulaire du plasminogène [tPA] est diminuée en raison de l'élévation de la pression intraluminale. Cette dysfonction endothéliale pourrait être aussi un facteur de thromboses péri-opératoires, d'autant qu'une augmentation de la synthèse de l'inhibiteur du tPA a été montrée après anesthésie générale chez certains patients ; elle joue aussi un rôle majeur dans les lésions des organes notamment au niveau cérébral observées dans les urgences hypertensive et dans la pré-éclampsie [5].

## **II-3 – Altération des systèmes de régulation**

### **II-3-1 – Autorégulation viscérale**

Les débits coronaires et cérébraux sont autorégulés, ce qui signifie qu'ils restent adaptés aux besoins métaboliques lorsque la pression artérielle

moyenne [PAM] varie (schématiquement entre 70 et 150 mmHg). Chez le sujet hypertendu chronique, la courbe d'autorégulation est décalée vers la droite. Le mécanisme de ce dérèglement est imparfaitement connu et peut être lié à une adaptation du tonus myogénique des vaisseaux, à l'hypertrophie des cellules musculaires lisses vasculaires. Le seuil supérieur d'autorégulation est plus élevé (pouvant atteindre 200 mmHg de PAM), ce qui explique que les hypertendus sont relativement bien protégés contre les accès hypertensifs de courte durée.

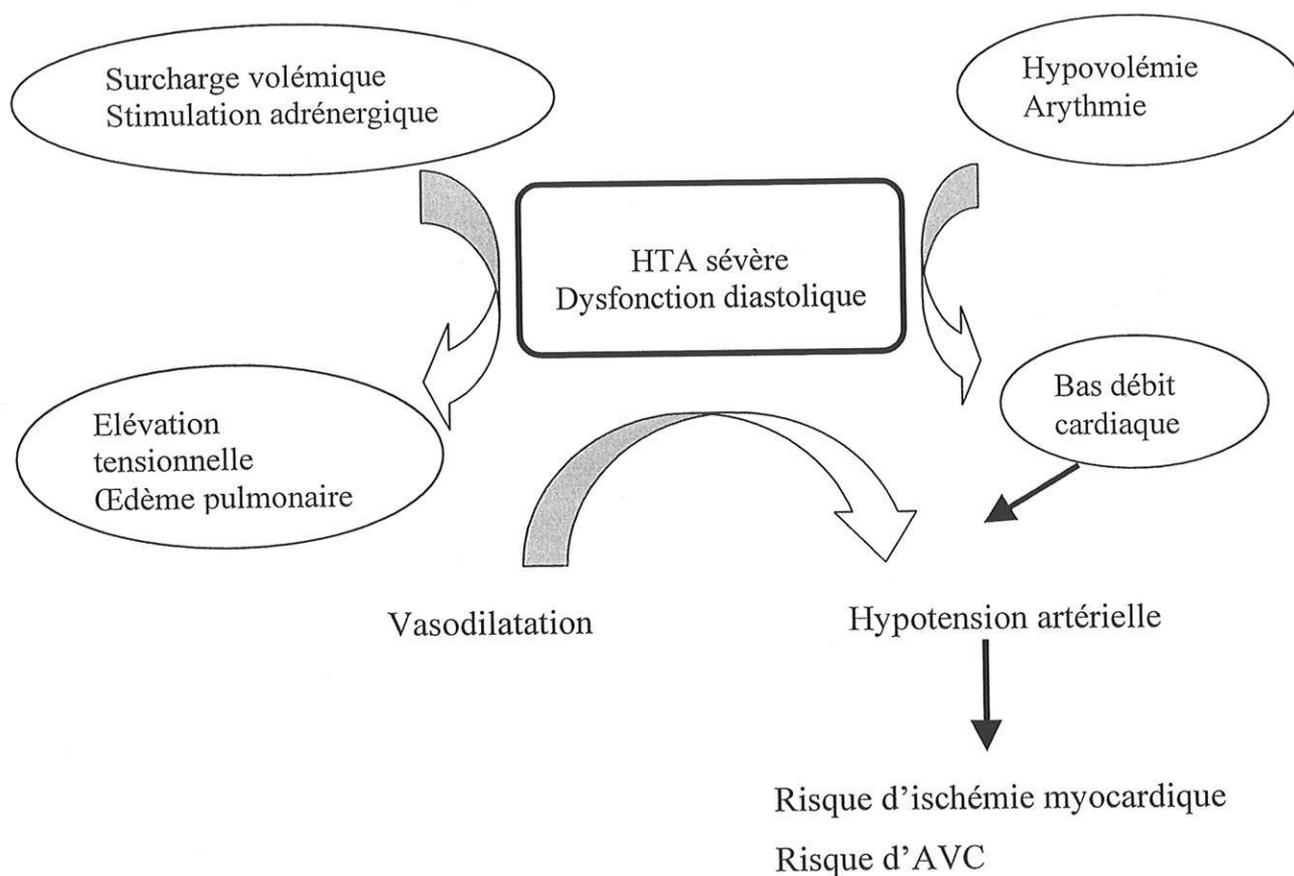
En revanche le seuil inférieur étant également plus élevé, le débit cérébral diminue pour une baisse de pression artérielle, habituellement sans conséquence chez le sujet sain. En période péri-opératoire, le risque pour ces organes sera donc plus lié à un épisode d'hypotension artérielle qu'à un accès hypertensif.

### II-3-2 – Système nerveux sympathique

La fonction baroréflexe dont le rôle est de limiter les variations de pression artérielle est altérée précocement dans l'HTA. La pression artérielle de référence est plus élevée et la sensibilité du baroréflexe est diminuée, ce qui se traduit par les plus faibles mesures correctrices lors des élévations ou des baisses de pression artérielle.

Le tonus adrénérgerique est normal dans l'hypertension artérielle constituée. Un phénomène d'autorégulation pourrait conduire progressivement à une altération de la réponse à la stimulation  $\alpha$ -adrénérgerique et expliquerait en partie le niveau élevé des résistances vasculaires sans augmentation du tonus adrénérgerique.

La réponse vasculaire à la stimulation adrénergique est exacerbée chez l'hypertendu et les variations de pression artérielle préopératoire sont plus amples et plus brutales. Les facteurs augmentant le tonus sympathique entraînent des élévations de pression artérielle plus marquée que chez le sujet normotendu et les mécanismes de lutte contre l'hypotension sont également altérés.

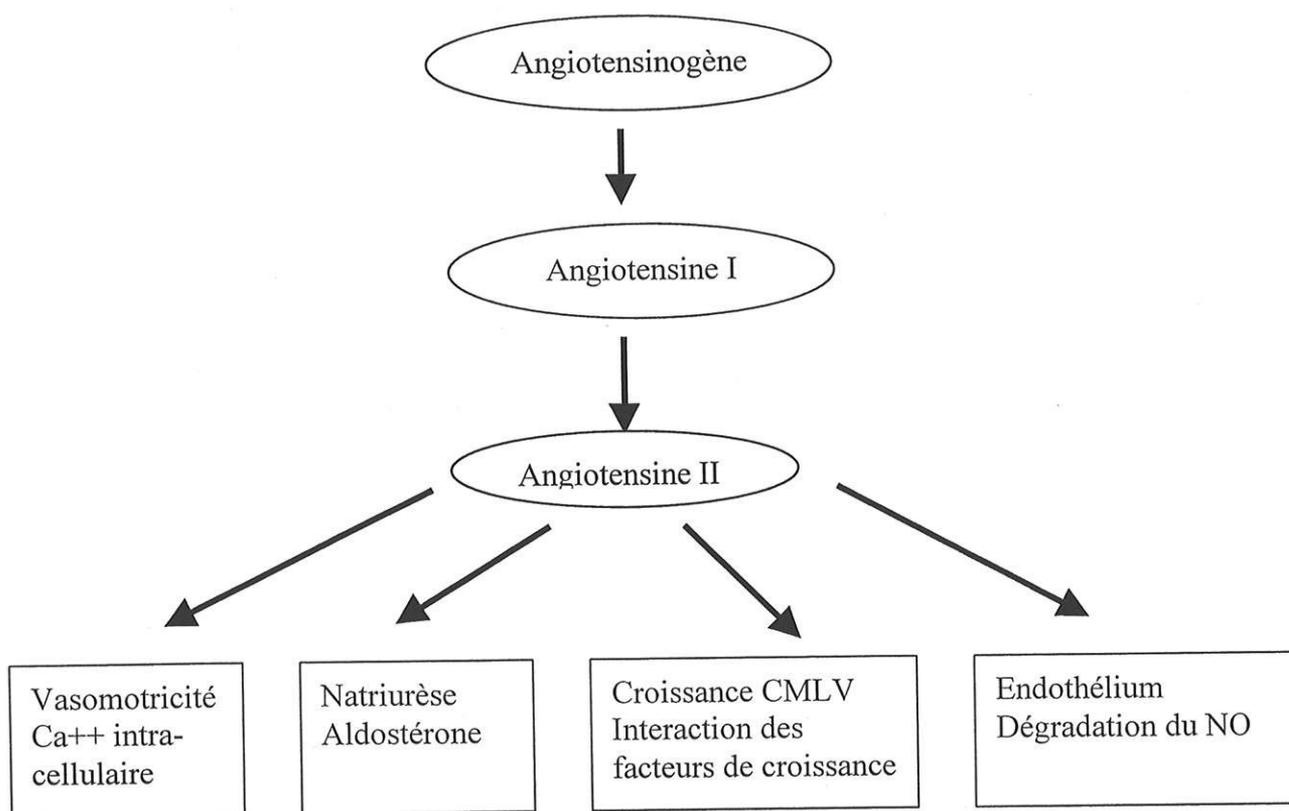


*Retentissement hémodynamique des événements circulatoires péri opératoires  
les plus fréquents*

### II-3-3 – Système rénine-angiotensine

L'angiotensine II, peptide actif du système rénine angiotensine [SRA], participe à la régulation de la vasomotricité et de l'équilibre hydrosodé et favorise, à long terme, l'hypertrophie des parois artérielles et ventriculaires

gauches. La production de l'angiotensine II est normale voire abaissée dans l'HTA essentielle, le rôle du SRA s'explique par une action favorisante sur la dysfonction endothéliale et une réponse exacerbée des cellules musculaires lisses vasculaires [CMLV], à l'angiotensine II et à d'autres facteurs de croissance, ce qui favorise l'hypertrophie.



*Métabolisme et rôle physiologique de l'angiotensine II sur la paroi artérielle, le myocarde et l'équilibre hydrosodé*

Le rôle du SRA dans l'HTA conduit au développement des IEC qui inhibent la synthèse d'angiotensine II et plus récemment des antagonistes AT-1 qui inhibent directement l'effet de l'angiotensine II.

Par ailleurs, il a été montré récemment que certains agents anesthésiques pouvaient diminuer la réponse vasculaire à l'angiotensine II et cela

de manière différente de l'HTA, ce qui pourrait participer à la plus grande instabilité tensionnelle observée chez les hypertendus [6].

#### **II-4 – Dysfonction diastolique et hypertrophie ventriculaire gauche**

L'hypertrophie ventriculaire gauche [HVG] entraîne une altération très précoce de la fonction diastolique et un remodelage du ventricule gauche, associant hypertrophie des cardiomyocytes et augmentation du contenu en collagène de la paroi ventriculaire. Comme au niveau des artères, l'hypertrophie ventriculaire gauche est un phénomène adaptatif qui permet de réduire la tension pariétale et de maintenir la fonction systolique du ventricule gauche mais elle s'accompagne d'une altération précoce de la relaxation et de la compliance.

Le ralentissement de la relaxation réduit le remplissage rapide précoce et augmente la contribution de la contraction auriculaire à générer le débit cardiaque. La dysfonction diastolique se traduit par des signes d'insuffisance cardiaque congestive traduisant l'incapacité du cœur à assurer un débit suffisant (limitation à l'effort) soit sa capacité à le faire uniquement avec une pression de remplissage élevée, notamment lors des accès hypertensifs (œdème pulmonaire).

En période péri-opératoire, la dysfonction systolique se manifeste par une moindre adaptation aux variations de volémie : l'hypovolémie induit une baisse plus marquée du débit cardiaque et une surcharge volémique (ou une élévation de la PA) entraîne plus facilement un œdème pulmonaire. Les variations de rythme sont également mal tolérées avec une baisse du débit cardiaque en cas de bradycardie ou de perte de la systole auriculaire et un risque accru d'ischémie myocardique lors d'une tachycardie [5].

### **III – ANESTHESIE CHEZ L'HYPERTENDU**

Les modifications tensionnelles per et post-opératoires qui menacent les opérés hypertendus résultent des effets des agents d'anesthésie, des réponses neuro-endocriniennes à la narcose et des stimuli nociceptifs per et post-opératoires sur l'inotropisme, la distensibilité et les conditions de charges ventriculaires gauches.

Chez l'hypertendu, il existe des modifications souvent importantes aussi bien l'élévation que les chutes de la pression artérielle. Ces événements hémodynamiques, dont les effets délétères sont bien établis, rendent compte du risque cardio-vasculaire particulier que courent les opérés souffrant d'une hypertension artérielle chronique [1].

#### **III-1- Prise en charge préopératoire**

Les divergences rapportées dans la littérature sur la relation entre HTA et risque péri opératoire rendent difficile l'élaboration de recommandations d'évaluation préopératoire.

##### **III-1-1- Contrôle de l'hypertension artérielle**

Une HTA non équilibrée est fréquente dans la période préopératoire, que cette dernière n'ait pas été identifiée ou que l'objectif de normalisation de la PA n'ait pas été atteint. La question se pose alors de mettre en route ou de renforcer un traitement avant la chirurgie, le principal bénéfice à attendre étant une réduction des variations hémodynamiques peropératoires. Certains auteurs recommandent de débiter un traitement avant l'intervention,

notamment par un  $\beta$ -bloquant, et, habituellement, la mise en route du traitement ne retarde pas l'intervention programmée.

### III-1-2- Recherche des risques de complications péri opératoires

L'HTA est un facteur de risque d'athérome bien documenté, ce qui a conduit à l'intégrer dans la stratification du risque cardiovasculaire, proposée par l'*American college of Cardiology/American Heart Association* et largement diffusée depuis sa publication en 1996 [7]. Cette évaluation, qui se propose d'identifier les patients à risque de complications, repose sur l'analyse à travers un algorithme décisionnel de trois paramètres des antécédents du patient, sa capacité à réaliser des efforts physiques, et le type de chirurgie.

### III-I-3- Evaluation de la fonction ventriculaire gauche

La recherche d'une HVG symptomatique est utile à la conduite de l'anesthésie puisque l'existence d'une dysfonction diastolique diminue la tolérance hémodynamique face à des variations de volémie ou de fréquence cardiaque. Le diagnostic est avant tout clinique, reposant sur la recherche d'une mauvaise tolérance à l'effort. On peut également s'aider de l'électrocardiogramme [ECG], qui peut montrer des signes d'HVG électrique. L'analyse par échographie Doppler de la morphologie de la paroi ventriculaire et des flux de remplissage ventriculaire permet de caractériser de manière assez fiable et non invasive la fonction diastolique. Cependant, la réalisation de cet examen est inutile de manière systématique chez l'hypertendu et doit être réservée aux patients ayant une symptomatologie clinique d'insuffisance cardiaque ou une dyspnée, dont l'origine n'est pas connue [5].

### III-2 – Risque opératoire en fonction de l'importance de l'hypertension artérielle

La prévalence de l'HTA est d'environ 15 % en chirurgie générale et atteint près de 50 % en chirurgie vasculaire. Dès 1971, il avait été montré que les évènements hémodynamiques étaient plus fréquents chez les hypertendus. L'HTA qu'elle soit traitée ou non, augmente la probabilité d'accès hypertensif péri opératoire, mais ne modifie pas le nombre d'épisodes d'hypotension artérielle nécessitant un traitement [8]. Plus récemment, dans une série de plus de 17000 patients opérés en chirurgie générale, il a été montré qu'un antécédent d'HTA augmentait le risque d'hypertension ou de variations marquées de la fréquence cardiaque péri opératoire [9]. D'autre part l'incidence de l'ischémie myocardique silencieuse préopératoire est plus élevée lorsque la PA à l'admission est supérieure à 170/100 mmHg et l'existence d'une HTA labile au moment de l'hospitalisation augmente le risque d'ischémie myocardique peropératoire [10, 11, 12].

L'HTA n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant de complications graves ou de mortalité. Dans le travail de Goldman et Caldera portant sur un petit collectif de patients, l'HTA, qu'elle soit ou non traitée, n'est pas un facteur de risque d'arythmie, d'infarctus du myocarde [IDM], d'insuffisance cardiaque ou rénale postopératoire [8]. Une étude portant sur plus de 6 300 patients de chirurgie générale révèle que l'HTA n'était pas liée à la mortalité ou la morbidité péri opératoire [13].

L'HTA peut être un facteur aggravant en cas de cardiopathie associée. Chez les patients coronariens connus ou présentant au moins deux facteurs de risque d'athérome, il a été montré que l'HTA était un facteur de risque indépendant de surmortalité péri opératoire (odds ratio : 3,8 ; IC à 95% :

1,1-13) , de même qu'une insuffisance rénale modérée et un mauvais état fonctionnel [14].

### III-2-1 – Hypertension artérielle non contrôlée

Chez les patients dont la tension artérielle n'est pas contrôlée, en particulier ceux dont la PAD est supérieure à 110 mmHg, les modifications hémodynamiques per et post-opératoires sont particulièrement importantes et en partie imprévisibles.

L'induction entraîne fréquemment une baisse brutale et majeure de la pression artérielle. En effet, les modifications physiopathologiques caractéristiques de l'hypertension artérielle, qui favorisent la survenue d'un collapsus à l'induction, sont particulièrement marquées chez les patients dont l'hypertension artérielle n'est pas équilibrée. L'hypertrophie ventriculaire qui diminue la compliance ventriculaire gauche, l'hypovolémie très nette chez les opérés, limitent considérablement le remplissage diastolique ventriculaire gauche indispensable au maintien d'une pression artérielle face à la chute des résistances vasculaire systémiques.

Par contre, les stimulations nociceptives per-opératoire, l'intubation et les contraintes hémodynamiques de la période de réchauffement sont susceptibles d'entraîner des élévations considérables de la pression artérielle. L'instabilité hémodynamique péri opératoire très marquée des hypertendus non contrôlés explique le risque opératoire plus élevé de ces patients. Il apparaît donc fondamental, en dehors des urgences chirurgicales de n'envisager une intervention chez l'hypertendu que si la pression artérielle a été stabilisée avant l'anesthésie par un traitement médical adapté. La stabilité hémodynamique peropératoire sera d'autant meilleure que la pression artérielle aura été contrôlée depuis plus longtemps par un traitement médical adapté.

### III-2-2 – Hypertension artérielle contrôlée

Les opérés dont l'hypertension artérielle est correctement équilibrée par un traitement médical adapté posent peu de problème pour peu que le traitement hypertenseur ait été poursuivi jusqu'au matin de l'intervention. L'analyse de différentes études consacrées au risque opératoire chez l'hypertendu révèle en fait que, si la fréquence de survenue des complications per- et postopératoires est identique chez les sujets normaux et les sujets hypertendus correctement équilibrés avant l'intervention, il n'en est pas de même pour les patients ayant une pathologie viscérale associée à la maladie hypertensive (essentiellement l'insuffisance coronaire) ou bénéficiant de certaines interventions chirurgicales à risque.

### III-3- Risque opératoire en fonction du type de chirurgie

La nature de l'intervention joue un rôle dans l'incidence des complications péri opératoires qui menacent l'hypertendu. Les interventions comportant un risque hémorragique et/ou entraînant des déperditions liquidiennes importantes exposent plus particulièrement l'hypertendu à la survenue de complications hémodynamiques, tout au long de la période opératoire. Les interventions de chirurgie vasculaire imposant un clampage de l'aorte ou un geste sur la carotide impliquent un risque plus important, en raison du terrain particulier de l'opéré vasculaire, du retentissement myocardique du clampage aortique ou des modifications tensionnelles spécifiques de la chirurgie carotidienne.

Dans le cas d'endariection carotidienne, les effets délétères spécifiques des accès hypertensifs ont été largement établis ; ils favorisent la formation d'hématomes au niveau de la suture vasculaire et, s'ils ne provoquent

que rarement des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, ils sont fréquemment à l'origine d'œdème cérébral.

### **III-4 – Risque opératoire en fonction de la pathologie viscérale associée**

#### **III-4-1 – Insuffisance coronaire**

La survenue per ou post-opératoire d'élévation notable de la pression artérielle augmente la fréquence de survenue des épisodes d'ischémie myocardique, des troubles du rythme, des insuffisances ventriculaires gauches congestives et des nécroses myocardiques post-opératoires. Il est donc fondamental d'assurer la prévention et le traitement rapide des élévations de la pression artérielle chez le coronarien, quelle que soit l'intervention réalisée.

Chez la très grande majorité des patients hypertendus adressés pour des interventions de chirurgie vasculaire, la présence de sténoses coronaires a pu être mise en évidence par coronarographie ou par scintigraphie myocardique au thallium. Dans le cadre du bilan préopératoire de patients hypertendus devant bénéficier d'interventions de chirurgie générale majeure, la scintigraphie myocardique au thallium 201 potentialisée par le dipyridamole paraît être un examen non invasif particulièrement adapté pour apprécier l'étendue et le retentissement fonctionnel de la maladie coronaire.

#### **III-4-2 – Altération de la fonction ventriculaire gauche**

L'hypertrophie ventriculaire gauche est un mécanisme d'adaptation à la surcharge mécanique provoquée par l'HTA. Cependant, une fois développée,

elle devient un facteur pronostique péjoratif en raison de son rôle néfaste sur la relaxation ventriculaire gauche et sur la perfusion myocardique .

La recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche symptomatique est utile à la conduite de l'anesthésie puisque l'existence d'une dysfonction diastolique diminue la tolérance hémodynamique face à des variations de volémie ou de fréquence cardiaque. Si la maladie hypertensive a altéré la fonction ventriculaire, le risque de survenue d'une insuffisance ventriculaire est majoré, surtout durant la phase de réveil. La simple augmentation de l'amplitude des complexes QRS sur l'électrocardiogramme doit être prise en compte, car l'existence de ce signe majore ce risque. L'échographie, si possible, couplée au doppler, permet de détecter précocement et d'évaluer la gravité d'une HVG chez l'hypertendu. Ces méthodes permettent par la mesure de la fraction de raccourcissement une évaluation de la fonction ventriculaire gauche [1].

### **III-5 – Interaction entre le traitement anti-hypertenseur et les agents de l'anesthésie générale**

#### **III-5-1 – Bêtabloquants**

La poursuite du traitement bêtabloquant jusqu'à l'intervention, loin d'être délétère pour l'équilibre hémodynamique de l'opéré, diminuerait la fréquence de survenue des accélérations de la fréquence cardiaque, des élévations de la pression artérielle, et la pression capillaire pulmonaire et des épisodes d'ischémie myocardique contemporains des stimuli noceptifs de l'intubation et de la chirurgie. Ces effets bénéfiques dépendent du taux plasmatique des bêtabloquants [1].

L'incidence et la gravité des épisodes d'hypotension après une induction anesthésique sont plus faibles chez les patients sous bêtabloquants que chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Par contre, il existe un certain nombre d'interférences possibles :

- ✓ Atténuation de la symptomatologie (tachycardie précoce) et l'intensité des réponses réflexes à l'hypovolémie, l'hypoxémie et l'hypercapnie.
- ✓ Majoration de façon additive des effets dépresseurs myocardiques de l'enflurane, de l'halothane, de la bupivacaïne.
- ✓ Exposition à des bradycardies plus marquées avec les morphiniques à fortes doses ou à la néostigmine.
- ✓ Diminution de la clairance plasmatique de certains agents comme la bupivacaïne [5].

### III-5-2 – Inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques du groupe de la dihydropyridine (nifédipine, nicardipine) occupent une place de plus en plus grande dans le traitement de l'hypertension artérielle. Leur effet anti-hypertenseur dépend essentiellement de la diminution de la post-charge ventriculaire gauche, suite à l'inhibition de l'entrée des ions calciques au niveau des cellules musculaires lisses artériolaires. Ils ne modifient pas le tonus dans le système vasculaire capacitif et le retour veineux est maintenu. In vivo, leur effet inotrope négatif est faible. Ils stimulent le baroréflexe et en interférant avec les récepteurs alpha-2 présynaptiques, tendent à augmenter la libération de la noradrénaline au niveau du sympathique périphérique. Chez des sujets dont la pression artérielle est élevée avec augmentation des résistances vasculaires périphériques, ils diminuent la pression artérielle sans risque de collapsus. Cette propriété permet leur administration chez des patients à pression artérielle normale avant une intervention [1]. La tolérance péri opératoire des inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines est bonne, avec un effet additif modéré de la baisse

de la pression artérielle et sur la dépression des fonctions cardiaques per-opératoires.

Ces médicaments poursuivis jusqu'à la prémédication permettent de garder une PA bien contrôlée, mais sont inefficaces pour éviter les poussées hypertensives liées aux élévations du tonus adrénergiques [5].

### III-5-3 – Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ces médicaments inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, cette dernière substance étant fortement vasoconstrictive. Ils se comportent comme des vasodilatateurs des systèmes artériolaires et veinulaires. La baisse des résistances vasculaires périphériques ne s'accompagne pas de tachycardie réflexe. Le débit cardiaque est légèrement augmenté par augmentation du volume d'éjection systolique [1]. Sous anesthésie, la contribution du SRA au maintien de la pression artérielle est importante et pourrait être altérée par certains agents anesthésiques. Le blocage de l'action de l'angiotensine II par les IEC ou les antagonistes AT-1 peut donc conduire à la survenue d'hypotension parfois sévère et réagissant mal aux cathécholamines en cas d'hypovolémie ou sous anesthésie générale. D'autre part, contrairement aux bêtabloquants, il n'y a pas de bénéfice en terme de stabilité hémodynamique au maintien du blocage du SRA et l'interruption d'un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagoniste AT-1 ne s'accompagne pas de rebond de l'HTA. Il est donc recommandé d'interrompre le traitement avant l'intervention (dernière prise la veille de l'intervention pour les agents d'action intermédiaire, 48 heures avant pour ceux ayant une action longue) [5].

Chez les hypertendus traités au long cours par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, il a été démontré que le maintien du traitement jusqu'au

matin de l'intervention pouvait augmenter la probabilité de survenue d'une hypotension lors de l'induction [15].

#### III-5-4 – Diurétiques

L'existence fréquente d'une hypovolémie absolue ou relative joue un rôle dans l'étiopathogénie des chutes tensionnelles observées à l'induction chez l'hypertendu ; c'est pourquoi il ne paraît pas utile de poursuivre le traitement diurétique dans les 48 heures précédant une intervention chirurgicale chez l'hypertendu. Si l'interruption du traitement contribue à élever la pression artérielle pendant cette période, on pourra administrer un inhibiteur calcique hypotenseur en toute sécurité [1].

#### III-5-5 – Les antihypertenseurs centraux

##### ✓ Clonidine

Son effet antihypertenseur découle de son action agoniste au niveau des récepteurs apha-adrénergiques présynaptiques du tronc cérébral, ce qui entraîne une diminution des influx sympathiques périphériques et une réduction de la libération de noradrénaline. La dépression du baroréflexe explique l'absence de tachycardie ou bradycardie parallèle à la baisse de la pression artérielle. Le débit cardiaque est diminué et les résistances artérielles systémiques sont peu modifiées.

Chez les patients traités au long cours par la clonidine, il est fondamental de poursuivre son administration orale jusqu'à la prémédication pour éviter le rebond hypertensif fréquemment observé à l'arrêt du traitement (1). La sympatholyse centrale induite par la clonidine atténue les réponses hémodynamiques aux stimulations nociceptives et réduit dans certaines

circonstances l'incidence de l'ischémie myocardique [5]. Ainsi l'administration de la clonidine diminue les besoins en fentanyl pendant la chirurgie, et limite les élévations tensionnelles peropératoires [16]

✓ Alpha-méthyl dopa

Cet antihypertenseur réduit par une action centrale le tonus du système sympathique périphérique. Il a une toxicité hépatique propre, devant faire éviter l'association à des agents hépatotoxiques [5]. Ce médicament réduit de 40 % la MAC des anesthésiques volatils halogénés [17].

### **III-6 – Risque opératoire en fonction de l'agent utilisé**

L'adaptation de la technique d'anesthésie aux anomalies vasculaires, à la dysfonction diastolique et au traitement anti-hypertenseur du patient semble plus importante que le type d'anesthésie lui-même.

Le monitoring per-opératoire doit tenir compte des pathologies associées mais la plus grande variabilité péri-opératoire de la pression artérielle peut justifier l'utilisation plus large d'un monitoring invasif de la pression artérielle notamment lorsque le retentissement hémodynamique prévisible de la chirurgie est important. Une séquence d'induction anesthésique habituelle avec le thiopental expose habituellement à une élévation de la pression artérielle au moment de l'intubation trachéale.

Les benzodiazépines permettent de limiter dans une certaine mesure ce phénomène mais elles entraînent fréquemment une hypotension après l'induction.

L'étomidate qui présente l'avantage d'avoir peu d'effets hémodynamiques et de ne pas modifier la fonction baroréflexe expose en revanche à la survenue d'une hypertension très marquée par insuffisance d'effet hypnotique.

L'administration de morphiniques permet d'atténuer la réponse à l'induction (sans la faire disparaître), à la condition qu'elle soit faite à une posologie suffisante, et suffisamment tôt pour être au pic de son action au moment de l'intubation. Après l'induction, la gestion hémodynamique est en général plus simple : l'effet vasodilatateur propre et la dépression concentration dépendante de la fonction baroréflexe associée à la courte durée d'action des agents anesthésiques par voie inhalatoire ou intraveineuse permet d'ajuster facilement le niveau d'anesthésie à la stimulation chirurgicale [5].

### **III-7 -Gestion du risque opératoire**

#### **III-7-1-Hypotension artérielle péri-opératoire**

La prévention d'une hypotension artérielle est un objectif important de l'anesthésie et repose sur des concepts bien établis : surveillance rapprochée de la pression artérielle, maintien d'une normovolémie, titration de l'anesthésie et utilisation prudente des anti-hypertenseurs administrés par voie parentérale dont l'action est souvent trop prolongée pour le contrôle d'un simple accès hypertensif. Le niveau de la pression artérielle qui nécessite une mesure correctrice est variable selon les auteurs mais schématiquement correspond à des baisses de pression artérielle de plus de 20 à 30 % des valeurs habituelles.

Le moyen le plus rapide de rétablir un niveau de pression artérielle acceptable consiste à administrer de façon titrée un vasopresseur qui permet

d'attendre le traitement de la cause (hypovolémie, anesthésie trop profonde). Chez l'hypertendu, l'efficacité de l'administration intraveineuse d'éphédrine, pour le traitement de l'hypotension contemporaine de l'induction anesthésique, a été rapportée mais sa tolérance n'a pas été évaluée. En cas de coronaropathie associée, la phényléphrine est efficace pour le contrôle de l'hypotension, mais à la différence de la noradrénaline, elle entraîne une altération transitoire des fonctions systolique et diastolique ventriculaires [18]. En cas de dysfonction diastolique sévère, la correction d'une hypovolémie devra se faire par paliers et avec des réévaluations successives, pour éviter la survenue d'un œdème pulmonaire [5].

### III-7-2 – Élévation tensionnelle péri-opératoire

Elle est due à une augmentation du tonus adrénergique en réponse aux stimulations nociceptives. Elle entraîne une vasoconstriction artériolaire (élévation des résistances vasculaires) et veineuse (redistribution sanguine vers le cœur).

L'élévation de la pression artérielle peut également survenir lors de certains gestes chirurgicaux comme le clampage aortique (élévation des résistances vasculaires), le clampage carotidien (activation de l'arc baroréflexe à point de départ carotidien), ou du pédicule hépatique (activation sympathique), la coeliochirurgie (activation de la sécrétion de vasopressine) ou la pose prolongée d'un garrot orthopédique. Dans la période de réveil, les stimulations nociceptives, le retour à la conscience, l'hypercapnie, l'hypoxémie, la mise en jeu de mécanismes de lutte contre l'hypothermie, la présence d'un globe vésical, ou une hypervolémie (levée de la vasoplégie induite par l'anesthésie ou excès d'expansion volémique) peuvent participer à l'élévation de la PA.

Cette élévation de la pression artérielle est plus marquée chez l'hypertendu en raison de la plus grande sensibilité artériolaire aux catécholamines, de l'altération de la fonction baroréflexe qui exerce moins de mesures correctrices sur le système vasculaire.

Les chiffres à partir desquels une élévation de la pression artérielle doit être traitée restent controversés, il paraît légitime de ne pas laisser la pression artérielle au-dessus de 180/110 mmHg pendant une période prolongée.

En per-opératoire, l'approfondissement de l'analgésie et/ou du niveau d'anesthésie permet de contrôler la plupart des élévations de pression artérielle et le recours à l'injection d'un vasodilatateur est finalement assez rare. Les médicaments logiques en première intention sont des vasodilatateurs artériolaires exclusifs ou prédominant (nicardipine, uradipil, labétalol, trinitrine). L'efficacité et la bonne maniabilité de la nicardipine injectable ont été largement démontrées, mais elle peut induire une tachycardie réflexe et un phénomène de vol, en cas de sténoses coronaires [19].

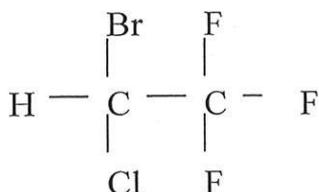
L'uradipil est un antihypertenseur administrable par voie parentérale, dont l'action centrale, par la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>, et périphérique, par le blocage des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques. Il présente l'avantage de peu ou pas modifier la fréquence cardiaque, mais sa durée d'action est assez prolongée [20]. Le diltiazem, n'entraîne pas de tachycardie, mais ses contre indications doivent être respectées. Chez le coronarien ou en cas d'ischémie myocardique associée, le labétalol ( $\alpha$  et  $\beta$ -bloquant) ou l'esmolol ( $\beta$ -bloquant cardiosélectif d'action courte) sont indiqués, à condition de respecter leurs contre-indications. Les dérivés nitrés injectables, dont l'action vasodilatatrice veineuse est supérieure à celle exercée sur les artérioles, exposent à un risque d'hypotension profonde postopératoire. Ils ne doivent être utilisés que si la volémie est normale. Leur indication

préférentielle, en association aux diurétiques, est la survenue d'un œdème aigu pulmonaire [OAP] au cours d'un accès hypertensif [5].

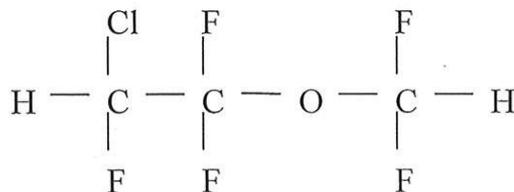
#### IV – INDUCTION PAR VOIE INHALATOIRE CHEZ L'ADULTE

##### IV-1 – Généralités

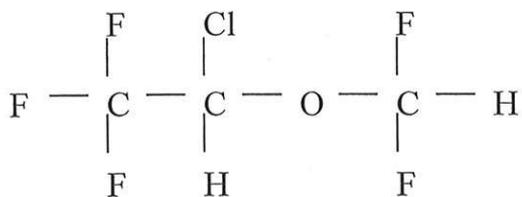
*Formule développée des principaux agents halogènes*



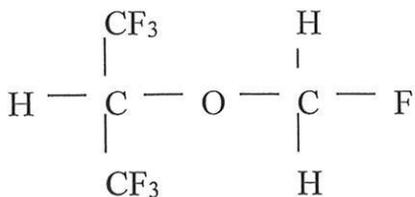
Halothane (alcane chloré brome et fluoré)



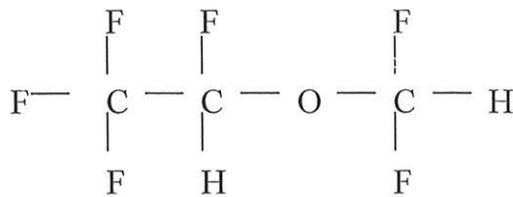
Enflurane (éther halogéné)



Isoflurane (éther halogéné)



Sévoflurane (éther halogéné)



Desflurane (éther halogéné)

Propriétés physico-chimiques des agents halogénés

L'enflurane, l'isoflurane et le desflurane sont des méthyléthyléthers et le sévoflurane un isopropyléther. Seul l'halothane appartient à la famille des alcanes.

Le type d'atome halogéné présent sur la molécule détermine la solubilité de ces agents dans le sang et les tissus et influence ainsi leur cinétique. L'halothane, le plus soluble, contient trois atomes halogénés (le brome, chlore, Fluor). Le desflurane et le sévoflurane ne contiennent que des atomes de fluor et sont moins solubles.

La pression de vapeur saturante [PVS] est la pression partielle du gaz en équilibre avec la phase liquide. Plus la pression de vapeur saturante est élevée, plus le liquide est volatil. Le point d'ébullition représente la température à laquelle la pression de vapeur saturante égale la pression ambiante.

	Poids moléculaire	Température d'ébullition	PVS
Halothane	197,381	50,2	243,97
Enflurane	184,491	56,5	171,97
Isoflurane	184,491	48,5	238,95
Sevoflurane	200,053	58,5	159,97
Desflurane	168,036	23,5	663,97

*Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des agents halogénés (d'après Jones)*

### Cinétique

La pression partielle alvéolaire d'un agent gazeux s'équilibre avec sa pression partielle artérielle et tissulaire, en particulier cérébrale. Les variations de la concentration alvéolaire reflètent les variations de la concentration cérébrale donc du niveau d'anesthésie. La concentration alvéolaire d'un agent gazeux peut être assimilée à sa concentration de fin d'expiration dont le monitoring est devenu simple et courant.

Lorsqu'un agent halogéné est administré à concentration inspirée constante, le rapport  $F_A/F_I$  ( $F_A$  : concentration alvéolaire ;  $F_I$  : concentration inspirée) croît d'abord rapidement, puis la pente de la courbe devient très faible, réalisant presque un plateau. La ventilation amène l'anesthésique dans le gaz alvéolaire. L'augmentation de la ventilation accroît le balayage de la capacité fonctionnelle résiduelle (CRF) et la vitesse de croissance de  $F_A/F_I$ . La vitesse de croissance de  $F_A/F_I$  est diminuée par la captation continue de l'agent anesthésique par le sang capillaire pulmonaire (courbe 1). La quantité d'anesthésique captée par minute [C] est égale au produit du coefficient de partage sang/gaz [ $\lambda$ ] par la différence alvéolo-veineuse de pression partielle ( $P_a - P_v$ ) et par le débit cardiaque :

$$C = \lambda Q T. (P_a - P_v)$$

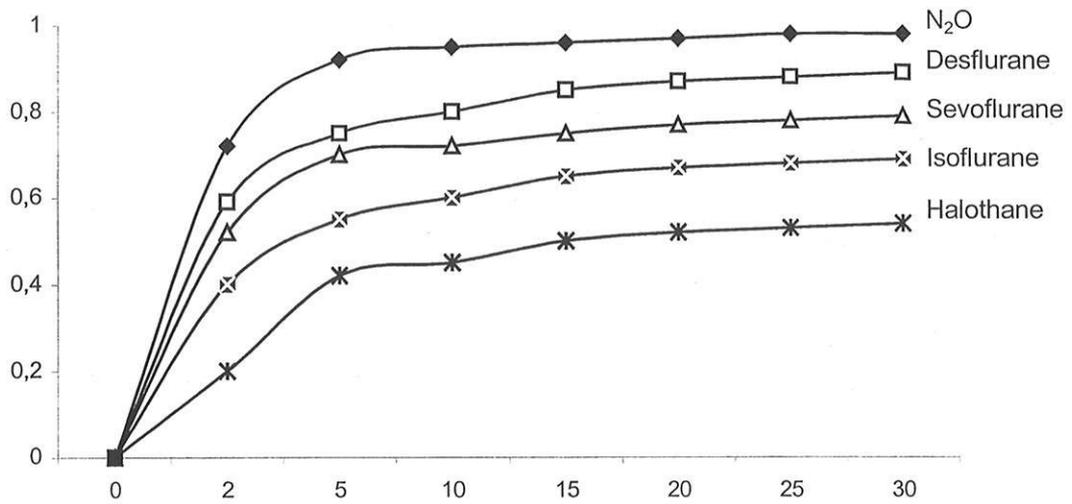
( $P_v$  : pression partielle de l'anesthésique dans le sang veineux mélangé).

Toute augmentation de la captation tend à ralentir la vitesse d'induction et allonge le temps de réveil. Le gradient alvéolo-veineux dépend de la saturation des tissus. Le tableau 2 indique le coefficient de partage des différents tissus pour les agents halogénés. La vitesse de saturation des tissus dépend de leur capacité de stockage égale au produit du coefficient de partage sang/tissu par le volume et du débit sanguin qu'ils reçoivent. En fonction de leur débit sanguin, les tissus sont classés en quatre groupes : richement perfusés (GRP) comprenant le cerveau, le cœur, les reins, les viscères et les glandes

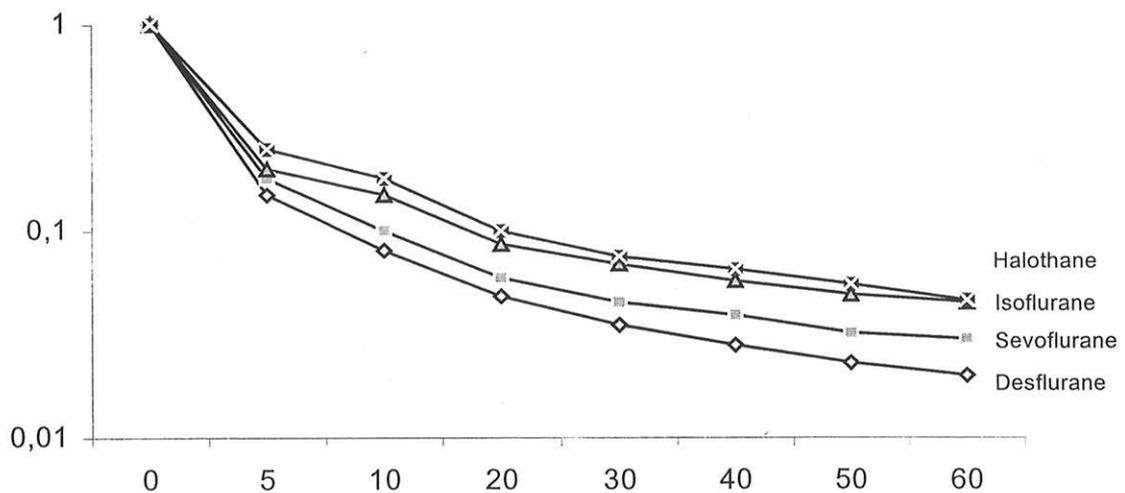
endocrines, muscles et peau (MP), graisse (G) et groupes peu vascularisés (GPV) comprenant les os, les tendons, les cartilages et les ligaments.

La pression artérielle tissulaire, dans le GRV atteint 90 % de la pression partielle artérielle au bout de quatre à huit minutes. Après ce délai, la majeure partie de l'agent anesthésique est captée par les muscles. Chez un sujet normal, l'équilibre des pressions partielles artérielle et musculaire est atteint au bout de une à quatre heures selon l'agent halogéné utilisé. La graisse, qui représente normalement un cinquième de la masse corporelle, est peu perfusée. La saturation complète du tissu grasseux n'est jamais atteinte, en raison d'un faible débit sanguin et de l'importance de sa masse tissulaire et ceci, même au cours d'anesthésie de longue durée.

Le mode d'administration des agents halogénés modifie leur cinétique. Dans un système sans réinhalation des gaz expirés, la concentration délivrée dans le circuit et la concentration inspirée sont égales et constantes, la croissance de  $F_A/F_I$  ne dépend que de la ventilation et de la captation pulmonaire à l'agent anesthésique. Dans un circuit avec réinhalation alimenté par un faible débit de gaz frais, la concentration inspirée n'est pas constante. La croissance de la concentration inspirée dépend du volume du circuit, du débit de gaz frais et de la captation de l'anesthésique. Avec un circuit à bas débit de gaz frais, on peut augmenter plus rapidement la concentration alvéolaire d'un halogéné avec des agents peu solubles comme le sévoflurane et le desflurane. La captation de l'agent halogéné par les composants du circuit ou la chaux sodée peut contribuer à ralentir la croissance de sa concentration expirée [21].



*Courbe 1 : Evolution du rapport concentration alvéolaire / concentration inspirée en fonction du temps pour les agents halogènes et le N<sub>2</sub>O administrés à concentration inspirée constante*



*Courbe 2 : Décroissance de la concentration alvéolaire des agents halogénés et du N<sub>2</sub>O (exprimée en pourcentage de la concentration alvéolaire avant l'arrêt)*

	Sang	cerveau	Cœur	foie	Rein	muscle	graisse
Halothane	2.5	1.9	1.8	2.1	1.0	3.4	51
Isoflurane	1.5	1.6	1.6	1.8	1.2	2.9	45
Sévoflurane	0.7	1.7	1.8	1.8	1.2	3.1	48
Desflurane	0.5	1.3	1.3	1.3	1.0	2.0	27

*Tableau 2* : coefficient de partage des différents halogénés pour différents tissus

Effets sur le système nerveux central

Paramètres	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
DSC	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑	↑	↑
CMRO <sub>2</sub>	↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓
PIC	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑	↑	↑
Volume du LCR	↑	↑	↑	-	↑
Pointes Ondes	0	++	0	±	0

L'effet anesthésique des agents halogénés est défini par la MAC (Minimal Alveolar Concentration) qui correspond à la concentration alvéolaire minimale d'un anesthésique sous forme de gaz ou de vapeur, mesurée à pression atmosphérique normale, qui supprime les réactions motrices chez 50 % des individus subissant un stimulus douloureux, tel qu'une incision cutanée. A l'état d'équilibre, la concentration alvéolaire mesurée en fin d'expiration constitue un important paramètre de la profondeur d'anesthésie.

La MAC standard correspond à la concentration de fin d'expiration mesurée chez des individus âgés de 30-55 ans inhalant l'agent anesthésique mélangé à l'oxygène. Sa valeur est d'autant plus élevée que le coefficient de partage huile/gaz est bas (agent peu liposoluble donc peu puissant).

La MAC est influencée par de nombreux facteurs. Elle est diminuée par l'hypoxémie, l'hypotension artérielle, l'anémie, la grossesse, la prémédication et est augmentée par l'hyperthermie, l'alcoolisme chronique.

D'autres types de MAC ont été décrits :

- La « MAC 95 » qui est la concentration alvéolaire qui empêche la réaction motrice au stimulus chirurgical chez 95 % des individus ; sa valeur correspond à environ 1,2 fois la MAC standard.

- La « MAC-EI » (endotracheal intubation) est la concentration alvéolaire qui empêche la réaction motrice à l'intubation trachéale. Sa valeur correspond à environ 1,3 fois la MAC standard.

- La « MAC-BAR » (blockade of adrenergic response) est la concentration alvéolaire requise pour bloquer la réponse adrénergique à un stimulus douloureux. Sa valeur correspond à environ 1,5 fois la MAC standard.

- La « MAC-AWAKE » est la concentration alvéolaire à laquelle le patient anesthésié ouvre les yeux sur commande ; la valeur correspond à environ la moitié de la MAC standard [22].

Les agents halogénés dépriment l'activité neuronale au niveau du système nerveux central et provoquent une perte de conscience. L'effet est d'autant plus rapide que l'agent est peu soluble dans le sang (desflurane, sévoflurane). Il est également plus bref ce qui explique le réveil plus rapide après arrêt de l'administration de desflurane et du sévoflurane [23, 24].

Aux concentrations utilisées en clinique, tous les halogénés modifient le tracé de l'électroencéphalogramme. Ainsi à partir de 0,4 MAC, la consommation cérébrale d'O<sub>2</sub> baisse et, au-dessus de 1 MAC, la fréquence moyenne et l'amplitude des ondes EEG diminuent de façon dose dépendante. Pour l'isoflurane, cette réduction est telle qu'il n'y a plus d'activité électrique reconnaissable à partir de 2 MAC. Les effets du desflurane et du sévoflurane sont

superposables à ceux de l'isoflurane. Ils modifient la réponse électrophysiologique à une stimulation sensorielle visuelle (PEV), somesthésique (PES) ou auditive (PEA). Ils tendent à allonger la latence et diminuer l'amplitude des réponses. Cet effet serait corrélé à la profondeur de l'anesthésie.

Les halogénés diminuent la consommation cérébrale d'O<sub>2</sub> (CMRO<sub>2</sub>). Aux concentrations usuelles, cet effet est plus prononcé avec l'isoflurane qu'avec l'halothane. Ils modifient également l'autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC). L'enflurane et l'halothane abolissent l'autorégulation à partir d'un MAC. L'auto régulation est maintenue avec 1,2 MAC de sévoflurane. Ce phénomène se répercute sur le volume cérébral qui augmente sous halothane mais non sous isoflurane.

#### Effets respiratoires

Paramètres	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Volume courant	↓	↓ ↓	↓	↓	↓
Fréquence	↑	↑	↑	↑	↑
Résistances bronchiques	↓	↓	0	0	?
Réponse au CO <sub>2</sub>	↓	↓ ↓	↓	-	-
Irritation des voies aérie.	0	++	++	0	+++

Tous les halogénés sont responsables d'une dépression respiratoire [25]. Ils provoquent une réduction de la CRF par refoulement céphalique du diaphragme.

L'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane, à des concentrations comprises entre 1,5 et 2 MAC, provoquent une apnée. L'halothane est moins déprimeur et l'enflurane l'est plus.

Les halogénés diminuent la réponse ventilatoire au  $\text{CO}_2$  par une action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Ainsi pour une même concentration de  $\text{CO}_2$  exogène inhalée, le patient sous halogénés augmente moins sa ventilation qu'en leur absence. De même, les agents halogénés dépriment notablement la réponse ventilatoire à l'hypoxémie par une action dépressive directe sur les chémorécepteurs périphériques.

Les agents halogénés exercent une action bronchodilatatrice par une diminution du bronchospasme induit par une action antigénique, vagale ou médicamenteuse. L'intensité de la bronchodilatation semble moindre pour le sévoflurane comparé à l'halothane, l'enflurane et l'isoflurane utilisés à des concentrations similaires [26].

*Effets cardiovasculaires*

Paramètres	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Fréquence cardiaque	-	-	↑	-	↑
Pression artérielle moyenne	↓	↓	↓	↓	↓
Résistances artérielles	-	-	↓	↓	↓
Baroréflexe	↓ ↓ ↓	↓ ↓	↓	-	-
Débit cardiaque	↓	↓	0	0	0
Inotropisme	↓	↓	↓	↓	↓
Effets arythmogènes	+++	++	+	+	+
VO <sub>2</sub> myocard.	↓	↓	↓	↓	↓
Débit coronaire	↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑	→	↑ ↑ ↑

Les effets cardiovasculaires des agents halogénés résultent de leurs actions à plusieurs niveaux. L'halothane et le sévoflurane ne modifient pas la fréquence cardiaque alors que l'enflurane, l'isoflurane et le desflurane ( au-delà de 1 MAC) tendent à la majorer.

La pression artérielle diminue de façon dose dépendante avec les halogénés. Le mécanisme varie en fonction de l'agent. Il consiste en une baisse de contractilité myocardique et/ou une diminution des résistances artérielles

systémiques. Le débit cardiaque (Qc) diminue de façon dose dépendante avec l'halothane ou l'enflurane alors qu'il est préservé sous isoflurane jusqu'à des concentrations de 2 MAC. Le maintien du Qc sous isoflurane s'explique par une meilleure éjection systolique, favorisée par la baisse des résistances artérielles qui diminue la pression artérielle. Le Qc semble aussi préservé sous desflurane et sévoflurane. L'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane semblent être les agents halogénés les mieux adaptés au contrôle des élévations tensionnelles peropératoires prolongés et à l'entretien de l'anesthésie chez les patients aux réserves cardiaques limitées. Pour le desflurane, il faut se montrer prudent car cet agent est susceptible de générer une hyperactivité sympathique lors de variations soudaines de concentrations, provoquant ainsi une tachycardie et une hypertension artérielle [27]. Cet effet est observé pour des modifications effectuées au-dessus d'une concentration de 6%.

Les halogénés agissent aussi sur la conduction intracardiaque en ralentissant la fréquence de décharge du nœud sinusal et allongent la conduction auriculo-ventriculaire. Cela reste sans conséquence quand le système de conduction intracardiaque est intact. Les agents halogénés favorisent les phénomènes de réentrée. Le risque d'arythmies sous l'effet des catécholamines endogènes et exogènes est accru. Il est majeur sous halothane et moindre sous enflurane, isoflurane, desflurane et sévoflurane [28].

## **IV-2 – Le Sévoflurane**

### *Généralités*

Le sévoflurane est un halogéné isopropyléthanol-fluoré, qui a été synthétisé pour la première fois en 1968 par Regon en Illinois. Il a été commercialisé au Japon depuis 1990 [29]. La présence d'ions fluors diminue sa solubilité. Son coefficient de partage sang/gaz de 0,68 est ainsi plus proche du

desflurane que de l'isoflurane et ceci quel que soit l'âge, sa faible liposolubilité explique sa moindre puissance qui est intermédiaire entre celle du desflurane et de l'isoflurane. La dégradation par la chaux sodée produit un composé A aussi appelé fluoromythol-2-2-difluoro-1 (trifluorométhyl)-vinyléther.

L'hydrolyse du sévoflurane produit de l'acide hydrofluorique et du formaldéhyde puis du méthanol qui réagit avec le composé A pour former le composé B. Le pourcentage de sévoflurane dégradé par la chaux varie avec le type de chaux utilisé, sa température et son degré d'hydratation. In vivo, la quantité de produits de dégradation accumulée dans le circuit dépend aussi du débit de gaz frais.

Seuls 2 à 5 % du sévoflurane sont métabolisés par le foie en ions fluorés et en hexafluoro-isopropanol qui subit rapidement une glucuroconjugaison à 85 % avant d'être excrété dans les urines.

La toxicité du sévoflurane directe ou indirecte via ses produits de dégradation par la chaux ou ses métabolites est actuellement écartée même si elle a fait l'objet de controverses. La faible liposolubilité du sévoflurane permet son élimination rapide par voie respiratoire limitant la part d'élimination dépendante du métabolisme [30].

### Effets respiratoires

Le sévoflurane déprime la ventilation de façon dose dépendante. Ce qui caractérise les effets respiratoires du sévoflurane est la diminution du volume courant avec la profondeur de l'anesthésie et que cette baisse n'est pas suffisamment compensée par une augmentation de la fréquence respiratoire au moins entre 1,1 MAC et 1,4 MAC. Les effets respiratoires du sévoflurane à 1,1

MAC sont identiques à ceux de l'halothane à 1,1 MAC ; mais à des concentrations de 1,4 MAC, le sévoflurane entraîne une dépression respiratoire plus marquée que l'halothane [31]. L'adjonction de 0,40 MAC de N<sub>2</sub>O à 0,9 MAC de sévoflurane permet une augmentation du volume courant qui redevient analogue aux valeurs pré-anesthésiques [32].

Le sévoflurane est peu irritant pour les voies respiratoires, il ne provoque pas de réflexe de toux par comparaison à l'enflurane, l'isoflurane et l'halothane [33] ; donc il peut être considéré comme l'agent halogéné convenant le mieux à l'induction de l'anesthésie par inhalation. Comme les autres agents halogénés, le sévoflurane a un effet bronchodilatateur. En cas de bronchospasme d'origine immuno-allergique, 1 MAC de sévoflurane et d'isoflurane ont les mêmes effets bronchodilatateurs chez le chien. Lorsque la bronchoconstriction est induite par l'histamine, les résistances bronchiques sont 30-70 % supérieures sous sévoflurane par comparaison avec l'halothane [34].

### Effets hémodynamiques

L'augmentation rapide des concentrations de sévoflurane, sans adjonction de protoxyde d'azote [N<sub>2</sub>O] ni de morphinique induit une chute tensionnelle dose-dépendante. La diminution des pressions artérielles systémiques dose-dépendante résulte de celle des résistances vasculaires périphériques. A faible concentration (< 1 CAM), les résistances vasculaires périphériques ne sont pas modifiées [30].

Administré seul, le sévoflurane jusqu'à 3 % ne modifie pas la fréquence cardiaque [35].

Fredman et ses collaborateurs observent les mêmes pressions artérielles moyennes [PAM] lorsque 1,5 - 2 mg/kg de propofol et 3 - 4 % de sévoflurane et 60 % d'oxygène sont utilisés en ventilation spontanée avec du fentanyl pour l'induction de l'anesthésie chez des patients ASA I ou II ; la fréquence cardiaque est plus basse dans le groupe de sévoflurane [36].

Smith et ses collaborateurs observent au contraire des PAM plus élevées et des fréquences cardiaques identiques après induction à 5 % de sévoflurane dans 60 % de protoxyde d'azote par comparaison à 2 mg/kg de propofol dans les mêmes conditions d'étude [24].

Cette tolérance hémodynamique globalement meilleure (PAM plus élevée et fréquence cardiaque plus basse) est retrouvée lorsque l'induction est réalisée avec du sévoflurane augmenté par paliers de 0,5 % par comparaison à un bolus de 1,5 à 2 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol chez des patients ayant reçu juste avant l'induction 1-2 mg intraveineux de midazolam et 2 µg.kg<sup>-1</sup> de fentanyl [37].

L'induction au sévoflurane peut être compliquée par la survenue de troubles du rythme. Ainsi, une étude comparant la survenue d'un rythme nodal et d'une bradycardie, lors d'une induction à 8 % de sévoflurane, par comparaison à une induction au sévoflurane, augmentée par paliers de 2 % jusqu'à 8 %. Le rythme nodal survient plus précocement lors d'une induction à 8 % au sévoflurane que lors d'une induction au sévoflurane augmentée par paliers de 2 % jusqu'à 8 %. L'incidence et la durée des épisodes sont similaires dans les deux groupes (20 % des patients). La durée de l'arythmie était identique dans les deux groupes [38].

Le sévoflurane, administré à des concentrations de 1,2 à 1,8 %, peut favoriser l'allongement de l'intervalle QT chez des patients ayant un QT long ;

sans pour autant entraîner des troubles de rythme ventriculaire durant l'induction [39].

L'induction au masque au sévoflurane à 8 % avec une capacité vitale et l'adjonction secondaire de protoxyde d'azote chez un sujet hypertendu peut entraîner une élévation tensionnelle majeure associée à un œdème pulmonaire [40].

Chez les sujets âgés, la limitation des concentrations inspirées de sévoflurane à 4 % améliore très faiblement la tolérance hémodynamique au prix d'une induction prolongée [41].

L'induction au sévoflurane 4 % supplémentée avec du sufentanil chez des patients coronariens offre une réponse hémodynamique comparable à une technique d'induction intraveineuse. Cependant, une incidence de bradycardie est plus marquée dans le groupe sévoflurane, sauf lors des périodes de stimulation intense [42].

Certains médicaments ont leur activité modifiée par les agents halogénés, comme la nicardipine qui exerce une action prolongée en présence de l'isoflurane mais produit une hypotension initiale plus marquée en présence du sévoflurane [43]

### Effets neurologiques

Des modifications des tracés électro-encéphalographiques de type épileptiforme ont été décrites, parfois associées, à des mouvements saccadés et précédés d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle [44]. Les manifestations seraient liées à l'augmentation rapide de la concentration en

sévoflurane, et seraient favorisées par une hyperventilation et l'absence de N<sub>2</sub>O dans le mélange inspiré [45].

La rapidité de l'induction anesthésique pourrait modifier l'équilibre entre synapses inhibitrices et excitatrices dans le système nerveux central [46]. Ces modifications électriques sous sévoflurane ne sont cependant pas retrouvés par tous les auteurs [47]. La différence est probablement explicable par l'absence de prémédication avec les benzodiazepines.

La prévention de ces modifications électriques passe par l'utilisation systématique d'un morphinique et la réduction des concentrations de sévoflurane en présence d'une tachycardie inexplicée.

Les modifications électriques survenant plus fréquemment sous sévoflurane par comparaison à l'isoflurane peuvent être abolies par l'adjonction du protoxyde d'azote ou par une hyperventilation [48].

### **IV-3 – Principes généraux de l'induction inhalatoire**

#### IV-3-1 – Généralités

L'induction au masque était jusqu'à présent réservé à l'enfant du fait des caractéristiques physiologiques de ce dernier (une capacité résiduelle fonctionnelle plus petite limitant la dilution des agents anesthésiques volatils et accélérant la vitesse d'induction), ainsi que du fait d'un capital veineux parfois difficile d'accès chez un enfant peu coopérant. Ce type d'induction décrite chez l'adulte par Bourne en 1952 a été rapidement abandonnée en pratique clinique régulière en raison de sa lenteur et/ou des effets respiratoires indésirables liés au caractère irritant des agents halogénés de type éther jusqu'alors utilisés [49].

L'induction au masque chez l'adulte a connu un renouveau avec la commercialisation du sévoflurane. Ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en font un halogéné d'action rapide associé à une excellente stabilité cardiovasculaire. La bonne tolérance des voies aériennes et son odeur agréable en font un produit d'induction de choix chez l'adulte [33]. Cette technique peut désormais être considérée comme une alternative adaptée à la pratique quotidienne notamment chez les patients refusant la ponction veineuse, ou à risque d'intubation difficile.

#### IV-3-2 – Formation, information du patient

Pour réaliser une induction au masque chez l'adulte. L'information préalable du patient est nécessaire pour éviter tout risque de stress ou d'agitation au moment de l'introduction de l'agent halogéné dans le circuit. De même, il est utile de faire réaliser au patient une capacité vitale de façon à optimiser cette technique. Cette dernière peut être limitée par des défauts de compréhension, notamment chez le sujet âgé mais ceci ne constitue pas un frein à cette pratique.

#### IV-3-3 – Préparation du circuit

L'induction peut être faite avec un circuit ouvert et un débit de gaz supérieur à  $10 \text{ l.mn}^{-1}$ . L'induction est rapide, mais il existe un risque élevé de pollution du bloc opératoire.

Le circuit, avec réinhalation partielle, est utilisé la plupart du temps. Le patient est préoxygéné avec le circuit principal, dans un deuxième temps est déconnecté du circuit pour permettre sa saturation. Le débit de gaz frais est réglé à  $12 \text{ l.mn}^{-1}$  et le vaporisateur à 8 %. Le délai de saturation est plus court, de

l'ordre de 30 secondes. Cette méthode est plus simple, entraîne un moindre coût mais les bénéfices de la préoxygénation peuvent être réduits lorsque le patient respire l'air ambiant.

Cet inconvénient peut être évité grâce au connecteur SIBI™. Il est semblable à un robinet trois voies, dont la partie inférieure est connectée au masque facial par l'intermédiaire du filtre, une sortie est utilisée pour la préoxygénation et la troisième pour l'induction reliée au circuit du ventilateur. L'utilisation de ce connecteur permet une bonne préoxygénation, une concentration de N<sub>2</sub>O, du sévoflurane en deçà des valeurs seuils recommandées dans le bloc opératoire [50]. La concentration moyenne de sévoflurane dans le bloc opératoire au moment de l'induction passait de 40 ppm à 5,4 ppm avec l'utilisation du connecteur SIBI™. Les principaux risques sont liés à la déconnexion de la valve, et à l'inexpérience de l'opérateur.

#### IV-3-4 – Vitesse d'induction

La vitesse d'une induction par inhalation dépend du mélange gazeux utilisé (liposolubilité de l'agent halogéné, de la concentration utilisée, du mode d'administration, et de l'association avec du protoxyde d'azote). Elle est indépendante du poids et de l'âge du patient [51]. Elle est accélérée par l'utilisation des gaz les moins solubles dans le sang ; le sévoflurane administré en ventilation spontanée à une concentration de 5 % en présence de N<sub>2</sub>O permet d'obtenir la perte du réflexe ciliaire avec un retard de 40 à 60 secondes par comparaison au propofol [36, 37]. Cependant, grâce à la technique de la capacité vitale, le délai de perte du réflexe ciliaire est raccourci de moitié lorsque 4,5 % de sévoflurane ou 4 % d'enflurane sont administrés au patient. L'induction est ainsi obtenue avec un délai moyen de 53 secondes pour le sévoflurane et 71 secondes

pour l'enflurane [52, 53]. L'induction au masque est alors au moins aussi rapide que l'induction intraveineuse.

#### IV-3-5- Préoxygénation

La préoxygénation permet d'augmenter les réserves d'oxygène, en particulier dans la capacité résiduelle fonctionnelle [CRF] et de retarder ainsi la survenue d'une hypoxémie lors de la phase d'apnée et des manœuvres d'intubation.

La préoxygénation a pris naissance dans les années 1950 après la mise en évidence de la chute de la  $PaO_2$  et de la  $SaO_2$  dans les premières minutes d'apnées chez des sujets jusque là en ventilation spontanée à l'air ambiant.

La préoxygénation permet de saturer la CRF à près de 90 % d'oxygène en éliminant l'azote qu'elle contient. C'est le phénomène de dénitrogénéation ou de désaturation en azote. Les 10 % restants sont constitués de vapeur d'eau et de  $CO_2$ . Une préoxygénation de 3 à 10 mn permet un meilleur maintien de l'oxygénation sanguine en cas d'apnée prolongée.

L'efficacité de la préoxygénation est jugée d'après la quantité d'oxygène mise en réserve dans les poumons, la qualité de l'oxygénation du sang artériel qui en résulte et surtout la durée du maintien de celle-ci en cours d'apnée.

L'oxygénation pulmonaire s'apprécie par la concentration d'oxygène dans les poumons [ $FET O_2$ ] et/ou celle d'azote éliminé [ $FET N_2$ ] qui sont déterminées à l'aide d'analyseur à réponse rapide [54].

Le critère d'oxygénation pulmonaire optimal généralement admis est une FET O<sub>2</sub> supérieure ou égale à 0,90 et/ou FET N<sub>2</sub> inférieure ou égale à 0,05 pour une FET CO<sub>2</sub> égale à 0,05.

La qualité de l'oxygénation sanguine s'apprécie par la PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> et la SpO<sub>2</sub>. La SaO<sub>2</sub> et la SpO<sub>2</sub> de fin de préoxygénation ne sont pas de bons indicateurs d'oxygénation puisque chez le sujet normal, elles sont déjà proches de leur valeur maximale avant la préoxygénation. En revanche, leur pente de diminution en cours d'apnée, c'est-à-dire le « temps de désaturation », est, à l'heure actuelle, l'indicateur le plus utilisé. Cette pente dépend du contenu en oxygène de la CRF et du sang, du débit cardiaque et de la consommation d'oxygène. Une SpO<sub>2</sub> comprise entre 95 % et 90 % est considérée comme valeur seuil de la désaturation en dessous de laquelle le bénéfice de la préoxygénation a disparu.

En définitive, la FET O<sub>2</sub> et la FET N<sub>2</sub> sont des indicateurs prospectifs et le taux de la PO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> et SpO<sub>2</sub> des indicateurs rétrospectifs de la qualité de la préoxygénation.

La pratique de la préoxygénation a donné lieu à des réserves en ce sens qu'en l'absence d'une capnographie elle peut retarder le diagnostic d'intubation œsophagienne en allongeant le délai de baisse de la SaO<sub>2</sub> et l'apparition de la cyanose. Par ailleurs, elle pourrait favoriser l'apparition d'atélectasie pulmonaire.

### Technique de la préoxygénation

#### ↳ Préoxygénation en ventilation dans le volume courant

Elle consiste à faire respirer pendant 3 à 5 minutes de l'oxygène à 100 % dans le volume courant ( $V_t$ ) à fréquence ventilatoire normale. Son indication principale est la chirurgie réglée.

#### ↳ Préoxygénation en ventilation dans la capacité vitale

Elle consiste à faire effectuer en l'espace de 30 secondes quatre inspirations profondes correspondant à la capacité vitale. Elle permet une oxygénation sanguine en fin de préoxygénation aussi efficace que la normoventilation. La dénitrogénéation est moins bonne, la  $SaO_2$  et la  $SpO_2$  baissent plus rapidement en cours d'apnée. Son indication principale est la chirurgie d'urgence et l'induction en séquence rapide [55].

Certains auteurs ont démontré qu'une préoxygénation effectuée avec une ventilation spontanée pendant 3 à 5 minutes était plus efficace et permettait une ascension plus marquée du FET  $O_2$  qu'en préoxygénation effectuée avec quatre inspirations profondes toutes les 30 secondes.

Il faudrait un débit de gaz frais minimum de 10 litres/minutes pour que la préoxygénation avec les quatre inspirations profondes soient aussi efficaces que la préoxygénation avec un volume courant pendant 3 à 5 minutes [56].

Conditions d'efficacité du système d'oxygénation

Pour que la préoxygénation soit pleinement efficace, les conditions suivantes doivent être remplies :

- ✓ Etanchéité suffisante au niveau de la jonction patient / système d'oxygénation pour permettre l'administration d'oxygène à 100 % en volume et empêcher l'inhalation accidentelle d'air, c'est-à-dire d'azote.

Le masque facial est la jonction habituelle, il est rarement appliqué de façon étanche, quand il repose sur la face par simple gravité, 20 % d'air ambiant sont entraînés et 40 % quand il en est distant de 1 cm [57]. Le manque d'étanchéité est compensable par des débits d'oxygène supérieurs à 10 l/min. Un masque d'oxygénothérapie transparent à usage unique, maintenu par un plastique comme le masque d'Hudson, alimenté avec un débit d'oxygène élevé, peut être utilisé en cas d'intolérance du masque d'anesthésie.

- ✓ Impossibilité de réinhaler l'azote expiré. Le circuit filtre n'est pas un système optimal pour la préoxygénation, compte tenu de la réinhalation d'une partie de l'azote expirée, surtout avec la technique de la capacité vitale. Néanmoins, quand il est alimenté avec un débit d'oxygène de 4 l/mn, il permet d'éliminer, en 3 à 4 minutes, 80 % de l'azote pulmonaire. Les circuits, avec réinhalation de gaz expirés, sans absorbeur de CO<sub>2</sub> (circuit de classification de Mapleson) conviennent à condition d'être alimentés avec un débit d'oxygène suffisant pour éviter la réinhalation d'azote, soit au minimum égal à celui de la ventilation minute. Les circuits avec valve de non réinhalation (Ambu A®, Ruben®, Dibgy Leigh®) sont les mieux adaptés à la préoxygénation car ils délivrent en permanence une FiO<sub>2</sub> à 100 %.

- ✓ Débit inspiratoire d'oxygène suffisant.

- ✓ Système et ballon totalement remplis d'oxygène avant le début de la préoxygénation.

### Limites de la préoxygénation

L'application du masque sur le visage, qui doit être très ferme, pour obtenir une FET O<sub>2</sub> normale, peut être parfois anxiogène et souvent de réalisation difficile.

La pratique de la préoxygénation n'est pas systématique aussi bien dans certains centres hospitaliers français que britanniques en se basant sur le fait que, sur le sujet sain, le risque d'accident respiratoire à l'induction est relativement faible (1 à 2 pour 10 000 dans l'enquête INSERM – SFAR de 1978-1982), qu'elle rallonge la durée de l'induction de 1 à 5 minutes, qu'elle majore le collapsus alvéolaire à l'induction.

A l'inverse, plusieurs auteurs ont prôné son utilisation systématique devant la désaturation artérielle observée lors de l'induction chez 15 à 60 % des patients sains ; la conjonction hypoxémie de l'induction et laryngospasmes ou vomissements pouvant provoquer des hypoxémies très sévères.

#### IV-3-6 – Effets de la prémédication sur l'induction inhalatoire

Comme pour l'anesthésie intraveineuse, la prémédication ou l'utilisation de morphiniques ont un effet additif avec les effets des agents volatiles, mais une prémédication trop sédatrice peut rendre une induction inhalatoire impossible. Plusieurs associations de différents adjuvants ont été proposés.

L'effet de la clonidine donnée en prémédication, sur les délais d'endormissement est discutée. Ainsi si la perte de conscience n'est pas accélérée par l'administration de la clonidine à la dose de  $3 \mu\text{g. Kg}^{-1}$ , en intra veineux quinze minutes avant la chirurgie dans l'étude de De Dayne [58], ce délai est significativement réduit dans l'étude de Inomata et coll ( $27 \pm 6\text{sec}$  versus  $44 \pm 11\text{sec}$  pour le groupe placebo)[59], au cours de laquelle la clonidine avait été administrée par voie orale à la dose de  $4,5 \mu\text{g. Kg}^{-1}$ , une heure 30 minutes avant l'induction.

Le midazolam, administré à la dose de  $0,1\text{mg.Kg}^{-1}$  en intraveineux, avant une induction avec 7 % de sévoflurane et 50 % de  $\text{N}_2\text{O}$  diminue la réponse hémodynamique à l'intubation et la survenue de mouvements ou d'épisodes de toux lors de l'intubation [60]. Muzi et coll comparent les effets de l'injection du midazolam  $36 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ , du fentanyl  $2,4 \mu\text{g. Kg}^{-1}$  ou d'une association fentanyl ( $0,6 \mu\text{g. Kg}^{-1}$ ) et midazolam ( $9 \mu\text{g. Kg}^{-1}$ ) cinq minutes avant l'induction avec 8 % de sévoflurane dans 66 % de  $\text{N}_2\text{O}$  [61]. Par comparaison au midazolam seul, l'association fentanyl-midazolam ne raccourcit pas le délai de perte du réflexe ciliaire et le délai d'intubation ( $3,1 \text{ sec}$  versus  $4,5 \text{ sec}$ ). Avec du fentanyl seul le délai d'intubation était allongé en moyenne de 2 minutes par rapport à l'association, mais les variations hémodynamiques survenant après l'intubation étaient moins marqués [62]. Ces résultats ne permettent pas de juger des effets des morphiniques ou du midazolam car il n'y a pas de groupe contrôle mais suggèrent l'intérêt de l'association d'une dose modérée de morphinique pour moduler les effets hémodynamiques de l'intubation.

#### IV-3-7 – Les effets des adjuvants

##### Le protoxyde d'azote

Ce gaz a été découvert par Priestley entre 1772 et 1774. C'est un gaz incolore, inodore, non inflammable. C'est un anesthésique peu puissant, utilisé à de fortes concentrations. L'effet Fink observé nécessite d'augmenter la  $FiO_2$  pendant quelques minutes au moment de l'arrêt du protoxyde d'azote.

Le protoxyde d'azote entraîne d'une part une augmentation de volume dans les cavités compliantes (pneumothorax, pneumomédiastin, bulles d'emphysèmes, occlusions digestives importantes), et d'autre part une dépression dans les cavités non compliantes (oreille moyenne, ventricules cérébraux).

En administration aiguë, le protoxyde d'azote est doté d'effets anesthésiques, analgésiques, amnésiques et psychiques ; en utilisation chronique, il peut induire une neuropathie proche de celle associée à l'anémie de Biermer.

Les modifications électroencéphalographiques sont discrètes et identiques à celles observées avec d'autres agents anesthésiques par inhalation. Le protoxyde d'azote entraîne une tachypnée et une réduction du volume courant, la  $PaO_2$  est discrètement diminuée avec une augmentation de la différence alvéolo-artérielle en oxygène, une diminution de la CRF a été observée associée à une diminution du mouvement de la cage thoracique [63]. Les effets cardio-vasculaires sont marqués par une discrète vasoconstriction périphérique sans changement de la pression artérielle. Ils peuvent devenir déterminants en cas d'association médicamenteuse et surtout d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension artérielle pulmonaire. Le  $N_2O$  est un dépresseur myocardique direct compensé par son effet stimulateur sympatho-adrénergique [64]. De ce fait, la dépression cardio-vasculaire est relativement faible et peut

devenir importante en cas d'association à un morphinique à dose suffisante pour supprimer les effets sympatho-adrénergiques du N<sub>2</sub>O.

### Sévoflurane et protoxyde d'azote

L'adjonction du N<sub>2</sub>O au mélange gazeux permet d'augmenter artificiellement la concentration efficace d'halogénés grâce à la réduction du MAC. Ainsi l'utilisation de 60 % de N<sub>2</sub>O ne réduit pas le délai de perte de conscience mais raccourcit légèrement le délai d'intubation lors d'une induction avec 7 % de sévoflurane et un débit de gaz frais de 6 l.mn<sup>-1</sup> (6,7 versus 7,3mn). Les accidents secondaires sont moins fréquents dans le groupe N<sub>2</sub>O. Ainsi l'incidence des blocages respiratoires est réduit de 25 % à 7,5 %, et celle d'un stridor expiratoire de 40 % à 15 % [65]. Une étude plus récente chez 40 patients dans des conditions similaires ne retrouve pas les de différence significative de délai de la perte de conscience ou d'incidences des accidents secondaires [66]. Une autre étude rapporte des résultats semblables [67]. A l'inverse une plus grande fréquence de survenues d'une agitation quand 50 % de N<sub>2</sub>O est utilisé avec des concentrations croissantes de sévoflurane [68]. Dans l'étude de Yurina et Kimura [53], l'ajout de N<sub>2</sub>O (66 %) à 7,5 % de sévoflurane administrés avec la technique de la capacité vitale ne réduit les délais d'induction que de 15 % (41 ± 16 secondes versus 48 ± 16 secondes). A titre de comparaison, l'ajout de N<sub>2</sub>O à 4 % d'halothane (5,2 MAC) réduit le délai d'induction de 75 % [51]. Le N<sub>2</sub>O n'affecte pas la solubilité du sévoflurane [69]; n'augmente pas les effets indésirables à l'induction, voire les diminue [53].

### Sévoflurane et morphinique

L'utilisation des morphiniques à un effet synergique avec les effets des agents halogénés. Ainsi l'injection du fentanyl quatre minutes avant

l'intubation diminue la MAC pour l'intubation de 3,55 % avec le sévoflurane seul à 2,07 %, 1,45 %, et 1,3 7% avec respectivement 1, 2 et 4  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  suivi d'une perfusion de 0,25  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  de fentanyl. [70]. L'intubation était réalisée dans de bonnes conditions lorsque le rémifentanil à la dose de 1  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  suivi d'une perfusion de 0,25  $\mu\text{g.Kg.mn}^{-1}$ , introduit 2 minutes avant l'intubation avec une concentration de sévoflurane de  $2,5 \pm 0,7$  % [62]. Deux posologies différentes du rémifentanil ont été comparées (1  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ , 2  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ ). Le rémifentanil était injecté deux minutes après l'inhalation du sévoflurane à 8 % dans un mélange  $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$  à 50 %. L'intubation était réalisée une minute après. Ainsi ce morphinique injecté à la dose de 2  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  donnait de meilleures conditions d'intubation au prix d'un retentissement hémodynamique plus marqué, alors que la dose de 1  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  entraînait chez 4 % des patients une toux sévère et une rigidité du maxillaire avec morsure de la sonde après l'intubation [71]. Les conditions d'intubation sont comparables entre différents groupes recevant des doses différentes d'alfentanil 10, 20, 25, 30  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  associées au sévoflurane à une concentration de 8 % dans un mélange de  $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$  de 60 %. La succinylcholine à la dose de 1  $\text{mg.Kg}^{-1}$  était associée à la dose de 10  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ . Après la perte du réflexe ciliaire, l'évaporateur était réglé à 5 % et l'alfentanil injecté dans le même temps. L'intubation était réalisée 90 secondes après. La chute de la PAM était moins marquée dans le groupe alfentanil 10  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  [72].

#### **IV-4 – Indications de l'induction inhalatoire**

##### **IV-4-1 – Patients aux antécédents cardio-vasculaires**

En comparaison avec l'induction par l'étomidate (0,2 à 0,3  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$ ), une induction avec une concentration de 8 % de sévoflurane permet une induction rapide avec un contrôle rapide des voies aériennes et un maintien satisfaisant de l'hémodynamique [73]. Chez des patients devant bénéficier d'une

endariectione carotidienne, Godet et Coll. retrouvent une moindre chute de la pression artérielle par rapport à une induction par propofol ainsi que ce soit en administration à objectif de concentration ou au pousse-seringue [74]. Une induction par sévoflurane n'entraîne pas plus de baisse de pression artérielle chez les patients devant bénéficier d'un pontage coronarien qu'une induction associant midazolam et sufentanil [75].

#### IV-4-2 – Autres indications

Certaines indications sont spécifiques : patients au capital veineux faible ou nul, patients présentant des critères d'intubation difficile ou pour lesquels les curares sont contre-indiqués ou de maniement difficile. Chez les patients ayant un problème d'accès veineux, la vasodilatation induite par le sévoflurane permet de mettre en place une voie veineuse dans de meilleures conditions. Cela est utile aussi chez des patients obèses où l'échec de mise en place d'une voie veineuse périphérique est fréquent. De même, en situation d'extrême urgence, chez des patients impiquables, le sévoflurane permet de réaliser l'induction [76].

Cros et Coll. ont étudié la faisabilité et la qualité de l'intubation chez 19 patients présentant des signes prédictifs d'intubation difficile. L'intubation a été possible sans épisode de désaturation chez tous les patients, et ce malgré les scores de Cormack élevés chez plus de la moitié d'entre eux [77].

## **IV-5 – Contre-indications de l'induction inhalatoire**

### **IV-5-1 – Insuffisance rénale**

Malgré la production d'ions fluorure inorganiques à des concentrations de 50  $\mu\text{mol/l}$ , aucune néphrotoxicité n'a été démontrée chez l'homme ou l'animal. Le composé A produit par le sévoflurane lors de son action sur la chaux sodée a été décrit comme néphrotoxique chez le rat. Ce composé A n'est en fait néphrotoxique que par sa biotransformation par une bêta-lyase, dont l'activité est dix à trente fois moins importante chez l'homme par rapport au rat. L'induction au masque par le sévoflurane ne semble donc pas contre-indiquée chez le sujet susceptible d'insuffisance rénale [78]. Il n'existe pas plus de détérioration de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux chroniques après exposition au sévoflurane qu'après l'isoflurane [79].

### **IV-5-2 – Hyperthermie maligne**

Des cas d'hyperthermie maligne ont été décrits lors de l'utilisation du sévoflurane. Comme tous les autres halogénés, il est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents ou un risque d'apparition d'hyperthermie maligne [80].

### **IV-5-3 – Patients présentant une symptomatologie de reflux gastro-Oesophagien ou un risque d'estomac plein**

L'existence d'une symptomatologie de reflux gastro-oesophagien ou d'un estomac plein contre-indique totalement l'induction au masque. Cependant l'utilisation d'halogénés n'influe que très peu sur la pression du

sphincter supérieur de l'œsophage comparativement au thiopental qui entraîne une chute marquée de cette pression pouvant favoriser un reflux digestif [81].

## DEUXIEME PARTIE

---

- L'ETUDE -

## **I – BASES SCIENTIFIQUES**

Chez l'adulte, l'induction anesthésique par voie inhalatoire bénéficie d'un regain d'intérêt depuis la mise sur le marché du Sévoflurane. Cet agent halogéné de faible liposolubilité permet en effet une induction aussi rapide et bien tolérée par le système respiratoire ou cardio-vasculaire que les agents administrés en bolus intraveineux, comme le Propofol [80].

Chez l'hypertendu, le sévoflurane et le propofol, utilisés pour l'induction, induisent une chute tensionnelle d'environ 30 %, en moyenne, dès lors qu'est associé 20  $\mu\text{g.Kg}^{-1}$  d'alfentanil [81]. Quatre-vingt pour cent des patients développent alors une hypotension lorsque cette dernière est définie par une chute de pression artérielle supérieure de 30 % à la valeur per-anesthésique [81]. L'adjonction d'une trop forte dose d'alfentanil permettrait d'expliquer cette chute tensionnelle chez les patients hypertendus et l'association d'un morphinique avec le sévoflurane est actuellement discutée. En effet, certains auteurs préconisent l'utilisation du sévoflurane seul sans adjonction de morphinique. Cependant cette technique s'accompagne parfois d'une élévation de la fréquence cardiaque potentiellement délétère chez les patients hypertendus et chez les coronariens [82]. A l'inverse, l'adjonction d'un morphinique au sévoflurane permet de réduire les concentrations de sévoflurane nécessaires ainsi que les modifications hémodynamiques associées à l'induction [83].

Dans une précédente étude, réalisée chez le sujet sans antécédents médicaux, notre équipe a pu démontrer qu'une concentration plasmatique cible théorique de 75  $\text{ng.ml}^{-1}$  d'alfentanil, maintenue pendant l'induction anesthésique et l'intubation trachéale, permettait une excellente stabilité de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque tout en maintenant une ventilation spontanée et en réduisant le délai d'intubation [84]. A l'inverse, lorsque des concentrations de 50 à 25  $\text{ng.ml}^{-1}$  ont été utilisées, aucune différence n'a pu être mise en évidence

avec le groupe de patients ne recevant pas l'alfentanil. Dans cette étude, aucun patient n'a souffert de chute tensionnelle ou de fréquence cardiaque supérieure à 30 % des valeurs pré-anesthésiques quelle que soit la concentration de morphinique utilisée. Cependant 9/10 des patients ne recevant pas de morphinique (groupe témoin) ont présenté une élévation de fréquence cardiaque qui n'a pas été observée chez ceux recevant une concentration plasmatique théorique de  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$  d'alfentanil.

## **II – BUT DE L'ETUDE**

L'objectif de cette étude est d'évaluer si l'adjonction d'alfentanil, dont la concentration est maintenue constante à  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$ , permet chez l'hypertendu d'améliorer la stabilité hémodynamique lors de l'induction inhalatoire avec le sévoflurane ainsi que lors de l'intubation trachéale.

## **III – TYPE D'ETUDE**

Etude prospective, en double aveugle, randomisée, monocentrique, avec bénéfice individuel direct.

## **IV – MATERIEL ET METHODES**

### **IV-1 – Population étudiée**

#### **IV-1-1 – Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- ✓ Age supérieur à 18 ans,
- ✓ Consentement éclairé et signé,
- ✓ ASA 2 ou 3
- ✓ Patients souffrant d'une hypertension artérielle essentielle équilibrée par mono ou bithérapie (pression artérielle de repos inférieure ou égale à 160/90 mmHg lors de la consultation d'anesthésie et la visite pré-opératoire),
- ✓ Chirurgie hémorragique réglée pour laquelle une surveillance continue de la pression artérielle par voie sanglante fait partie des recommandations de bonnes pratiques cliniques.

#### IV-1-2 – Critères d'exclusion

- ✓ Chirurgie en urgence,
- ✓ Patients non à jeun ou à risque d'estomac plein,
- ✓ Allergie ou intolérance à un produit d'anesthésie utilisé dans l'étude,
- ✓ Préférence pour une anesthésie locorégionale lorsqu'elle est possible,
- ✓ Hypertension artérielle traitée par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou inhibiteur de l'angiotensine II durant 5 demi-vies précédant l'acte chirurgical,
- ✓ Contre-indication de la pose d'un cathéter artériel par voie sanglante,
- ✓ Traitements associés pouvant favoriser avec les agents anesthésiques des modifications tensionnelles aiguës (IMAO, antidépresseurs, anti-sérotoninergiques),
- ✓ Hypertension intracrânienne,
- ✓ Insuffisance cardiaque congestive décompensée,

- ✓ Insuffisance hépatique et rénale (clairance de la créatinine mesurée par la formule de Cockcroft inférieur à 60 ml/mn),
- ✓ Allergie aux curares,
- ✓ Femmes enceintes.

#### **IV-2 – Inclusion des patients**

Le protocole était présenté aux patients la veille de l'intervention. L'inclusion du patient se fait aussi la veille de l'intervention après avoir expliqué aux patients la technique d'une capacité vitale.

#### **IV-3 – Déroulement de l'étude**

##### **IV-3-1 – Prémédication**

Les patients étaient prémédiqués par hydroxyzine (Atarax®) :  
1 à 1,5mg/kg per os la veille au coucher.

Deux heures( ou le matin si l'intervention est prévue l'après-midi) avant l'intervention, est prévue une prise per os des traitements anti-hypertenseurs.

##### **IV-3-2 – Intervention**

###### **IV-3-2-1 – Monitoring**

Conformément au décret du 5 décembre 1994, il comporte une surveillance électrocardioscopique (trois dérivations), une mesure discontinue non invasive de la pression artérielle et un oxymètre de pouls.

Un moniteur d'électroencéphalogramme avec le calcul de l'index bispectral (montage frontal) est mis en place. Le cathéter artériel radial est mis en place avant l'induction de l'anesthésie après une anesthésie locale et après la réalisation du test d'Allen permettant de vérifier les possibilités de suppléance vasculaire de la main par l'artère cubitale. Le patient reçoit un remplissage vasculaire avec  $10 \text{ ml.Kg}^{-1}$  de Ringer Lactate avant l'induction de l'anesthésie.

Un analyseur de gaz mesure la fraction inspirée et expirée d'oxygène, la pression téléexpiratoire de  $\text{CO}_2$  et les fractions inspiratoires ( $F_I$ ) et expiratoire ( $F_{Et}$ ) de l'agent halogéné (sévoflurane).

#### IV-3-2-2 – Induction de l'anesthésie

Une préoxygénation est réalisée pendant laquelle le patient reçoit de façon randomisée une des concentrations cibles d'alfentanil (0 ou  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$ ) selon le modèle pharmacocinétique de Scott adapté au poids (logiciel Stanpump). Le modèle utilisé lors des précédentes études permet d'obtenir une concentration plasmatique dont l'erreur de prédiction est cliniquement acceptable et peu soumise à une variabilité interindividuelle [87, 88] Aucun surdosage n'a été observé au cours d'une de nos précédentes études [86]. La seringue est préparée par un membre de l'équipe d'anesthésie extérieur à l'étude mais présent dans l'enceinte du bloc opératoire selon une liste de randomisation obtenue informatiquement et disponible sous forme d'enveloppe scellée ouverte lors de la préparation de la seringue. Le contenu de la seringue n'est révélé qu'après la fin de l'étude (définie par un délai de 5 minutes après l'intubation trachéale) ou en cas de survenue d'un événement indésirable grave.

Un délai, correspondant à trois fois la constante de transfert cérébral de l'alfentanil (5 minutes), est respecté de façon à permettre

l'équilibration complète des concentrations entre le compartiment cérébral et le compartiment plasmatique et d'assurer une stabilité des effets de l'alfentanil. Au bout de 5 minutes, il est demandé au patient de réaliser une capacité vitale avec 8 % de sévoflurane délivré par l'intermédiaire d'un circuit avec réinhalation alimenté par un débit de gaz frais de 12 litres/minutes (N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> – 50/50 volume). Les concentrations de sévoflurane et de N<sub>2</sub>O sont maintenues jusqu'à l'intubation oro-trachéale.

Dans les deux groupes, la laryngoscopie est tentée dès lors que les critères suivants sont obtenus :

- ✓ Pupilles en position centrée et fixe,
- ✓ Relâchement mandibulaire permettant l'insertion d'une canule oropharyngée,
- ✓ Deux ventilations manuelles tolérées par le patient et un Bis inférieur à 60.

Une anesthésie locale de la glotte est effectuée dans les deux groupes avec 1 mg.kg<sup>-1</sup> de Xylocaïne 5 % et l'intubation est réalisée dans un délai de 30 secondes. Après l'intubation, un prélèvement de 5 ml de sang est effectué par le cathéter radial pour permettre le dosage sérique d'alfentanil.

Après l'intubation, le débit de gaz frais est réduit à 11.ln<sup>-1</sup> et le vaporisateur d'halogéné est fermé jusqu'à l'obtention d'une concentration de fin d'expiration d'halogéné égale à 1,3 % (concentration nécessaire pour obtenir l'immobilité chez 95 % des patients lors de l'incision chirurgicale).

L'enregistrement des valeurs hémodynamiques est effectué jusqu'à 5 minutes après l'intubation, moment après lequel l'étude est terminée pour le patient. La nature du produit contenu dans la seringue électrique (placebo ou morphine) est alors révélée de façon à poursuivre l'anesthésie suivant les

standards habituels. La levée de l'aveugle en fin de protocole est associée à un relevé d'horaire contre signé par le membre de l'équipe d'anesthésie ayant préparé la seringue.

#### **IV-4 – Gestion des effets secondaires**

\* Les cas de ventilation manuelle impossible, de rigidité liée aux morphiniques ou de laryngospasme avant l'intubation ou un score d'intubation égale à 0.

Ces effets secondaires sont traités par l'injection de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de Rocuronium (esmeron®). C'est un curare d'action rapide qui permet d'obtenir en environ 60 secondes un relâchement musculaire profond permettant de réaliser rapidement l'intubation.

\* La survenue d'une bradycardie sévère (fréquence cardiaque inférieure à 40 bpm) était traitée par une injection de  $10 \text{ ng.kg}^{-1}$  d'atropine.

\* Une chute de tension artérielle supérieure à 30 % de la valeur de base était traitée par des boli de 3 mg d'éphédrine toutes les minutes jusqu'à correction de l'hypotension. Au-delà de 9 mg d'éphédrine, le vaporisateur d'halogéné est fermé jusqu'à normalisation de la pression artérielle.

\* Les élévations de la tension artérielle supérieures à 30 % de la valeur de base persistant plus de 3 minutes sont traitées par des boli de 0,5 mg de nicardipine (Loxen®) répétés toutes les minutes jusqu'à normalisation de la tension artérielle.

#### **IV-5 – Surcoût de l'étude**

Le surcoût de l'étude est lié :

- ✓ A la prise d'assurance,
- ✓ Aux dosages d'alfentanil chez 20 patients,
- ✓ A l'injection sous cutanée de l'anesthésie locale (xylocaïne) chez les 40 patients pour la pose du cathéter artériel radial.

#### **IV-6 – Considérations éthiques**

Ce protocole diffère sur quatre points de la pratique clinique habituelle :

- ✓ Administration du morphinique avec un objectif de concentration réalisée grâce à un ordinateur permettant de piloter le pousse-seringue selon un modèle de pharmacocinétique validé par la littérature, pour un des deux groupes.
- ✓ La mise en place avant l'induction anesthésique d'un cathéter artériel sous anesthésie locale.
- ✓ Evaluation de la profondeur d'anesthésie par l'index bispectral. L'utilisation de l'index bispectral constitue un bénéfice individuel direct pour le patient car son utilisation permet de contrôler à tout moment la profondeur d'anesthésie. Un index bispectral inférieur à 60 est associé statistiquement à une profondeur d'anesthésie adaptée.
- ✓ Prélèvement de 5 ml de sang de façon à vérifier l'écart entre les concentrations théoriques et réelles d'alfentanil.

## **V – CRITERES D’EVALUATION**

### **V-1 – Critère principal**

Le critère principal d'évaluation est la proportion de patients chez lesquels sera observée une variation de plus de 30 % de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs préanesthésiques.

### **V-2 – Critères secondaires**

Seront considérés comme critères secondaires :

- ✓ Les variations moyennes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.
- ✓ L'obtention de conditions satisfaisantes d'intubation trachéale.

## **VI – RECUEIL DES DONNEES ET PARAMETRES MESURES**

L'enregistrement continu des données hémodynamiques sera stocké informatiquement grâce au logiciel et système MP 100 (Biopac system). Seront évalués :

- ✓ La fréquence cardiaque, par un enregistrement électrocardioscopique et par la pléthysmographie.
- ✓ La pression artérielle par voie sanglante.
- ✓ La survenue d'éventuels troubles de rythme par électrocardioscope (rythme jonctionnel, d'échappement, réactions vagales).
- ✓ La profondeur de l'anesthésie par la mesure de l'index bispectral.
- ✓ La qualité de réalisation (bonne ou mauvaise) de la capacité vitale ainsi que leur nombre.

- ✓ Les critères d'intubation selon un score basé sur le relâchement mandibulaire, l'ouverture de la glotte, la mobilité des cordes vocales, la survenue de toux après intubation.

## VII – ANALYSE STATISTIQUE

Lors d'une de nos précédentes études effectuées chez les patients normotendus, aucun des patients, recevant ou non de l'alfentanil à objectif de concentration, n'a souffert d'hypotension. Cependant, 9/10 des patients ne recevant pas de morphinique ont présenté une élévation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque alors que cela n'a été le cas que chez seulement 4/10 patients recevant une concentration cible d'alfentanil de  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$ . En espérant renouveler ces résultats chez les patients hypertendus, un effectif de 8 à 17 patients par groupe est suffisant pour démontrer une différence significative avec un risque alpha de 0,05 et un risque bêta de 0,20 selon que le test statistique réalisé est unilatéral ou bilatéral. Un effectif de 20 patients par groupe est proposé.

La comparaison des résultats a été effectuée après avoir vérifié l'homogénéité des deux groupes pour l'âge, le sexe, le poids, la taille et la créatinémie (test du Khi 2 pour les données qualitatives et test t de Student pour les données quantitatives) en cas de non homogénéité des variances (test F d'égalité des variances). Les données ont été comparées par le test U de Mann-Whitney.

La comparaison des critères primaires d'évaluation sera effectuée par le test du Khi 2 (données qualitatives). Les valeurs extrêmes des variations de pression artérielle et fréquence cardiaque seront aussi comparées entre les groupes par un test de Student, en cas de non homogénéité des variances (test F d'égalité des variances). Les données ont été comparées par le test U de Mann-Whitney.

## TROISIEME PARTIE



- LES RESULTATS -

## I – Caractéristiques de la population

### I-1 – Données démographiques

Trente patients ont été inclus de février 2003 à septembre 2003 et assignés en deux groupes : placebo (P) et alfentanil (A) par tirage selon une liste de randomisation informatique inscrite sur une enveloppe qui est ouverte juste avant l'induction de l'anesthésie.

Les deux groupes étaient comparables en terme d'âge, poids, taille, BMI, sexe, créatininémie.

	Groupe placebo (n = 15)	Groupe alfentanil (n = 15)	P
Sexe ratio (H/F)	8 / 7	7 / 8	0,71
Age moyen (ans)	68 ± 8	73 ± 6	0,07
Poids (kg)	78 ± 14	75 ± 16	0,61
Taille (cm)	164 ± 8	163 ± 7	0,72
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4	28 + 6	0,86
Créatinémie (mol/l)	82 ± 19	74 ± 21	0,27

*Tableau 3 : Données démographiques (moyennes ± DS)*

Le nombre de patient ayant un BMI > 30 est estimé à 60 % (13 dans le groupe placebo et 5 dans le groupe alfentanil).

### I-2 – Valeurs hémodynamiques en pré-opératoire

Il n'existe par ailleurs pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les valeurs de la pression

artérielle obtenue lors de la consultation d'anesthésie et lors de la visite préopératoire la veille de l'intervention.

	Groupe placebo (n = 15)	Groupe alfentanil (n = 15)	P
PA consultation (mmHg)			
PAS	140 ± 16	143 ± 80	0,49
PAD	79 ± 7	80 ± 4	0,64
PAM	99 ± 8	101 ± 5	0,49
PA veille (mmHg)			
PAS	140 ± 12	146 ± 16	0,25
PAD	73 ± 10	75 ± 11	0,61
PAM	95 ± 9	98 ± 11	0,38

Tableau 4 : Chiffres tensionnels en préopératoire (moyennes ± DS)

### I-3 – Type de chirurgie

La répartition des sujets selon le type de chirurgie ne présente pas de différence significative entre les deux groupes (P = 0,15).

	PTH	PTG	Prostatectomie	néphrectomie	colectomie	anevrisme aorte abdominale
Placebo (n = 15)	2	7	2	3	1	0
Alfentanil (n = 15)	7	5	2	0	0	1

PTH : prothèse totale de hanche - PTG : prothèse totale de genou

Tableau 5 : Répartition des sujets selon le type de chirurgie

#### I-4 – Traitement antihypertenseur en préopératoire

	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Diurétiques	Bêtabloquants	Inhibiteurs calciques [Ica]
Placebo (n = 15)	5	3	8	3
Alfentanil (n = 15)	8	6	2	4
P	0,14	0,23	0,02	0,66

*Tableau 6 : traitement antihypertenseur en préopératoire*

Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne le traitement antihypertenseur préopératoire (diurétiques, IEC, Ica). Par contre, les bêtabloquants sont pris majoritairement dans le groupe placebo (P = 0,02).

La prise des IEC a été stoppée 48 heures avant l'intervention chirurgicale.

## II – Analyse descriptive et comparative

### II-1 – Conditions d'intubation oro-trachéale

Les critères d'intubation sont représentés par les items suivants :

- ✓ Le relâchement mandibulaire (RM)
- ✓ L'ouverture de la glotte (G)
- ✓ La mobilité des cordes vocales (CV)
- ✓ Et la survenue de toux (T).

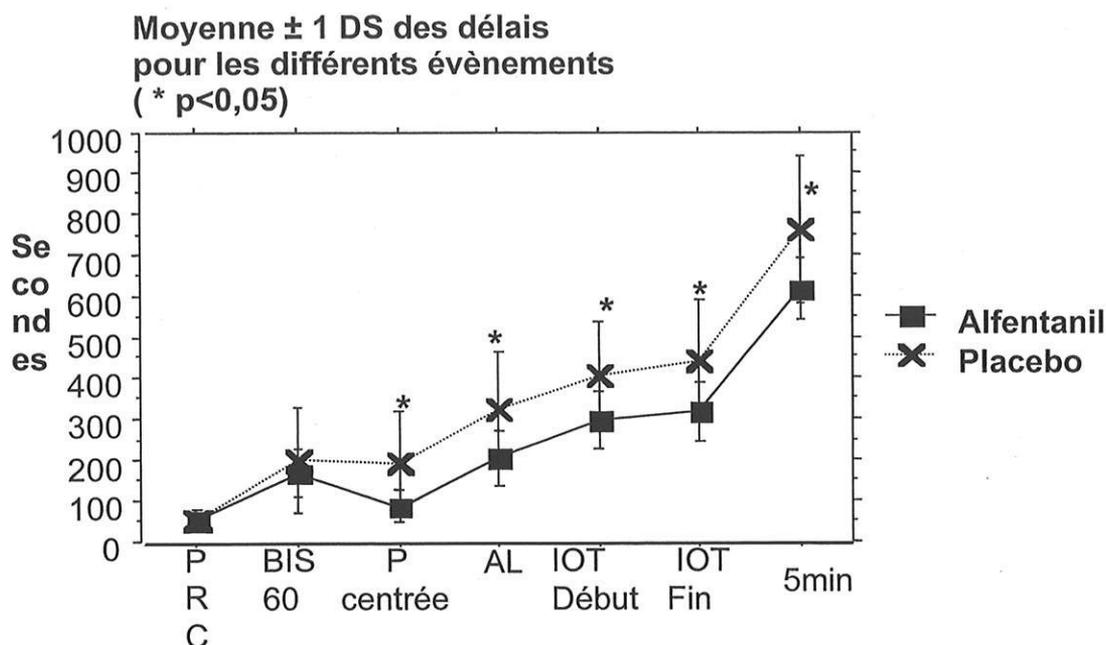
Chaque item est côté de 0 (mauvais score) à 2 (meilleur score).

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'obtention de conditions satisfaisantes d'intubation entre les deux groupes. Seule la survenue d'épisodes de toux ( $P = 0,049$ ) est plus fréquente dans le groupe placebo.

	Alfentanil (n)			Placebo (n)			P
	0	1	2	0	1	2	
RM (n)	0	4	11	0	8	7	0,13
G (n)	0	9	6	0	9	6	> 9,99
CV (n)	0	1	14	0	2	13	0,94
T (n)	0	0	15	3	2	10	0,049
Score Total	7,06 ± 0,70			6,20 ± 0,2			0,11
Nombre d'essai	1,06 ± 0,25			1,06 ± 0,25			> 9,999

Tableau 7 : conditions d'intubation oro-trachéale (moyennes ± DS)

II-2 – Délai de survenue des différentes phases du protocole  
d'étude

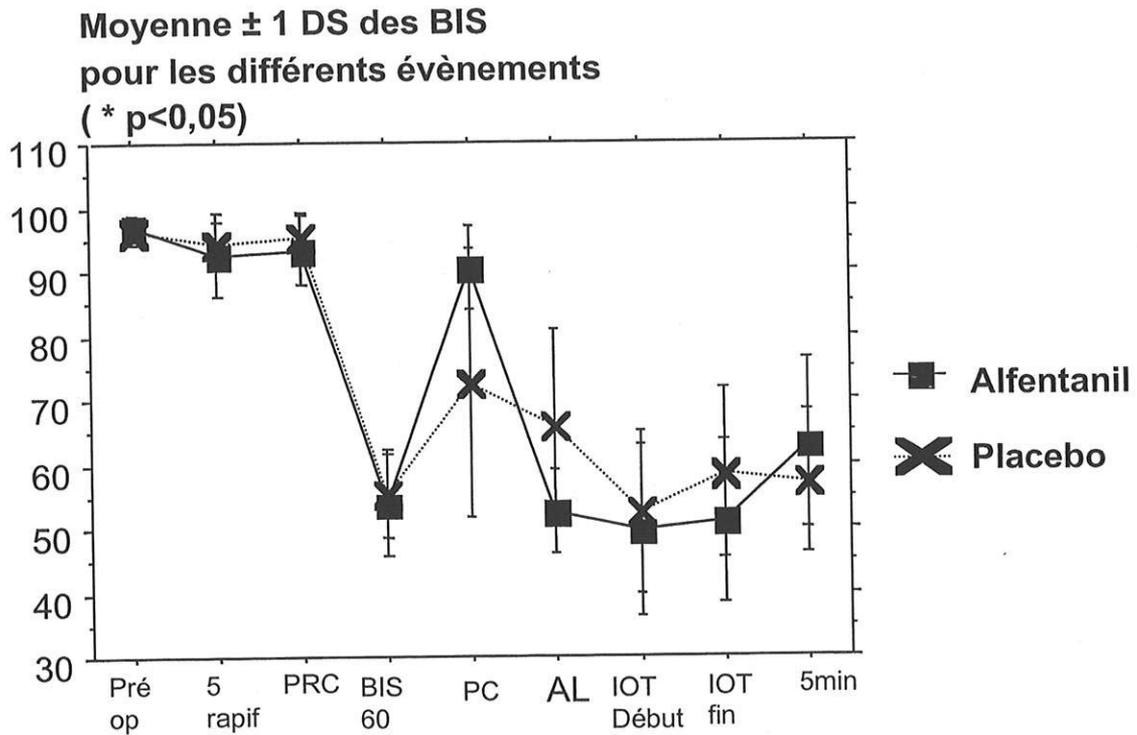


Graphique 1

Le délai d'apparition de la perte de réflexe ciliaire (PRC), du Bis  $< 60$  est identique dans les deux groupes. Par contre, il existe une différence statistiquement significative ( $P < 0,05$ ) entre les deux groupes en ce qui concerne le délai d'apparition des pupilles centrées (PC), la réalisation d'une laryngoscopie pour effectuer une anesthésie locale [AL] de la glotte, le délai d'intubation et la durée d'intubation en faveur du groupe alfentanil.  $P$  (anova) = 0,04.

Le délai d'intubation dans le groupe alfentanil est estimé à  $295,3 \pm 69,8$  secondes pour  $406,2 \pm 132$  secondes dans le groupe placebo.

### II-3 – Valeurs moyennes du BIS



Graphique 2

Il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les valeurs du BIS aux différentes étapes du déroulement de l'étude.

#### II-4 – Médicaments administrés en cas d'effets secondaires

	Alfentanil (n = 15)	Placebo (n =15)	P
Loxen	0 (0 %)	1 (6,67 %)	0,39
Esméron	2 (13 %)	0	0,14
Atropine	2 (13 %)	1	0,54
Ephedrine	8 (53 %)	1 (6,67 %)	0,0003

*Tableau 8 : Médicaments administrés en cas d'effets secondaires*

Les deux groupes sont homogènes en ce qui concerne l'administration de la nicardipine (loxen®), du rocuronium (esméron®) et de l'atropine. Par contre, l'éphédrine n'a été utilisée que dans le groupe alfentanil.

La dose moyenne d'éphédrine dans le groupe alfentanil est estimée à  $6 \text{ mg} \pm 1,5$ .

Un patient du groupe placebo a reçu du breviploc® avant les manœuvres d'intubation.

#### II-5 – Valeurs maximales et minimales des chiffres tensionnels

	Alfentanil (n = 15)	Placebo (n = 15)	P
PAS max	$193 \pm 31$	$215 \pm 28$	0,06
PAD max	$112 \pm 22$	$120 \pm 21$	0,38
PAM max	$131 \pm 20$	$150 \pm 18$	0,17
PAS min	$103 \pm 25$	$119 \pm 24$	0,12
PAD min	$65 \pm 30$	$68 \pm 17$	0,12
PAM min	$78 \pm 28$	$85 \pm 19$	0,41

*Tableau 9 : valeurs maximales et minimales des chiffres tensionnels*

*(moyenne  $\pm$  DS)*

On n'observe aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne la valeur maximale et minimale de la PAS, PAD et PAM.

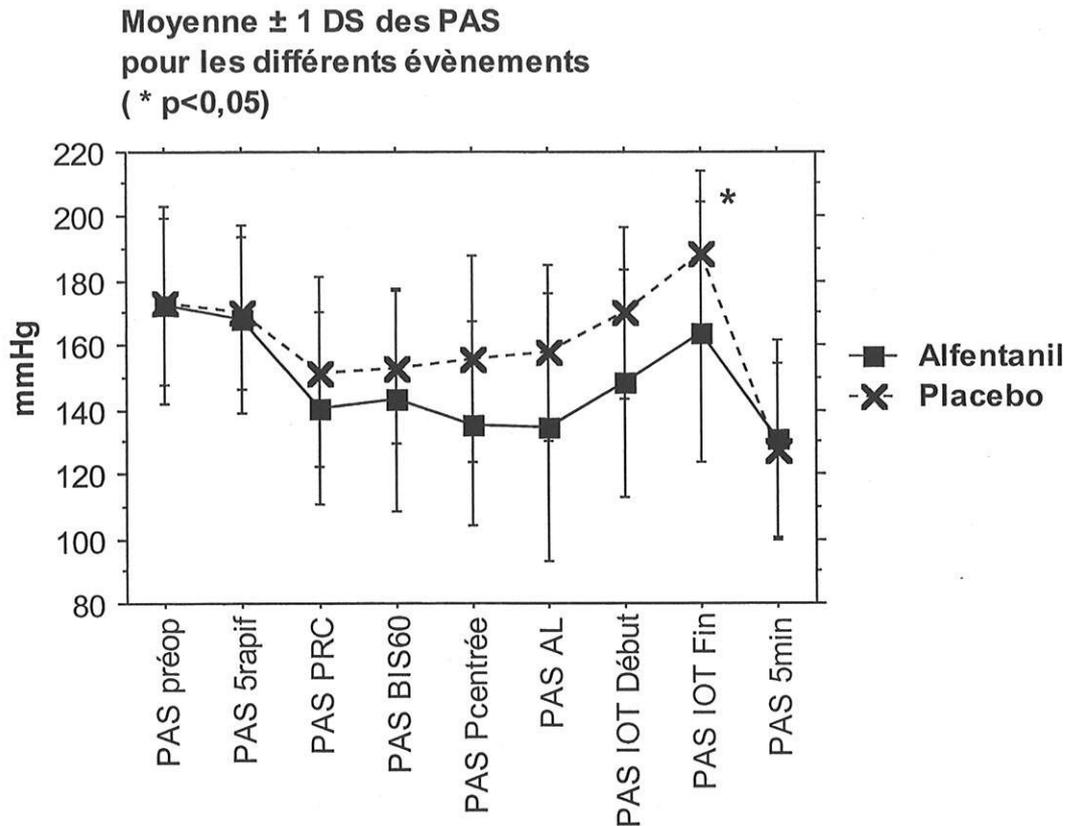
#### II-6 – Analyse des altérations hémodynamiques

	Alfentanil (n = 15)	Placebo (n = 15)	P
HTA (nombre de patient)	6	9	0,27
Nombre d'épisodes/patients	1,16 ± 0,41	1,50 ± 0,72	0,25
Durée (sec)/épisodes	96 ± 85	99 ± 83	0,94
hTA (n)	8	5	0,27
Nombre d'épisodes/patient	1,2 ± 0,66	1,80 ± 0,83	0,18
Durée (sec)/épisodes	146 ± 91	229 ± 11	0,16

*Tableau 10 : Evénements hémodynamiques (moyenne ± DS)*

L'effectif des patients présentant des épisodes d'hypertension ou d'hypotension, le nombre d'épisode et la durée de ces événements sont similaires dans les deux groupes.

II-7 – Valeurs moyennes de la pression artérielle systolique au cours des différentes phases du protocole d'étude

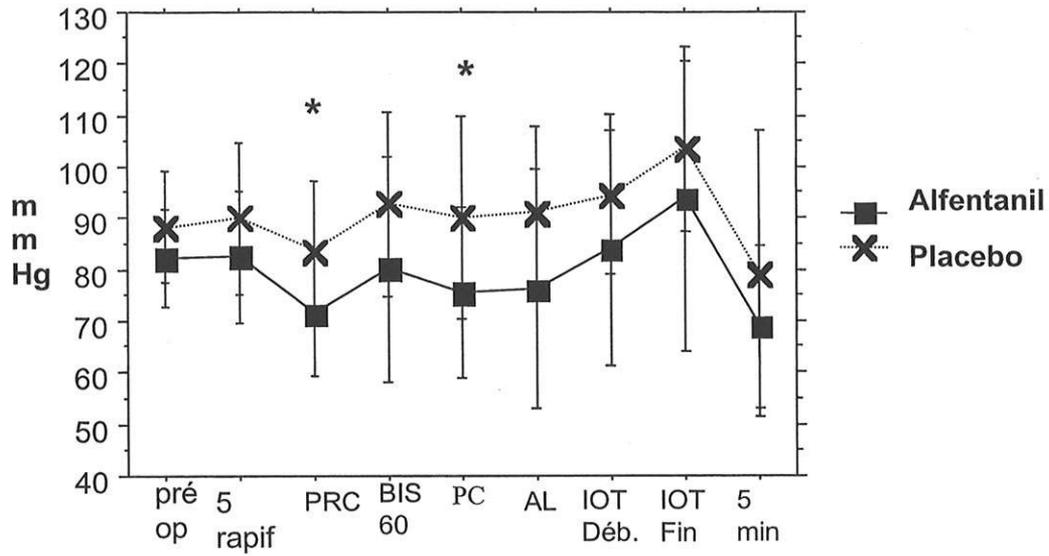


Graphique 3

La pression artérielle systolique entre les deux groupes est similaire aux différents temps de l'étude hormis à la fin de l'intubation où on observe une différence significative ( $P = 0,05$ ) entre les deux groupes. Elle est plus haute dans le groupe placebo.

## II-8 – Valeurs moyennes des PAD et des PAM

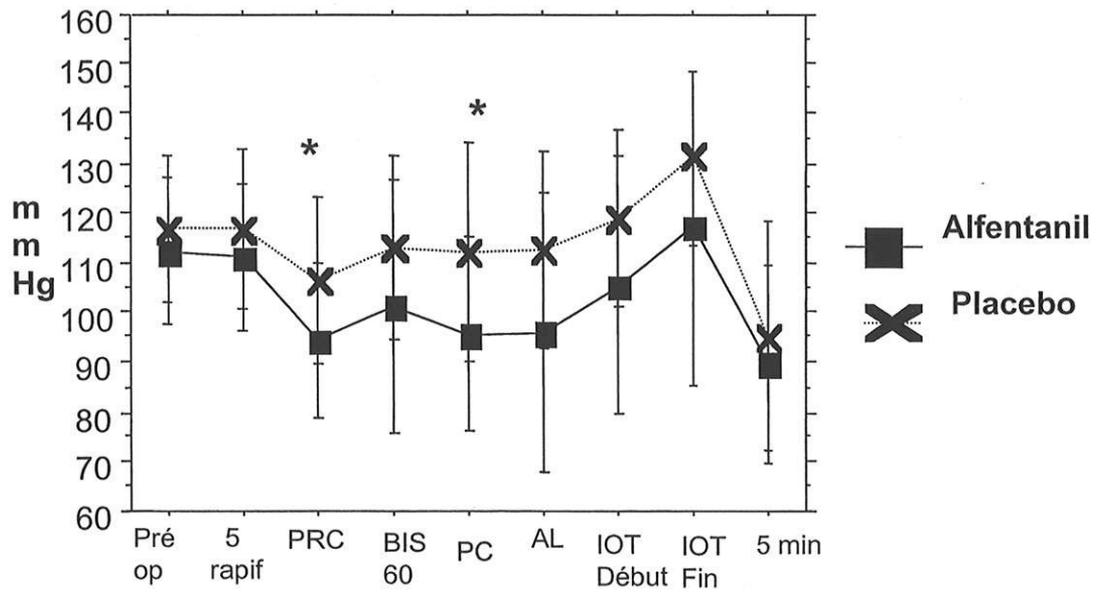
Moyenne  $\pm$  1 DS des PAD  
pour les différents évènements  
(\*  $p < 0,05$ )



Graphique 4

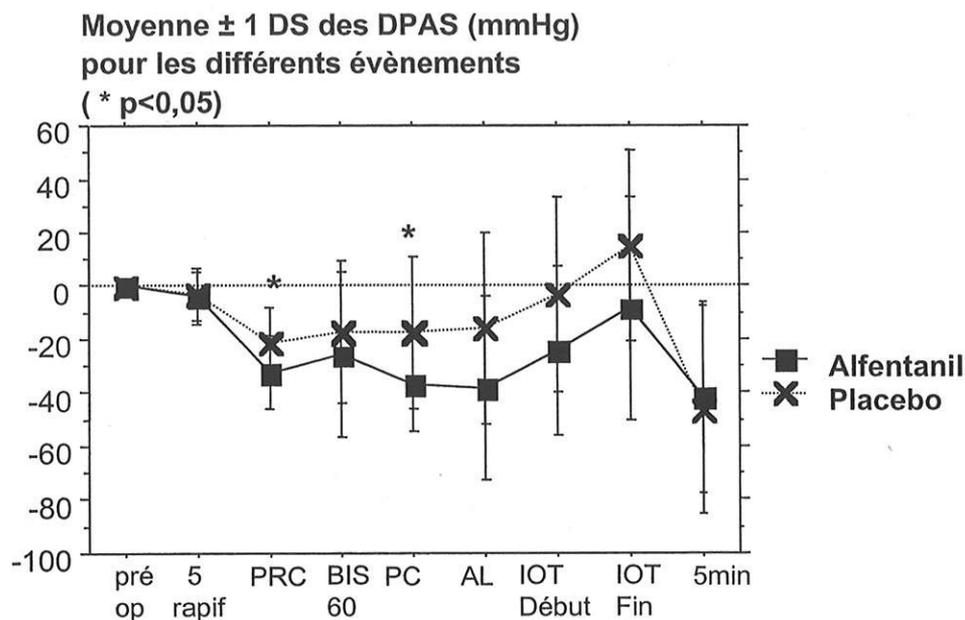
Les valeurs moyennes des PAD lors du déroulement de l'étude sont similaires dans les deux groupes, sauf lors de la perte du réflexe ciliaire et de l'apparition du myosis où on observe une différence significative (P respectivement égale à 0,01 et 0,035), ce qui est observé aussi pour les valeurs moyennes des PAM (*graphique 5*) avec P égale à 0,05 et 0,038 lors de la survenue de PRC et des PC.

Moyenne  $\pm$  1 DS des PAM  
pour les différents évènements  
(\*  $p < 0,05$ )



Graphique 5

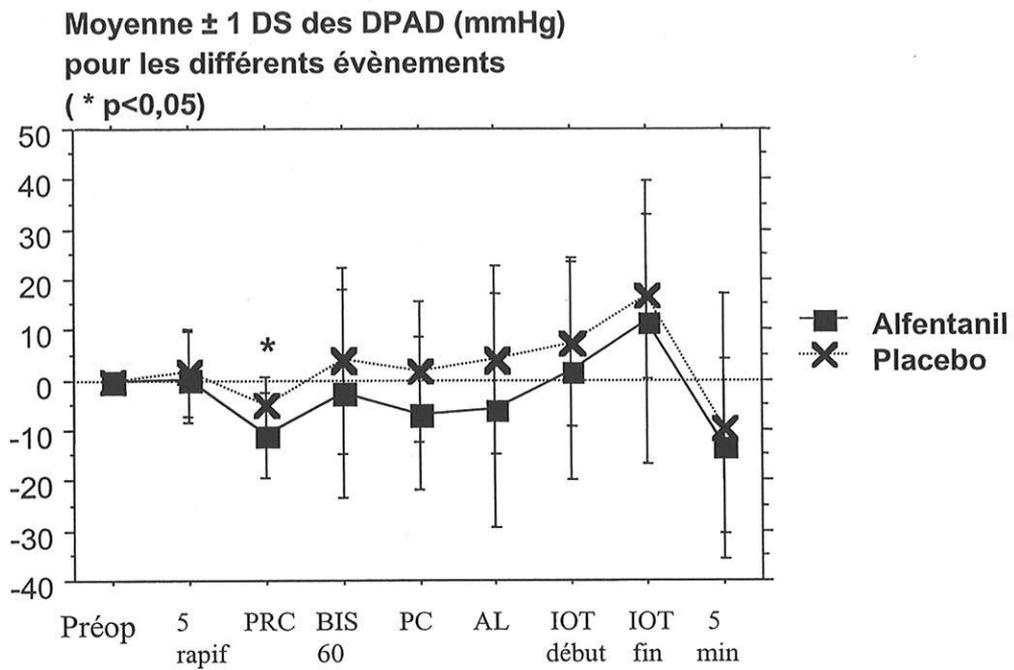
II-9 – Variations de PAS (DPAS) (par rapport à la valeur de base)



Graphique 6

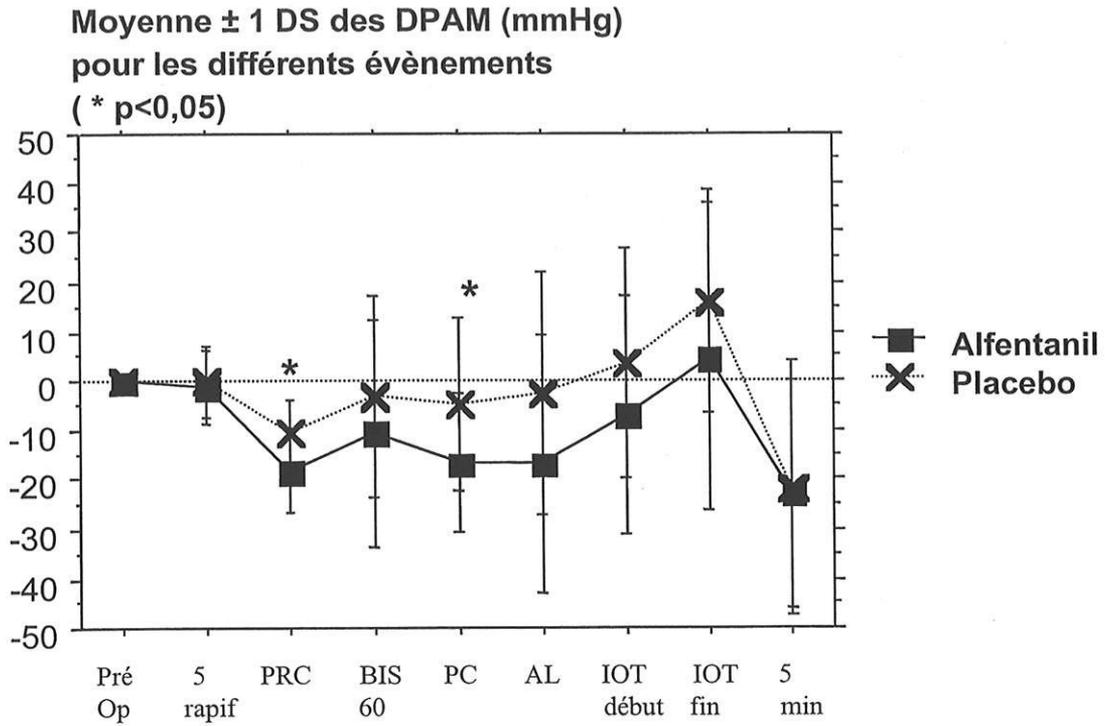
Les variations de la PAS sont similaires dans les deux groupes aux différentes phases de l'étude, sauf lors de la PRC ( $P = 0,048$ ), dès l'apparition des PC ( $P = 0,032$ ).

La chute de PAS est globalement plus marquée dans le groupe alfentanil.

II-10 – Variation de la PAD

Graphique 7

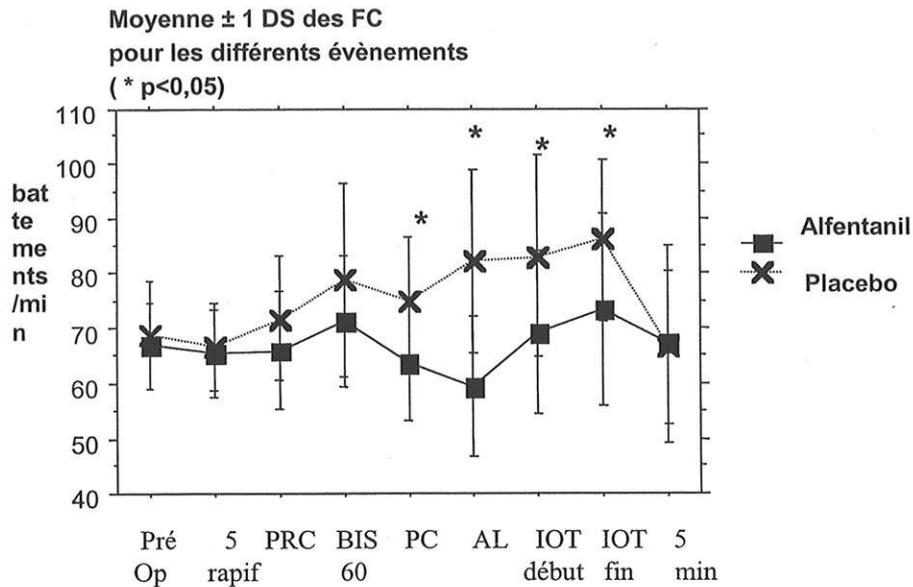
On observe uniquement une différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $P = 0,02$ ) lors de l'apparition de la perte du réflexe ciliaire. Les variations de la PAD au cours des autres phases de l'étude sont similaires entre les deux groupes.

II-11 – Variation de la PAM

Graphique 8

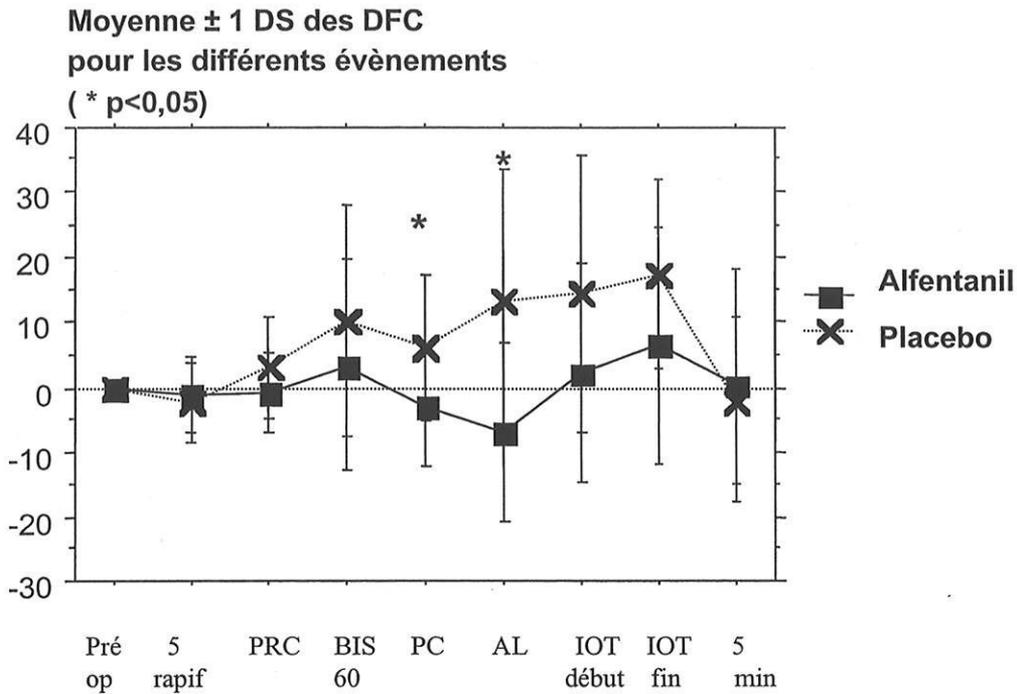
Les variations de la PAM sont similaires à celles observées pour les variations de la PAS.

II-12 – Valeurs moyennes de la fréquence cardiaque lors des différentes phases de l'étude



Graphique 9

La valeur moyenne de la fréquence cardiaque lors des différentes étapes de l'étude est comparable dans les deux groupes pour les valeurs en préopératoire et à 5 minutes du début d'administration du rapifen. Il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $P < 0,05$ ) pour les valeurs moyennes de la fréquence cardiaque lors de l'apparition des pupilles centrées, de la réalisation de l'anesthésie locale au niveau de la glotte, et lors de l'intubation.



Graphique 10

L'anova avec interaction temps et groupe met en évidence une différence significative ( $P = 0,04$ ) au niveau de la variation de la fréquence cardiaque au cours des différentes étapes de l'étude.

L'anova simple démontre une moindre augmentation de la fréquence cardiaque en fonction des groupes. L'aspect du graphique dénote une meilleure stabilité globale de la fréquence cardiaque dans le groupe alfentanil. Par ailleurs on observe un effet protecteur de l'alfentanil sur la fréquence cardiaque avant l'intubation et au moment de la laryngoscopie pour AL. Après l'intubation, la fréquence cardiaque s'élève à nouveau expliquant l'absence de différence significative entre les deux groupes.

II-13 – Analyse des fréquences cardiaques sur l'ensemble des enregistrements

	Alfentanil (n=15)	Placebo (n=14)	p
% Tachycardie	7/15 (46 %)	8/14 (56 %)	0,57

Répartition des patients pour lesquels la fréquence cardiaque était supérieure à 100 :

	Alfentanil (n=15)	Placebo (n=14)	p
% FC > 100 bpm	5/15 (33 %)	7/14 (50 %)	0,36

L'incidence de la tachycardie définie par des valeurs de fréquence cardiaque supérieure à 30 % de la valeur de base a été distribuée de façon équivalente entre les deux groupes. Cette tachycardie était supérieure à 100 bpm chez un nombre équivalent de malade dans les deux groupes. Cette tachycardie est survenue essentiellement au cours des manœuvres sur les voies aériennes supérieures (anesthésie locale de la glotte et l'intubation) ; mais chez quelques patients du groupe placebo cette tachycardie est survenue au cours de l'endormissement, 2 à 3 minutes après le début de l'inhalation de sévoflurane et indépendamment d'un geste sur les voies aériennes supérieures.

Chez un sujet (n°10) [voir figure], l'élévation de la fréquence cardiaque a été associée à celle de la pression artérielle ce qui a conduit à l'injection de l'esmolol (brévilboc<sup>R</sup>) pour éviter une aggravation supplémentaire induite par la laryngoscopie et l'intubation et permit une amélioration rapide de l'état hémodynamique.

# Patient 10- HTA équilibrée- Sévoflurane 8% +50% N2O - CVF



La fréquence cardiaque de base n'était pas différente entre les deux groupes. La fréquence cardiaque maximale ainsi que l'augmentation maximale par rapport à la valeur préopératoire enregistrée pendant l'étude n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes. A l'inverse, la valeur la plus basse de la fréquence cardiaque était inférieure dans le groupe alfentanil par rapport au groupe contrôle et sa diminution par rapport au groupe contrôle et sa diminution par rapport à la valeur de base était statistiquement plus marquée témoignant d'un effet bradycardisant de ces faibles doses d'alfentanil

	Groupe alfentanil	Groupe placebo	P (anova)
FC base	67 ± 8	68 ± 9	
FC maxi	91 ± 14	97 ± 20	0,37
Différence FC maxi et valeur de base	24 ± 11	29 ± 18	0,40
FC min (bpm)	53 ± 10	61 ± 11	0,04
Différence FC mini et valeur de base (bpm)	15 ± 10	7 ± 7	0,03
Ecart entre FC maxi et mini (bpm)	38 ± 15	36 ± 14	0,70
Durée de la tachycardie (sec)	78 ± 14	130 ± 172	0,38
Durée de la bradycardie (sec)	28 ± 79	0	0,20

FC : fréquence cardiaque

*Tableau 11 : fréquence cardiaque de base et fréquence cardiaque maxi et mini et variations par rapport à la valeur préanesthésique (moyenne ± DS)*

Une analyse de régression pas à pas a été menée afin de déterminer quels étaient les facteurs pouvant être associés aux modifications mesurées de la fréquence cardiaque. La fréquence cardiaque maximale était corrélée avec la

fréquence cardiaque de base mais n'était pas corrélée à l'âge, au sexe, au poids ou à la présence d'alfentanil suivant le modèle :

$$FC \text{ maxi} = 22 + 1,06 \times FC \text{ de base} \quad (P = 0,005 \quad R^2 = 0,26)$$

A l'inverse, l'élévation maximale de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur de base ainsi que l'écart entre fréquence cardiaque maximale et minimale n'étaient corrélée à aucune de ces variables, notamment à la fréquence cardiaque préopératoire.

#### II-14 – Concentrations plasmatiques d'alfentanil

Les concentrations plasmatiques d'alfentanil ont été dosées chez 13 patients sur 15. La concentration plasmatique moyenne d'alfentanil dans ce groupe atteignait  $50,3 \pm 18,8$  ng/ml. L'erreur de prédiction (PE ij) de la concentration plasmatique par le modèle de Scott a été calculée pour chaque concentration mesurée. Le biais du modèle (MDPE) était de  $-23,48$  % et sa précision ( $100 - \text{MDAPE}$ ) est de  $76,52$  %.

Aucune relation ( $P > 0,05$ ) n'a été mise en évidence entre les concentrations plasmatiques mesurées d'alfentanil et les valeurs de PAS, PAD, PAM, FC, BIS ainsi que les délais de survenu des différents évènements et les différences de DPAS, DPAD, DPAM, DFC par rapport à leur valeur de base.

# QUATRIEME PARTIE



- DISCUSSION -

L'objectif de cette étude était d'améliorer la stabilité hémodynamique lors de l'induction par voie inhalatoire avec le sévoflurane, par l'adjonction d'alfentanil, dont la concentration est maintenue constante à  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$ . L'étude a été réalisée sur trente patients, répartis en deux groupes placebo (P) et alfentanil (A) comparables en termes d'âge, de poids et de la taille. Les chiffres tensionnels obtenus en préopératoire (consultation et lors de la visite préopératoire) sont comparables entre les deux groupes.

## **I – Conditions d'intubation**

Dans la présente étude, les conditions globales d'intubation sont comparables dans les deux groupes. L'adjonction d'une concentration cible de  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$  a permis de diminuer l'incidence de toux et de raccourcir le délai d'induction dans le groupe alfentanil.

La diminution du délai d'intubation a été retrouvée aussi chez des patients ASA 1 avec les mêmes doses d'alfentanil [86].

Les conditions d'intubation sont jugées excellentes dans les groupes ayant reçu des concentrations cibles d'alfentanil de 25 à  $50 \text{ ng.ml}^{-1}$ . Chez les patients recevant une concentration cible de  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$  d'alfentanil, les conditions d'intubation ont été jugées un peu inférieures du fait de la fermeture de glotte obligeant à administrer un curare. Les morphiniques à fortes doses sont responsables d'une rigidité musculaire [89]. Seule une étude analysant par fibroscopie la filière laryngée, fait état d'une fermeture de glotte lors de l'administration de  $3 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$  de sufentanil [90]. A faible dose, le rôle des morphiniques sur le tonus des muscles laryngés n'est pas connu. Dans la présente étude, un tel phénomène n'a pas été observé. Plusieurs explications peuvent être apportées. La réalisation d'une anesthésie de glotte pourrait avoir antagonisé les

effets de l'alfentanil sur les cordes vocales. La concentration plasmatique réelle d'alfentanil aurait pu être inférieure chez ce groupe de patients hypertendus. Une telle hypothèse ne peut être retenue car l'erreur moyenne de prédiction des concentrations plasmatiques était superposable à celle obtenue précédemment chez les sujets ASA 1. La concentration plasmatique d'alfentanil dans le groupe 75 était estimée à  $51 \text{ ng.ml}^{-1} \pm 13,5$  [86].

## **II – Altérations hémodynamiques**

Les résultats trouvés dans cette étude posent le problème de l'amélioration hémodynamique des patients hypertendus lors de l'adjonction d'une concentration cible d'alfentanil à  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$ .

En effet, l'association d'une forte dose d'alfentanil ( $20 \mu\text{g.Kg}^{-1}$ ) au sévoflurane ou au propofol induit une chute moyenne de la PA d'environ 30 % [83]. 80 pour cent des patients développent une hypotension. Devant ces résultats, la trop forte dose d'alfentanil avait été incriminée et l'association sévoflurane et morphiniques discutée.

En revanche des doses plus faibles de fentanyl, ou d'alfentanil ne s'accompagnent pas de modifications hémodynamiques significatives [70, 86]. Au contraire, de faibles doses de morphiniques pourraient atténuer les modifications hémodynamiques. Une concentration cible plasmatique de  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$  d'alfentanil, réduit de moitié le nombre de patients ayant une élévation de plus de 30 % de la pression artérielle et/ou de la fréquence cardiaque [86].

Dans la présente étude, 40 % des patients dans le groupe alfentanil ont présenté un épisode d'hypertension artérielle pour 60 % dans le groupe placebo. Des épisodes d'hypotension artérielle ont été détectés pour 34 % des

patients dans le groupe placebo contre 54 % des patients dans le groupe alfentanil. L'analyse statistique n'a pu mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes aussi bien sur la proportion de patients présentant un événement hémodynamique (HTA ou hTA) que sur le nombre d'épisode par patients et leur durée. Cette analyse est probablement limitée par le faible effectif de patients, et par l'âge des patients (en moyenne supérieure à 65 ans)

Ces résultats ne sont pas comparables à l'étude menée par katoh [85] qui mettait en évidence que l'adjonction d'un morphinique au sévoflurane permettait de réduire les modifications hémodynamiques associées à l'induction. D'autres auteurs préconisent l'utilisation du sévoflurane seul sans adjonction du morphinique car une trop forte dose d'alfentanil pourrait entraîner une chute tensionnelle chez des patients hypertendus. Cela se retrouve dans cette étude pour laquelle une dose peu importante d'alfentanil a été utilisée, en effet aucun patient du groupe placebo n'a eu à bénéficier de l'administration d'éphédrine, à la différence du groupe alfentanil. Dans ce groupe 8 patients sur 15 ont reçu en moyenne 6 mg d'éphédrine.

Une induction inhalatoire au sévoflurane peut s'accompagner d'une élévation de la fréquence cardiaque potentiellement délétère chez les patients hypertendus et chez les coronariens [84]. Par contre, dans la présente étude, la fréquence cardiaque moyenne et ses variations au cours des différentes étapes de l'étude, sont plus basses dans le groupe alfentanil lors des manœuvres sur les voies aériennes. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes ( $p > 0,05$ ) en ce qui concerne la proportion de tachycardie et le pourcentage de patients présentant une fréquence cardiaque supérieure à 100 bpm. Dans la présente étude, les hasards de la randomisation ont conduit à obtenir un plus grand nombre de patients bêtabloqués dans le groupe placebo. Cette inégalité de répartition pourrait expliquer le moindre bénéfice de l'ajout

d'alfentanil sur la fréquence cardiaque par comparaison à l'étude antérieure chez le sujet sain [86]. Mangano et Coll retrouvent sur 100 patients coronariens ou avec des facteurs de risques cardiovasculaires, des épisodes d'ischémie myocardique péri opératoire. 80 % de ces épisodes ischémiques surviennent sans une variation de la fréquence cardiaque et 77 % des ischémies survenant en peropératoire surviennent sans une variation de la pression artérielle [91]. Une autre étude révèle que la plupart des épisodes ischémiques (57 %) périopératoires est associée à une tachycardie [92]. Les patients hypertendus non traités présentent un risque élevé d'ischémie myocardique. Les événements ischémiques étant toujours associés à une tachycardie. L'administration avec la prémédication d'une petite dose de bêtabloquant pourrait réduire de façon significative ce risque [93]. L'administration de bêtabloquant (atenolol), chez les patients coronariens ou à risque de coronaropathie, en périopératoire, maintenu pendant toute la durée de l'hospitalisation peut réduire la mortalité et l'incidence des complications cardiovasculaires pendant deux années suivant une intervention chirurgicale [94].

La prise préopératoire de bêtabloquants pourrait expliquer la corrélation entre la fréquence cardiaque de base et la valeur maximale de la fréquence cardiaque. A l'inverse, l'élévation maximale de la fréquence cardiaque par rapport à la valeur de base ainsi que l'écart de fréquence entre la fréquence cardiaque maximale et minimale n'étaient corrélées à aucune de ces variables notamment à la fréquence cardiaque préopératoire. Ceci suggère que, malgré les traitements pris en prémédication, les patients élèvent leur fréquence cardiaque en réponse aux stimuli nociceptifs. Ces résultats confirment un récent travail qui suggère que le maintien du traitement bêtabloquant pendant la seule période préopératoire est insuffisant à bloquer les réponses sympathiques. Seul le maintien d'un tel traitement, en période peropératoire et postopératoire, permet de bloquer correctement et suffisamment le traitement sympathique. Ce qui pourrait expliquer l'amélioration de la survie à 6 mois de patients coronariens

lorsqu'ils reçoivent pendant toute la période périopératoire un traitement bêtabloquant [95].

La tolérance hémodynamique lors de l'induction au sévoflurane présente quelques exceptions. Ainsi chez certains patients ayant une hyperventilation et une hypocapnie, 2 à 3 minutes suivant le début de l'administration du sévoflurane, une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle survient. Cette situation a été retrouvée chez un patient du groupe placebo, cette stimulation sympathique a été rapidement réversible sous brévilbloc<sup>R</sup>.

### **III – Critique méthodologique**

La présente étude, prospective, englobe un faible effectif de patients (30 patients au lieu des 40 patients prévus initialement). Des patients âgés (la moyenne d'âge était de 68 ans), donc fragiles, ce qui pourrait expliquer la sensibilisation de ces patients aux morphiniques.

### **IV – Effets secondaires**

#### **IV-1 - Complications respiratoires**

L'incidence des complications respiratoires à type de laryngospasme et de toux est la même que lors d'inductions par le propofol [94]. La survenue de phénomènes de toux ou de laryngospasme et d'une désaturation, est souvent en rapport avec l'existence d'un reflux de liquide gastrique au niveau du carrefour aérodigestif. Ces efforts sont aussi fréquemment en rapport avec des

essais de ventilation manuelle ou la mise en place trop précoce de la canule lorsque le patient n'est pas assez endormi.

D'autres études révèlent qu'avec le sévoflurane, l'incidence des complications respiratoires à type de toux est la même qu'avec le propofol ou légèrement supérieure [37].

Des auteurs ont observé une incidence des événements respiratoires plus faible avec le sévoflurane administré par la technique de la capacité vitale par comparaison aux autres halogénés [53]. Sur 68 patients réalisant une capacité vitale avec de différentes concentrations de sévoflurane seul un patient présente un phénomène de toux observé avec une concentration de 7,5 % de sévoflurane.

Une autre étude sur un effectif de patient plus petit, révèle qu'aucun événement respiratoire n'est observé avec une concentration de sévoflurane à 7,5 %, administré avec du N<sub>2</sub>O par la technique de la capacité vitale. Avec le sévoflurane, l'incidence des complications respiratoires à type de toux est la même qu'avec le propofol [37, 96].

Dans la présente étude, 2 patients (dans le groupe placebo) ont présenté des cas de laryngospasme avec une désaturation ayant nécessité l'utilisation du rocuronium.

#### IV-2 - Bradycardies

Des épisodes de bradycardies ont été décrits lors de l'inhalation de fortes concentrations de sévoflurane à l'induction chez l'enfant [97]. Ces bradycardies pourraient être en relation avec l'apparition fréquente d'un rythme nodal [38]. Chez l'adulte une étude réalisée chez des patients de chirurgie vasculaire retrouve des épisodes de bradycardie plus fréquents lors de l'induction

par sévoflurane par rapport à une induction par propofol [75]. Des cas d'asystolies ont été retrouvés au cours d'induction par le sévoflurane associé au rémifentanil, chez des patients de chirurgie cardiaque traités par des bêtabloquants ou par des inhibiteurs calciques [98].

Dans notre étude, 3 patients sur 30 ont dû recevoir de l'atropine pour des bradycardies sévères (fréquence cardiaque < 40 bpm). Deux d'entre eux étaient dans le groupe alfentanil. L'atropine a été administrée avant l'induction suite à un malaise vagal lors de la pose du cathéter artériel radial chez l'un d'entre eux. Les 2 autres patients ont été inclus dans le groupe alfentanil, un des patients étaient sous inhibiteur calcique (loxen).

Aucun cas d'asystolie n'a été retrouvé dans notre étude. Ces résultats confirment donc la sécurité d'emploi de faible dose de morphiniques en association avec le sévoflurane.

# CONCLUSION

---

L'induction par voie inhalatoire au sévoflurane présente de nombreuses indications, et de nombreux avantages dont une bonne tolérance hémodynamique. Néanmoins, certains patients présentent une tachycardie et une élévation tensionnelle préjudiciables chez les patients à risque comme l'hypertendu. L'adjonction d'une concentration cible de  $75 \text{ ng.ml}^{-1}$  d'alfentanil n'entraîne pas de modification au niveau des chiffres tensionnels et permet un meilleur contrôle de la fréquence cardiaque avant l'intubation. Cette moindre baisse de la fréquence cardiaque pourrait présenter un avantage chez les patients coronariens.

Des études complémentaires, avec un effectif plus important de patients, seraient nécessaires pour affirmer le bénéfice de l'association d'un morphinique à une induction inhalatoire chez les patients aux antécédents cardiovasculaires.

# ANNEXES

---

	HTA de grade I PAS 140-159 mmHg et/ou PAD 90-99 mmHg	HTA de grade II PAS 160-179 mmHg et/ou PAD 100-109 mmHg	HTA de grade III PAS $\geq$ 180 mmHg et/ou PAD $\geq$ 110 mmHg
Facteurs de risque cardiovasculaire			
Absence de facteur	Risque faible Traitement non médicamenteux	Risque moyen Traitement non médicamenteux	Risque élevé Traitement médicamenteux
1 ou 2 facteurs (sauf diabète)	Risque moyen Traitement non médicamenteux	Risque moyen Traitement non médicamenteux	Risque élevé Traitement médicamenteux
3 facteurs ou diabète ou atteinte organe cible	Risque élevé Traitement médicamenteux	Risque élevé Traitement médicamenteux	Risque élevé Traitement médicamenteux
Evénement cardiovasculaire	Risque très élevé Traitement médicamenteux	Risque très élevé Traitement médicamenteux	Risque très élevé Traitement médicamenteux

*Annexe I : Classification de l'HTA, stratification du risque de complication cardiovasculaire et décision thérapeutique en fonction de la sévérité de l'HTA, de l'association à un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, de l'atteinte d'organe cible et d'un antécédent d'accident cardiovasculaire*

Agent	Indication préférentielle	Indication possible	CI absolues	CI relatives
Diurétiques	HTA systolique HTA du sujet âgé Insuffisance cardiaque	Diabète	Hyperuricémie Insuffisance rénale	Dyslipidémie Grossesse
$\beta$ -bloquants	Insuffisance coronaire Arythmie	Insuffisance cardiaque modérée* Diabète	Asthme, bronchite chronique Bloc AV du 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> degré Insuffisance cardiaque sévère	Dyslipidémie Activité physique intense Artérite des MI
Inhibiteurs calciques	HTA systolique HTA du sujet âgé Insuffisance coronaire	Artérite des MI	Bloc AV du 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> degré †	Insuffisance cardiaque congestive †
$\alpha$ -bloquants	Hypertrophie prostatique	Dyslipidémie Intolérance au glucose		Hypotension orthostatique
IEC	Insuffisance cardiaque Infarctus du myocarde Néphropathie diabétique		Grossesse Hyperkaliémie Sténose des artères rénales	
Antagonistes AT-1	Toux avec les IEC	Insuffisance cardiaque Infarctus du myocarde	Grossesse Hyperkaliémie Sténose des artères rénales	

CI : contre-indication - Bloc AV : bloc auriculo-ventriculaire - \* posologie progressive et adaptée - † concerne le diltiazem et le varapamil

*Annexe II : Indications et contre-indications des antihypertenseurs en fonction du type d'HTA et des pathologies associées [xx]*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Coriat P., Laurent P., Bensouda A., Benammar M.S.  
Hypertension artérielle et anesthésie.  
Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Anesthésie-Réanimation, 36652 B20, 12-1989, 15 p.
  
2. Smain E., Brocas E., Marty J.  
Hypertension artérielle et anesthésie.  
20<sup>ème</sup> journée internationale de mises au point en anesthésie-réanimation.  
MAPAR, Ed 2002 : 159-170.
  
3. Anonymous.  
The sixth report of the Joint National Committee of prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure.  
Arch. Inter. Med. 1997 ; 157 : 2413-2446.
  
4. Adda M., Teboul J.L.  
Accès hypertensif aigu.  
Encycl. Med. Chir., Anesthésie-Réanimation, 36-725 F-50.
  
5. Samain E., Brocas E., Marty J.  
Hypertension artérielle péri-opératoire et anesthésie.  
SFAR, Ed. conférence d'actualisation 2001. 43<sup>ème</sup> congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Masson ; 2001 : 325-48.
  
6. Samain E., Bouillier H., Perret C., Safar M., Dagher G.  
Propofol modulates the angiotensin II induced calcium release in vascular smooth muscles cells from normotensive and hypertensive rats.  
Anesth. Analg. 2000 ; 90 : 546-52.

7. Demeure D., Pinaud M.  
Evaluation préopératoire de la circulation coronarienne.  
Ann. F. Anesth. Réanim. 1996 ; 15 : 284-94.
8. Goldman L., Caldera D.L.  
Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient.  
Anesthesiology 1979 ; 50 : 285-92.
9. Forrest J.B., Rehder K., Cahalan M.K., Goldsmith C.H.  
Multicenter study of general anesthesia III. Predictors of severe perioperative outcomes.  
Anesthesiology 1992 ; 76 : 3-15.
10. Allman K.G., Muir A., Howell S.J., Hemming A.E., Sear J.W., Foëx P.  
Resistant hypertension and preoperative silent myocardial ischemia in surgical patients.  
Br. J. Anaesth. 1994 ; 73 : 574-8.
11. Bedford R.F., Feinstein B.  
Hospital admission blood pressure : a predictor for hypertension following endotracheal intubation.  
Anesth. Analg. 1980 ; 59 : 367-70.
12. Howell S.J., Hemming A.E., Allman K.G., Glover L., Sear J.W., Foëx P.  
Predictors of postoperative myocardial ischaemia. The role of intercurrent arterial hypertension and other cardiovascular risk factors.  
Anaesthesia 1997 ; 52 : 107-11.

13. Wolters U., Wolf T., Stützer H., Schröder T., Pichlmaier H.  
Risk factors, complications and outcome in surgery : a multivariate analysis.  
Eur. J. Surg. 1997 ; 163 : 563-8.
14. Browner W.S., Li J., Mangano D.T.  
In-hospital and long-term mortality in following non cardiac surgery.  
JAMA 1992 ; 268 : 228-32.
15. Coriat P., Richer C., Douraki T., Gomez C., Hendricks K., Giudicelli J.F et al.  
Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction.  
Anesthesiology 1994 ; 81 : 299-307.
16. Ghignone M., Quintin L., Duke P.C., Kehler C.H., Calvillo O.  
Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation.  
Anesthesiology 1986 ; 64 : 36-42.
17. Roizen M.F.  
Anesthetic implications of concurrent disease.  
Anesthesia, Miller RD Ed, 1986, Churchill Livingstone : 325-359.
18. Goertz A.W., Lindner K.H., Schütz W., Schirmer U., Beyer M., Georgieff M.  
Influence of phenylephrine bolus administration on left ventricular filing dynamics in patients with coronary artery disease and patients with valvular aortic stenosis.  
Anesthesiology 1994 ; 81 : 49-58.

19. Vecht R.J., Swanson K.T., Nicolaidis E.P.  
Comparison of intravenous nicardipine and nitroglycerin to control systemic hypertension after coronary artery bypass grafting.  
Am. J. Cardiol. 1989 ; 64 : 19H-21H.
  
20. Dooley M., Goa K.L.,  
Uradipil : a reappraisal of its use in the management of hypertension.  
Drugs 1998 ; 56 : 929-55.
  
21. Feiss P., Nathan N.  
Anesthésiques halogénés.  
Ed. Techniques. Encycl. Med. Chir. (Paris, France).  
Anesthésie-Réanimation 1992, 36285 A<sup>10</sup>, 15 p.
  
22. Steib A., Bauer C.  
Anesthésiques halogénés.  
Ed. Pradel. Pharmacologie en anesthésiologie. 2<sup>ème</sup> édition, 1998, chapitre 5 :  
77-95.
  
23. Dexter F., Tinker J.H.  
Comparisons between desflurane and isoflurane or propofol on time to following commands and time to discharge.  
Anesthesiology 1995 ; 83 : 77-82.
  
24. Smith I., Ding Y., White P.  
Comparison of induction, maintenance and recovery characteristics of sevoflurane - N<sub>20</sub> and propofol – sevoflurane - N<sub>20</sub> with propofol - isoflurane-N<sub>20</sub> anesthesia.  
Anesth. Analg. 1992 ; 74 : 253-9.

25. Green W.B.  
The ventilatory effects of sevoflurane.  
*Anesth. Analg.* 1993 ; 77 : 67-72.
  
26. Yamakage M., Kohro S., Kawamata T., Namiki A.  
Inhibitory effects of four inhaled anesthetics on canine tracheal smooth muscle contraction and intracellular  $Ca^{2+}$  concentration.  
*Anesth. Analg.* 1993 ; 77 : 67-72.
  
27. Weiskopf R.B., Moope M.A., Eger E.I., Moorani M., Mc Kayl, Chortkoff B.  
Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in humans.  
*Anesthesiology* 1994 ; 81 : 995-1004.
  
28. Ebert T.J., Harkin C.P., Muzi M.  
Cardiovascular responses to sevoflurane : a review.  
*Anesth. Analg.* 1995 ; 81 : 511-22.
  
29. Smith I., Nathanson M., White P.F.  
Sevoflurane. A long awaited volatile anaesthetic.  
*British Journal of Anaesthesia* 1996 ; 76 : 435-445.
  
30. Nathan-Denizot N., Técoult E., Sadoune L.O.  
Sévoflurane.  
*Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 2<sup>ème</sup> Ed. Fa 36-285-A-10, 1999, 7 p.*
  
31. Doi M., Ikeda K.  
Respiratory effects of sevoflurane.  
*Anesth. Analg.* 1987 ; 66 : 241-4.

32. Doi M., Takahashi M., Ikeda K.  
Respiratory effects of sevoflurane used in combination with nitrous oxide and surgical stimulation.  
J. Clin. Anesth. 1994 ; 6 : 1-4.
33. Doi M., Ikeda K.  
Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane.  
Can. J. Anaesth. 1993 ; 40 : 122-126.
34. Katoh T., Ikeda K.  
A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine.  
Can. J. Anaesth. 1994 ; 41 : 1214-1219.
35. Ebert T.J., Khavash E.D., Rooke G.A., Shroff A., Muzi M.  
Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing non cardiac surgery with sevoflurane and isoflurane.  
Sevoflurane Ischemia Study Group. Anesth. Analg. 1997 ; 85 : 993-999.
36. Fredman B., Nathanson M.H., Smith I., Wang J., Klein K., White P.F.  
Sevoflurane for out patient anesthesia : a comparison with propofol.  
Anesthesia Analgesia 1995.
37. Jellish S.W., Lien C.C., Jerrel Fontenot H., Hall R.  
The comparative effects of sevoflurane versus propofol in the induction and maintenance of anesthesia in adult patients.  
Anesth. Analg. 1996 ; 82 : 479-85.

38. Green D.H., Townsend P., Bagshaw O., Stokes M.A.  
Nodal rhythm and bradychardia during inhalation induction with sevoflurane in infants. A comparison of incremental and high concentrations techniques.  
Br. J. Anaesth. 2000 ; 85 : 368-70.
39. Gallagher J.D., Stenven N., Weindling S.N., Anderson G., Eillinger M.  
Effects of sevoflurane on QT interval in a patient with congenital long QT syndrome.  
Anesthesiology, V89, n°6, 1998.
40. Vial G., Nathan N., Ben Rhaiem M., Peyclit A., Feiss P.  
Paroxysmic systemic hypertension during inhalation induction with sevoflurane 8 %.  
Can. J. Anaesth. 2000 ; 47 : 191-192.
41. Walpole R., Logan M.  
Effect of sevoflurane concentration on inhalation induction of anaesthesia in the elderly.  
Br. J. Anaesth. 1999 ; 82 : 20-24.
42. Gravel N.R., Searle N. R., Jean T., Michel C., Micheline R., Line G.  
Comparison of the haemodynamic effects of sevoflurane anaesthesia induction and maintenance VS TIVA in CABG surgery.  
Can. J. Anaesth. 1999 ; 49, 31 : 240-246.
43. Tomoki N., Takashi M., Kazvo H., Charles M.  
Interactions between nicardipine and enflurane, isoflurane, and sevoflurane.  
Can. J. Anaesth. 1997 ; 44, 10 : 1071-1076.

44. Woodforth I.J., Hicks R.G., Crawford M.R., Stephen J.P., Burked J.  
Electroencephalographic evidence of seizure activity under deep sevoflurane anesthesia in a nonepileptic patients.  
*Anesthesiology* 1997 ; 87 : 1579-1582.
45. Vakkuri A., Jäntti V., Särkelä M., Lindgren L., Korttila K., Yli-Hankala A.  
Epileptiform EEG during sevoflurane mask induction : effect of delaying of the onset of hyperventilation.  
*Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000 ; 44 : 713-719.
46. Yli-Hankala A., Vakkuri A., Särkelä M., Lindgren L., Korttila K., Jäntti V.  
Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane.  
*Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1596-1603.
47. Constant I., Dubois M.C., Piat V., Moutard M.L., Mc Cue M., Murat I.  
Changes in electroencephalogram and autonomic cardiovascular activity during induction of anesthesia with sevoflurane compared with halothane in children.  
*Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1604-1615.
48. Iijima T., Nakamura Z., Iwao Y., Sankawa H.  
The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy.  
*Anesth. Analg.* 2000 ; 91 : 989-95.
49. Bourne J.G.  
General anaesthesia for out-patients with special reference to dental extraction.  
*Proc. R. Soc. Med.* 1954 ; 5 : 416-422.

50. Colas M. J., Tetrault J.P., Dumais L., Truong P., Claprod Y. , Martin R.  
The SIBI<sup>TM</sup> connector : a new medical device to facilitate preoxygenation and reduce waste anesthetic gases during inhaled induction with sevoflurane.  
*Anesth. Analg.* 2000 ; 91 : 1555-9.
51. Wilton N.C., Thomas V.L.  
Single breath induction of anaesthesia using a vital capacity breath of halothane, nitrous oxide and oxygen.  
*Anaesthesia* 1986 ; 41 : 472-476.
52. Rowbottom S.J., Yukioka H., Fujimori M.  
Comparison of conventional and inhalational induction of anaesthesia with enflurane.  
*Anaesthesia* 1990 ; 45 : 43-45.
53. Yurino M., Kimura H.  
Induction of anesthesia with sevoflurane, nitrous oxide and oxygen. A comparison of spontaneous ventilation and vital capacity rapid inhalation induction (VUR<sub>11</sub>) techniques.  
*Anesth. Analg.* 1993 ; 76 : 598-601.
54. Berthoud M., Read D.H., Norman J.  
Préoxygénation : how long ?  
*Anaesthesia* 1983 ; 38 : 96-102.
55. Segura P., Billaud-Boichon A., Otteni J.C.  
Préoxygénation en anesthésie  
*Encycl. Med. Chir. Anesthésie-Réanimation*, 36-375-A-50, 2000, 4 p.

56. Nimmagadda U., Chiravuri S.D., Salim M.R., Joseph N.J., Wafai Y., Cry E.L., Orbany M.I.  
Preoxygenation with tidal volume and deep breathing technics on the impact of duration of breathing and fresh gas flow.  
Anesth. Analg. 2001 ; 92 (5) : 1337-41.
57. Mc Gowan P., Skinner A.  
Preoxygenation : the importance of a good face mask seal.  
Br. J. Anaesth. 1995 ; 75 : 777-778.
58. De Dayne C., Struys M., Heylen R., De Jongh R., Vanderlaenen M., Buyse L.  
Influence of intravenous clonidine pretreatment on anesthetic requirements during bispectral EEG guided sevoflurane anesthesia.  
J. Clin. Anesth., 2000 ; 12 : 52-57.
59. Inomata S., Yaguchi Y., Toyooka H.  
The effects of clonidine premedication on sevoflurane requirements and anesthetic induction time.  
Anesth. Analg. 1999 ; 89 : 204-208.
60. Nishiyama T., Matsukawa T., Yokoyama T., Hanaoka K.  
Rapid inhalation induction with 7 % sevoflurane combined with intravenous midazolam.  
J. Clin. Anesth. 2002 ; 14 : 290-5.
61. Muzi M., Colinco M.D., Robinson B.J., Ebert T.  
The effects of premedication on inhaled induction with sevoflurane.  
Anesth. Analg. 1997 ; 85 : 1145-8.

62. Cros A.M., Lopez C., Kandel T., Sztark F.  
Determination of sevoflurane alveolar concentration for tracheal intubation with remifentanyl and muscle relaxant.  
*Anesthesia* 2000 ; 55 : 965-9.
63. Lienhart A.  
Protoxyde d'azote.  
*Encycl. Med. Chir. Anesthésie-Réanimation*. 36279 A<sup>10</sup>, 6-1990, 13 p.
64. Eisele J.H.  
Cardiovascular effects of nitrous oxide.  
Eger E I, II, ed *Nitrous Oxide / N<sub>2</sub>O*. London : Arnold, 1985, 125-56.
65. Muzi M., Robinson B.J., Ebert T.J., O'Brien T.J.  
Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults.  
*Anesthesiology* 1996 ; 85 : 536-43.
66. Yurino M., Kimura H.  
Comparison of induction time and characteristics between sevoflurane and sevoflurane / nitrous oxide.  
*Acta Anaesthesiol. Scand.* 1995 ; 39 : 356-8.
67. Hall J.E., Stewart J.M., Harmer M.  
Single breath inhalation induction of sevoflurane anaesthesia with and without nitrous oxide : a feasibility study adults and comparison with an intravenous bolus of propofol.  
*Anaesthesia* 1997 ; 52 : 410-15.

68. O'Shea H., Moultrie S., Drummond G.B.  
Influence of nitrous oxide on induction of anaesthesia with sevoflurane.  
Br. J. Anaesth. 2001 ; 87 : 286-8.
69. Shaw A.D.S., Chamberlain S.K., Sapsed-Byrne S.D., Lockwood G.G.  
Nitrous oxide and carbon dioxide have no effect on the blood-gas solubilities of sevoflurane and isoflurane.  
Anesth. Analg. 1998 ; 87 : 1412-1415.
70. Katoh T., Nakajimay Y., Moriwaki G., Kobayashi S., Suzuki A., Iwamoho T., Bito H., Ikeda K.  
Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl.  
Br. J. Anaesth. 1999 ; 82 : 561-5.
71. Joo H.S., Perks W.J., Belo S.E.  
Sevoflurane with remifentanyl allows rapid tracheal intubation without neuromuscular blocking agents.  
Can. J. Anesth. 2001 ; 48 : 646-50.
72. Sivalingam P., Kandasamy R., Dha Kshimamoorth P., Madhavan G.  
Tracheal intubation without muscle relaxant. A technique using sevoflurane vital capacity induction and alfentanil.  
Anaesth. Intensive Care 2001 ; 29 : 383-7.
73. Djaiani G.N., Hall J., Pugh S., Peaston R.T.  
Vital capacity inhalation induction with sevoflurane : an alternative to standard intravenous induction for patients undergoing cardiac surgery.  
J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2001 ; 15 (2) : 169-74.

74. Godet G., Watremez C., El Kettani C., Soriano C., Coriat P.  
A comparison of sevoflurane, target-controlled infusion propofol and propofol / isoflurane anesthesia in patients undergoing carotid surgery. A quality of anesthesia and recovery profile.  
*Anesth. Analg.* 2001 ; 93 (3) : 560-5.
75. Gravel N.R., Searle N.R., Taillefer J., Carrier M., Roy M., Cragnon L.  
Comparison of the haemodynamic effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance VS TIVA in CABG surgery.  
*Can. J. Anesth.* 1999 ; 46 (3) : 240-6.
76. Schaut D. J., Khona R., Gross J.B.  
Sevoflurane inhalation induction for emergency cesarean section in a parturient with no intravenous access.  
*Anesthesiology* 1997 ; 86 : 1392-1394.
77. Cros A.M., Chopin F., Lopez C., Kays C.  
Induction anesthésique avec le sévoflurane chez le patient adulte avec des signes prédictifs d'une intubation difficile.  
*Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 2002 ; 21 : 249-55.
78. Gentz B.A., Malan T.P. Jr.  
Renal Toxicity with sevoflurane : a storm in a teacup .  
*Drugs* 2001 ; 61 (15) : 2155-62.
79. Higuchi H., Adachi Y., Wada H., Kanno M., Satoh T.  
The effects of low-flow sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal function in patients with stable moderate renal insufficiency.  
*Anesth. Analg.* 2001 ; 92 (3) : 650-5 .

80. Kinouchi K., Okawa M., Fukumitsu K., Tachibana K., Kitamura S., Taniguchi A.  
Two pediatric cases of malignant hyperthermia caused by sevoflurane.  
Masui : 2001 ; 50 (11) : 1232-5 ?
81. Vanner R., Pryle B., O'Dwyer J., Reynold F.  
Upper oesophageal sphincter pressure during inhalational anaesthesia.  
Anaesthesia 1992 ; 47 : 950-954.
82. Nathan N.  
Induction au masque chez l'adulte.  
Conférence d'actualisation. 39<sup>ème</sup> congrès national d'Anesthésie-Réanimation. Elsevier Ed Paris 1997 ; pp 251-60.
83. Nathan N., Vial G., BenRhaïem M., Peyclit A., Feiss P.  
Induction with propofol target-concentration infusion us 8 % sevoflurane inhalation and alfentanil in hypertensive patients.  
Anaesthesia 2001 ; 56 : 251-8.
84. Vakkuri A.P., Lindgren L., Korttila K.T., Yli Hankala A.M.  
Transient hyperdynamic response associated with controlled hypocapnic hyperventilation during sevoflurane-nitrous oxide mask. Induction in adults.  
Anesth. Analg. 1999 ; 88 : 1384-8.
85. Katoh T., Kobayashi S., Suzuki A., Iwamoto T., Bito H, Ideka K  
The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision.  
Anesthesiology 1999 ; 90 : 398-405.

86. Vandroux D., Ben Rhaiem M., Feiss P., Nathan D.  
Effet de l'adjonction d'alfentanil sur la vitesse et la qualité de l'induction par inhalation d'une capacité vitale de sevoflurane.  
Ann. Fr. Anesth. Rea 2001 (abstract sous presse).
87. Raener D.B., Buschman A., Varvel J.R., Phillip B.K., Johnson M.D., Stein D., Shafer S.L.  
The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion system for alfentanil.  
Anesthesiology 1990 ; 73 : 66-72.
88. Barvais L., Cantraine F., D'Hollander A., Coussaert E.  
Predictive accuracy of continuous alfentanil infusion in volunteers : variability of different pharmacokinetic alts.  
Anesth. Analg. 1993 ; 77 : 801-10.
89. Arandia H.Y., Patil V.U.  
Glottic closure following large doses of fentanyl.  
Anesthesiology 1987 ; 66 (4) : 574-5.
90. Bennett J.A., Abrams J.T., Van Riper D.F., Horrow J.C.  
Difficult or impossible ventilation after sufentanil induced anesthesia is caused primarily by vocal cord closure.  
Anesthesiology 1997 ; 85 (5) : 1070-4.
91. Mangano D.T., Hollenberg M., Fegat G., Meyer M.L., London M.J., Tubau J.F., Krupski W.C.  
Perioperative myocardial ischemia in patients undergoing non cardiac surgery.  
J. Am. Coll. Cardiol. J.I.D. 1991 ; 17 : 843-850.

92. Mangano D.T., Wong M.G., London M.J., Tubau J.F., Rapp J.A.  
Périoperative myocardial ischemia in patients undergoing non cardiac surgery.  
J. Am. Coll. Cardiol. J.I.D. 1991 ; 17 : 851-857.
93. Stone J.G., Foex P., Sear J.W., Johnson L.L., Khambatta H.J., Triner L.  
Myocardial ischemia in untreated hypertensive patients. Effect of a single small oral dose of a beta-adrenergic blocking agent.  
Anesthesiology J.I.D. 1988 ; 687 : 495-500.
94. Mangano D.T., Layung E.L., Wallace A., Tateo I.  
Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non cardiac surgery.  
N. Engl. J. Med. J.I.D. 1996 ; 335 : 1713-1720.
95. Zaugg M., Tagliente T., Lucchinetti E., Jacobs E., Krol M., Bodian C., Reigh D.L., Silverstein J.H.  
Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing non cardiac surgery.  
Anesthesiology J.I.D. 1999 ; 91 : 1674-1686.
96. Joo H.S., Perks W.I.  
Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction : a meta analysis.  
Anesth. Anal. 2000 ; 91 : 213-9.
97. Townsenol P., Stokes M.A.  
Bradycardia during rapid inhalation induction with sevoflurane in children.  
Br. J. Anaesth. 1998 ; 80-410.

98. Kurdi O., Deluze A., Marret E., Bonnet F.

Asystole during anaesthetic induction with remifentanil and sevoflurane.

B.J.A. 2001 ; 87 (6) : 943.

# TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
INTRODUCTION.....	12
 <b>PREMIERE PARTIE</b>	
I - La maladie hypertensive.....	15
I-1 – Prévalence et risques liés à l’hypertension artérielle .....	15
I-2 – Définition .....	15
I-3 – Etiologie.....	16
Hypertension artérielle essentielle .....	16
Hypertension artérielle secondaire.....	16
I- 4 – Forme manométrique .....	17
I-5 – Prise en charge de l’hypertension artérielle.....	17
 II – Physiopathologie de l’hypertension artérielle et conséquence pour l’anesthésie.....	18
II-1 – Remodelage de la paroi artérielle .....	19
II-2 – Dysfonction endothéliale.....	20
II-3 – Altération des systèmes de régulation .....	20
II-3-1 – Autorégulation viscérale.....	20
II-3-2 – Système nerveux sympathique .....	21
II-3-3 – Système rénine-angiotensine .....	22
II-4 – Dysfonction diastolique et hypertrophie ventriculaire gauche .....	24
 III – Anesthésie chez l’hypertendu .....	25
III-1 – Prise en charge préopératoire .....	25
III-1-1 Contrôle de l’hypertension artérielle.....	25

III-1-2 – Recherche des risques de complications péri- opératoires.....	26
III-1-3 – Evaluation de la fonction ventriculaire gauche.....	26
III-2 – Risque opératoire en fonction de l'importance de l'hypertension artérielle .....	27
III-2-1 - Hypertension artérielle non contrôlée.....	28
III-2-2 – Hypertension artérielle contrôlée .....	29
III-3 – Risque opératoire en fonction du type de chirurgie .....	29
III-4 – Risque opératoire en fonction de la pathologie viscérale associée .....	30
III-4-1 – Insuffisance coronaire .....	30
III-4-2 – Altération de la fonction ventriculaire gauche.....	30
III-5 – Interaction entre le traitement anti-hypertenseur et les agents de l'anesthésie générale .....	31
III-5-1 – Bêtabloquants .....	31
III-5-2 – Inhibiteurs calciques.....	32
III-5-3 – Inhibiteurs de l'enzyme de conversion .....	33
III-5-4 – Diurétiques .....	34
III-5-5 – Les antihypertenseurs centraux .....	34
Clonidine .....	34
Alpha-méthyl dopa.....	35
III-6 – Risque opératoire en fonction de l'agent utilisé.....	35
III-7 – Gestion du risque opératoire .....	36
III-7-1 – Hypotension artérielle péri-opératoire .....	36
III-7-2 – Elévation tensionnelle péri-opératoire .....	37
IV – Induction par voie inhalatoire chez l'adulte.....	39
IV-1 – Généralités.....	39
<i>Formule développée des principaux agents</i> .....	39
<i>Propriétés physico-chimiques</i> .....	40

<i>Cinétique</i> .....	41
<i>Effets sur le système nerveux central</i> .....	45
<i>Effets respiratoires</i> .....	47
<i>Effets cardio-vasculaires</i> .....	49
IV-2 – Le sévoflurane.....	50
<i>Généralités</i> .....	50
<i>Effets respiratoires</i> .....	51
<i>Effets hémodynamiques</i> .....	52
<i>Effets neurologiques</i> .....	54
IV-3 – Principes généraux de l'induction inhalatoire.....	55
IV-3-1 – Généralités .....	55
IV-3-2 – Formation, information du patient .....	56
IV-3-3 – Préparation du circuit.....	56
IV-3-4 – Vitesse d'induction .....	57
IV-3-5 – Préoxygénation.....	58
<i>Techniques de préoxygénation</i> .....	60
Préoxygénation en ventilation dans le volume courant .....	60
Préoxygénation en ventilation dans la capacité vitale .....	60
<i>Conditions d'efficacité du système d'oxygénation</i> .....	61
<i>Limites de la préoxygénation</i> .....	62
IV-3-6 – Effets de la prémédication sur l'induction inhalatoire .....	62
IV-3-7 – Les effets des adjuvants .....	64
<i>Le protoxyde d'azote</i> .....	64
<i>Sévoflurane et protoxyde d'azote</i> .....	66
<i>Sévoflurane et morphinique</i> .....	65
IV-4 – Indication de l'induction inhalatoire .....	66
IV-4-1 – Patients aux antécédents cardiovasculaires.....	66

IV-4-2 – Autres indications .....	67
IV-5 – Contre-indications de l'induction inhalatoire .....	68
IV-5-1 – Insuffisance rénale .....	68
IV-5-2 – Hyperthermie maligne .....	68
IV-5-3 – Patients présentant une symptomatologie de reflux gastro-oesophagien ou un risque d'estomac plein.....	68

## **DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE**

I – Bases scientifiques .....	71
II – But de l'étude.....	72
III – Type d'étude.....	72
IV – Matériel et méthodes.....	72
IV-1 – Population étudiée.....	72
IV-1-1 – Critères d'inclusion.....	72
IV-1-2 – Critères d'exclusion .....	73
IV-2 – Inclusion des patients .....	74
IV-3 – Déroulement de l'étude.....	74
IV-3-1 – Prémédication.....	74
IV-3-2 – Intervention .....	74
IV-3-2-1 – Monitoring.....	74
IV-3-2-2 – Induction de l'anesthésie.....	75
IV-4 – Gestion des effets secondaires .....	77
IV-5 – Surcoût de l'étude .....	78
IV-6 – Considérations éthiques .....	78

V – Critères d'évaluation .....	79
V-1 – Critère principal.....	79
V-2 – Critères secondaires.....	79
VI – Recueil des données et paramètres mesurés .....	79
VII – Analyse statistique .....	80

### **TROISIEME PARTIE : LES RESULTATS**

I – Caractéristiques de la population .....	82
I-1 – Données démographiques .....	82
I-2 – Valeurs hémodynamiques en préopératoire.....	82
I-3 – Type de chirurgie .....	83
I-4 – Traitement antihypertenseur en préopératoire .....	84
II – Analyse descriptive et comparative.....	84
II-1 – Conditions d'intubation oro-trachéale .....	84
II-2 – Délai de survenue des différentes phases du protocole d'étude.....	86
II-3 – Valeurs moyennes du BIS .....	87
II-4 – Médicaments administrés en cas d'effets secondaires .....	88
II-5 – Valeurs maximales et minimales des chiffres tensionnels.....	88
II-6 – Analyse des altérations hémodynamiques.....	89
II-7 – Valeurs moyennes de la pression artérielle systolique au cours des différentes phases du protocole d'étude.....	90
II-8 – Valeurs moyennes des PAD et des PAM .....	91
II-9 – Variations de PAS .....	93
II-10 – Variations de la PAD .....	94

II-11 – Variations de la PAM .....	95
II-12 – Valeurs moyennes de la fréquence cardiaque lors des différentes phases de l'étude .....	96
II-13 – Analyse des fréquences cardiaques sur l'ensemble des enregistrements .....	98
II-14 – Concentration plasmatique d'alfentanil.....	101

#### **QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION**

I – Conditions d'intubation .....	103
II – Altérations hémodynamiques .....	104
III – Critiques méthodologiques.....	107
IV – Effets secondaires .....	107
IV-1 – Complications respiratoires.....	107
IV-2 – Bradycardie .....	108

<b>CONCLUSION.....</b>	<b>110</b>
------------------------	------------

<b>ANNEXES.....</b>	<b>112</b>
---------------------	------------

<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>115</b>
---------------------------	------------

## 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, puissé-je avoir un sort contraire.*

## **RESUME :**

Objectif : Evaluer la stabilité hémodynamique chez les patients hypertendus équilibrés, par l'adjonction d'une concentration cible de 75 ng.ml<sup>-1</sup> à une induction par voie inhalatoire.

Méthode : Après accord du CCPRB et consentement éclairé, 30 patients hypertendus ont été inclus de manière randomisée, en double aveugle. Ils ont reçu soit un placebo soit un morphinique (alfentanil) délivré avec un objectif de concentration de 75 ng/ml par un pousse seringue électrique selon le modèle pharmacocinétique de Scott adapté au poids. Le critère principal était le nombre des patients chez lesquels survenait une variation de 30 % de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs préanesthésiques. L'enregistrement des valeurs hémodynamiques (pression artérielle, ECG) était effectué de façon continue jusqu'à 5 minutes après l'intubation.

Résultats : Aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne la proportion de patients ayant présenté une hyper ou une hypotension au cours de l'induction, le nombre d'épisodes et la durée des altérations hémodynamiques. Par contre les délais d'intubation étaient plus courts, la fréquence cardiaque plus stable et les réflexes de toux à l'intubation moins fréquents chez les patients recevant de faibles doses d'alfentanil.

## **MOTS CLES :**

- Hypertendus équilibrés
- Induction inhalatoire
- Sévoflurane
- Alfentanil