

# L'ANESTHESIE DU CHIEN AU SEVOFLURANE

## ETUDE COMPAREE AVEC L'ISOFLURANE

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2004  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Anne, Stéphanie, Marie BOULESTIN**  
Née, le 5 décembre 1974 à RENNES (Ille-et-Vilaine)

---

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE**

---

### JURY

PRESIDENT :  
**M. Christian VIRENQUE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :  
**M. Patrick VERWAERDE**  
**M. André AUTEFAGE**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE  
**ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur	: M.	<b>P. DESNOYERS</b>
Directeurs honoraires.....	: M.	<b>R. FLORIO</b>
	M.	<b>J. FERNEY</b>
	M.	<b>G. VAN HAVERBEKE</b>
Professeurs honoraires.....	: M.	<b>A. BRIZARD</b>
	M.	<b>L. FALIU</b>
	M.	<b>C. LABIE</b>
	M.	<b>C. PAVAU</b>
	M.	<b>F. LESCURE</b>
	M.	<b>A. RICO</b>
	M.	<b>A. CAZIEUX</b>
	Mme	<b>V. BURGAT</b>
	M.	<b>D. GRIESS</b>
	M.	<b>J. CHANTAL</b>
	M.	<b>J.-F. GUEIFI</b>

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

---

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **DARRE Roland**, *Productions animales*  
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

---

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*  
M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*  
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*  
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE**

---

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*  
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*  
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*  
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

---

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

**INGÉNIEUR DE RECHERCHES**

---

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

**PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

---

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

---

**MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE**

---

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

---

**MAÎTRE DE CONFERENCES CLASSE NORMALE**

---

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*  
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*  
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*  
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*  
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*  
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme BRET-BENNIS Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*  
Mme CAMUS-BOUCLAIVILLE Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme COLLARD-MEYNAUD Patricia, *Pathologie chirurgicale*  
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. DUCOS Alain, *Zootecnie*  
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*  
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. GUERIN Jean-Luc, *Productions animales*  
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*  
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. MARENDI Marc, *Pathologie de la reproduction*  
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*  
Mme MESSUD-PETIT Frédérique, *Pathologie infectieuse*  
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*  
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*  
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*  
Mme RAYMOND-LETRON Isabelle, *Anatomie pathologique*  
M. SANS Pierre, *Productions animales*  
Mlle TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*  
M. VALARCHER Jean-François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*  
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

---

**MAÎTRE DE CONFERENCES CONTRACTUELS**

---

M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*  
N. DESMAIZIERES Louis-Marie, *Clinique équine*  
M. LEON Olivier, *Elevage et santé en productions avicoles et porcines*

---

**MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

---

M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

---

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

---

M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*  
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie pathologique des animaux de rente*  
Mme MEYNADIER-TROEGELER Annabelle, *Alimentation*  
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*  
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE**  
**Professeur des Universités**  
**Praticien Hospitalier (Anesthésiologie)**

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Hommages respectueux.*

**A Monsieur le Professeur André AUTEFAGE**  
**De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**  
**Pathologie chirurgicale**

*Vous m'avez confié ce sujet de thèse et c'est avec vous que j'ai initié ce travail. Je tiens à vous remercier pour votre accueil, votre gentillesse et de m'avoir accordé le temps nécessaire à la réalisation de ce projet. Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de toute notre gratitude.*

**A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE**  
**Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**  
**Anesthésie-Réanimation**

*Vous m'avez proposé votre aide dans la phase finale de ce travail. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et pour avoir corrigé si rapidement mon manuscrit. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.*



*A maman, Marie-Ernesta Tilly.* Tu as toujours soutenu et encouragé mes projets et tu as toujours été là pour partager les bons et les mauvais moments. J'espère que tu es fière de moi.

*A mon père, André Boulestin,* Books and work addict. J'espère que tu liras aussi ce « livre ».

*A mon grand-père Ernest,* qui avait toujours voulu être vétérinaire.

*A ma grand-mère Thérèse*

*A Nicolas* pour nos souvenirs d'enfance

*A mon arrière-grand-mère Marie*

*A mes oncles et tantes*

*A mes cousins*

*A mes amis Jean-Jacques, Philippe, Martial et Karim,* qui sont partis trop vite et surtout trop tôt.

A tous mes amis

A tous ceux que j'aime

*Et à tous ceux dans le monde qui souffrent de la guerre.*





*« Le savoir élève celui qui n'est pas haut placé »*

*AVICENNE*



# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE SEVOFLURANE.....</b>	<b>17</b>
<b>I ASPECTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>19</b>
I. 1. Propriétés physico-chimiques.....	19
I. 2. Stabilité chimique.....	19
I. 3. Vaporisation.....	19
<b>II PHARMACOLOGIE DU SEVOFLURANE.....</b>	<b>21</b>
II.1. Puissance anesthésique.....	21
II. 1. 1. Notion de concentration alvéolaire minimale.....	21
II. 1. 2. Facteurs affectant la MAC.....	21
II. 2. Pharmacocinétique du sévoflurane.....	23
II. 2. 1. L'induction par le sévoflurane.....	23
II. 2. 2. Maintien de l'anesthésie/Maniabilité.....	25
II. 2. 3. Rapidité du réveil.....	27
II. 3. Métabolisme et toxicité.....	29
II. 3. 1. Les biotransformations.....	29
II. 3. 2. Le Composé A.....	31
<b>III EFFETS BIOLOGIQUES ET TOXIQUES.....</b>	<b>32</b>
III. 1. Effets cardio-vasculaires.....	32
III. 1. 1. Effet hémodynamique.....	32
III. 1. 2. Effet sur la perfusion des organes.....	33
III. 1. 3. Effets sur le myocarde.....	33
III. 1. 4. Sensibilisation du cœur aux sympathicomimétiques.....	34
III. 1. 5. Effets sur la coagulation du sang.....	34
III. 2. Effets sur la ventilation.....	34
III. 3. Effets sur la fonction rénale.....	36
III. 4. Effets sur la fonction hépatique.....	37
III. 5. Effets sur le système nerveux central.....	38
III. 5. 1. Effets sur les vaisseaux cérébraux.....	38
III. 5. 2. Effets sur l'électroencéphalogramme (EEG) / effets epileptogènes...38	
III. 6. Effets neuromusculaires.....	39
III. 7. Etudes génétiques et immunologiques.....	40
III. 8. Pollution des salles de chirurgie.....	40

<b>SECONDE PARTIE : EXPERIMENTATION CLINIQUE.....</b>	<b>43</b>
<b>I PATIENTS, MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>45</b>
I 1 Les animaux.....	45
I 2 Le circuit.....	45
I 3 Le protocole anesthésique.....	45
I 4 Analyse statistique.....	48
<b>II RESULTATS.....</b>	<b>49</b>
II 1 Caractéristiques des patients.....	49
II 2 Le maintien de l'anesthésie.....	49
II 3 Paramètres cardio-vasculaires.....	51
II 4 Ventilation et échanges gazeux.....	51
II 5 Le réveil.....	51
<b>III DISCUSSION.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>61</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>65</b>

# LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

## Figures

<b>Figure 1</b> : Structure chimique du sévoflurane et de l'isoflurane.....	18
<b>Figure 2</b> : Rapport fraction alvéolaire (FA)/fraction inspirée (FI) en fonction de la durée d'administration des différents halogénés. La fraction alvéolaire augmente à une vitesse inversement proportionnelle à la solubilité de l'anesthésique dans le sang .....	24
<b>Figure 3</b> : Courbes d'élimination du sévoflurane, de l'isoflurane et du desflurane. FA, fraction alvéolaire ; FA0, dernière concentration alvéolaire avant l'arrêt de l'administration de l'agent halogéné.....	26
<b>Figure 4</b> : Dégradation du sévoflurane .....	28
<b>Figure 5</b> : Evolution de la fréquence cardiaque au cours de l'anesthésie.....	50
<b>Figure 6</b> : Evolution des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique au cours de l'anesthésie.....	53
<b>Figure 7</b> : Evolution de la fréquence respiratoire au cours de l'anesthésie.....	54
<b>Figure 8</b> : Evolution de l'oxymétrie pulsée et du CO <sub>2</sub> expiré au cours de l'anesthésie.....	55
<b>Figure 9</b> : Délais de réapparition du réflexe palpébral, d'extubation, d'apparition du premier mouvement spontané, d'obtention du décubitus sterno-abdominal après sévoflurane ou après isoflurane.....	56

## Tableaux

<b>Tableau 1.</b> Propriétés physico-chimiques des anesthésiques halogénés les plus utilisés.....	20
<b>Tableau 2.</b> Valeur de la MAC des anesthésiques volatils dans différentes espèces.....	22
<b>Tableau 3.</b> Valeurs de la MAC chez l'homme dans 100% O <sub>2</sub> ou dans 66%N <sub>2</sub> O.....	22
<b>Tableau 4.</b> Coefficients de partage de quelques anesthésiques volatils.....	22
<b>Tableau 5.</b> Biotransformations des anesthésiques volatils chez l'homme.....	28
<b>Tableau 6.</b> Caractéristiques des patients.....	49



## INTRODUCTION

Depuis l'Antiquité des moyens divers ont été utilisés pour soulager la douleur lors d'intervention chirurgicale, comme l'administration d'Opiacés mais aussi la compression des carotides. C'est aux XIXe et XXe siècles que les progrès les plus importants en matière d'anesthésie ont été réalisés. L'anesthésie vétérinaire s'est alors développée parallèlement à l'anesthésie humaine. En 1824 les propriétés analgésiques du protoxyde d'azote chez le chien sont découvertes. L'anesthésie par administration d'hydrate de chloral par voie intra veineuse est décrite en 1875, elle sera utilisée chez le cheval dès 1878. Dans la première partie du XXe siècle, les animaux sont le plus souvent anesthésiés au moyen de chloroforme ou d'éther. Puis dans la seconde moitié du XXe siècle, l'anesthésiologie vétérinaire s'est développée, devenant une discipline à part entière. A présent, les animaux bénéficient des progrès de l'anesthésie humaine avec l'apparition de nouveaux anesthésiques plus performants et plus sûrs comme le sévoflurane.

Le sévoflurane a été synthétisé en 1969, quelques années après l'isoflurane, par les laboratoires Baxter-Travenol à Morton Grove (Etats-Unis) (Wallin 1975). Les essais cliniques de phase I donnèrent de bons résultats (Holaday 1981) mais en raison du desintérêt de la firme Baxter pour les anesthésiques et de certaines caractéristiques le rendant a priori peu compétitif face aux autres anesthésiques, le développement du sévoflurane fut abandonné (Brown 1995). A la fin des années 80, la firme japonaise Maruishi s'intéressa au produit et en assura le développement pour l'anesthésie humaine. Les essais cliniques ont montré que le réveil est plus rapide avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane, avec des effets cardiovasculaires comparables (Frink 1992a). Actuellement, le sévoflurane est considéré comme une alternative pertinente aux autres anesthésiques volatils, notamment lors d'induction au masque (rapidité, moindre irritation des voies aériennes supérieures), d'autant que la suspicion de toxicité liée aux produits des biotransformations s'est révélée infondée (Kharasch 1995). Le sévofluane est l'anesthésique volatil le plus utilisé au Japon et son emploi est largement répandu dans le monde.

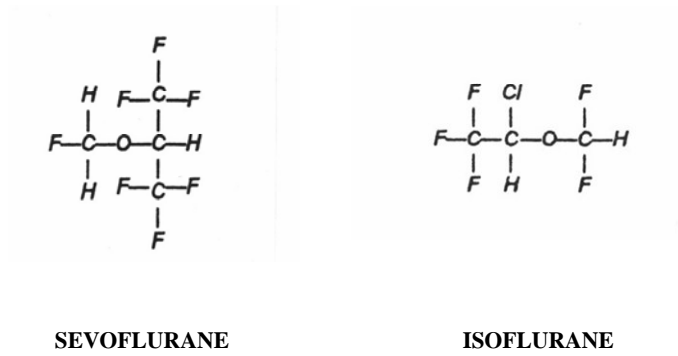
En France, comme la plupart des anesthésiques volatils, le sévoflurane ne possède pas d'AMM en médecine vétérinaire. Dans cette étude, nous avons évalué l'utilisation du sévoflurane pour l'anesthésie générale du chien, et comparé ses effets cardiovasculaires et respiratoires à ceux d'un autre anesthésique fluoré plus habituellement utilisé : l'isoflurane.

Le délai nécessaire au réveil après l'administration de sévoflurane a été comparé au délai de réveil après l'administration d'isoflurane.

Dans une première partie, nous rappelons les données pharmacologiques et pratiques publiées sur le sévoflurane. La seconde partie est consacrée aux résultats de l'étude clinique réalisée sur les patients opérés à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT).



**PREMIERE PARTIE :**  
**GENERALITES SUR LE SEVOFLURANE**



**Figure 1** : Structure chimique du sévoflurane et de l'isoflurane

# I. ASPECTS PHARMACEUTIQUES

## **I. 1. Propriétés physico-chimiques**

Le sévoflurane ou fluorométhyl 2,2,2-trifluoro-1-(Frink)éthyl éther (Figure 1) est un liquide clair, incolore, non inflammable, relativement stable. Son odeur est agréable et dépourvue d'âcreté (Wallin 1975). Ses propriétés physico-chimiques comparés à celles d'autres anesthésiques volatils sont présentées dans le tableau 1.

## **I. 2. Stabilité chimique**

Certains anesthésiques halogénés, comme le méthoxyflurane et l'halothane, se décomposent spontanément par oxydation. Ceci rend donc nécessaire l'emploi d'un stabilisant, le thymol, qui se dépose dans la cuve lors du passage à l'état gazeux, le résidu pouvant, à terme, bloquer le système de vaporisation. Le sévoflurane, à l'instar de l'isoflurane et du desflurane, ne présente pas une telle décomposition et ne nécessite donc pas l'emploi d'un combiné de thymol (Wallin 1975).

Le sévoflurane reste stable en présence de surfaces métalliques mais présente une certaine instabilité en présence de bases fortes. Les composés absorbant le dioxyde de carbone comme la chaux sodée entraînent une dégradation du sévoflurane en fluorométhyl-2,2-difluoro-1 vinyl éther, appelé composé A (Kenna 1995). La néphrotoxicité du composé A chez le rat a fait craindre un effet similaire chez l'homme (Martis 1981). Le sévoflurane est également facilement métabolisé par l'organisme et ces biotransformations entraînent la libération de fluorures inorganiques, eux aussi néphrotoxiques (Kharasch 1995). Cette possible néphrotoxicité a freiné le développement du sévoflurane. Cependant toutes les études ont montré l'absence de toxicité du sévoflurane en pratique clinique (Brown 1995).

## **I. 3. Vaporisation**

Les anesthésiques volatils sont des liquides à température ambiante. La pression de vapeur saturante détermine la concentration atteinte dans l'air inspiré, pour un débit de gaz frais donné (Steffey 1996). La pression de vapeur saturante du sévoflurane est très différente de celle des autres anesthésiques volatils (Wallin 1975): un vaporisateur spécialement conçu est nécessaire pour maîtriser la concentration inspirée. L'emploi de vaporisateurs destinés à d'autres anesthésiques est donc à proscrire.

**Tableau 1.** Propriétés physico-chimiques des anesthésiques halogénés les plus utilisés (Steffey 1996)

Propriétés	Halothane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Poids moléculaire	197,4	185	200	168
Poids spécifique (g/mL)	1,87	1,52	1,52	1,47
Point d'ébullition (°C)	50	49	59	23,5
Pression de vapeur saturante (mm Hg à 20°C)	243	252	160	664
Odeur	Douce, agréable	Acre	Agréable	Acre
Conservateur	Thymol	Aucun	Aucun	Aucun
Stabilité				
-En présence de métal	Réaction possible	Non réactif	Stable	Non réactif
-En présence de bases fortes	Décomposition faible	Stable	Décomposition	Stable
Explosif	Non	Non	Non	Non
Présentation à température ambiante	Liquide incolore	Liquide incolore	Liquide incolore	Liquide incolore

## II PHARMACOLOGIE DU SEVOFLURANE

### II.1. Puissance anesthésique

#### II. 1. 1. Notion de concentration alvéolaire minimale

La puissance anesthésique d'un anesthésique volatil est représenté par la Concentration Alvéolaire Minimale (MAC). La MAC est la concentration alvéolaire nécessaire pour supprimer toute réaction réflexe à un stimulus nociceptif chez 50% des sujets. La MAC permet de comparer la puissance anesthésique des différents agents : elle est très informative d'un point de vue pharmacologique mais son intérêt est plus limité en pratique courante car sa mesure systématique est difficilement réalisable, surtout en médecine vétérinaire. D'autre part, la MAC correspond à un stimulus nociceptif précis : la MAC correspondant à une autre stimulation douloureuse pourrait donc varier notablement (Steffey 1996). La MAC awake est la concentration alvéolaire pour laquelle les patients peuvent répondre à un ordre, ce paramètre est utilisé pour évaluer le réveil. La MAC awake est généralement égale à 30% de la MAC.

Chez l'homme d'âge moyen, la MAC du sévoflurane dans l'oxygène pur est de 1,93% (Katoh 1987). Cependant la MAC varie selon l'espèce : chez le chien, elle est de 2,34% (Kazama 1988b). La puissance anesthésique du sévoflurane dans cette espèce apparaît donc inférieure à celle de l'halothane (0,87%) et de l'isoflurane (1,3%) (Kazama 1988b), mais est supérieure au desflurane (7,20%) (Doorley 1988) (Tableau 2).

#### II. 1. 2. Facteurs affectant la MAC

Le protoxyde d'azote diminue d'environ 60% la MAC du sévoflurane (Katoh 1987), de même que celui de tous les anesthésiques volatils (Steffey 1996) (Tableau 3). Chez le chien, le protoxyde d'azote n'accélère pas l'endormissement lors d'induction au masque (Mutoh 2001c). L'effet concentration et l'effet second gaz apparaissent faibles chez le chien lors d'induction par le sévoflurane.

La prémédication permet généralement de diminuer la MAC. Chez le chien, l'utilisation de médétomidine et d'acépromazine facilite l'induction au masque (Mutoh 2002).

Les seules données disponibles concernant l'impact des Morphiniques sur la MAC du sévoflurane renseignent leur influence sur la MAC awake. L'administration de morphine à dose analgésique au cours d'une opération ne modifie pas la MAC awake du sévoflurane (Katoh 1993b). De faibles doses de fentanyl ne potentialisent pas le sévoflurane mais des

**Tableau 2.** Valeur de la MAC des anesthésiques volatils dans différentes espèces

	Homme	Chien	Chat	Cheval
Halothane	0,76	0,87	1,19	0,88
Isoflurane	1,2	1,3	1,63	1,31
Sévoflurane	1,93	2,34	2,58	2,34
Desflurane	6,99	7,2	9,8	7,23

(D'après Steffey)

**Tableau 3.** Valeurs de la MAC chez l'homme dans 100% O<sub>2</sub> ou dans 66% N<sub>2</sub>O

Anesthésique	100% O <sub>2</sub>	66% N <sub>2</sub> O
Halothane	0,75%	0,29%
Isoflurane	1,15%	0,50%
Sévoflurane	1,93%	0,66%
Desflurane	6,99%	3,40%

(D'après Steffey)

**Tableau 4.** Coefficients de partage de quelques anesthésiques volatils

<i>Solvant</i>	Halothane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane	Protoxyde d'azote
Huile/gaz	224,00	91,00	53,40	18,70	1,40
Sang/gaz	2,54	1,46	0,68	0,42	0,47
Tissu/sang					
Cerveau	1,90	1,60	1,70	1,30	0,50
Foie	2,10	1,80	1,80	1,30	0,38
Rein	1,00	1,20	1,20	1,00	0,40
Muscle	3,40	2,90	3,10	2,00	0,54
Tissu adipeux	51,00	45,00	48,00	27,00	1,08

(D'après Steffey)

doses plus fortes (1 à 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) diminuent la MAC awake chez l'homme (Katoh 1994). Bien que le fentanyl soit moins employé en médecine vétérinaire, cette interaction doit être prise en compte lors d'une anesthésie utilisant ces deux produits.

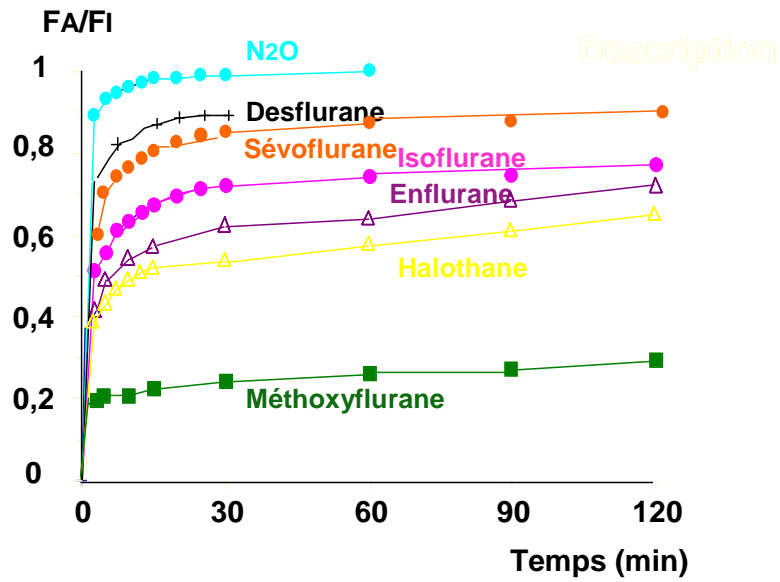
Des facteurs liés au patient peuvent également modifier la MAC. Ainsi, la MAC du sévoflurane est plus élevée chez l'enfant (Katoh 1992), et diminue avec l'âge du patient (Katoh 1993a). Ces données établies chez l'homme pourraient sans doute s'appliquer aussi à l'animal. Les affections intercurrentes ont un effet sur la MAC : des données obtenues chez le porc montrent que la MAC du sévoflurane est plus faible chez les animaux atteints de sepsis que chez les animaux sains (Allaouchiche 2001).

## **II. 2. Pharmacocinétique du sévoflurane**

Après inhalation par le patient, la pharmacocinétique des anesthésiques dépend de la solubilité du produit utilisé dans les différents supports biologiques. Cette solubilité s'exprime par le coefficient de partage : il correspond au rapport entre la solubilité dans un solvant donné et la solubilité dans le gaz vecteur, à une température donnée (Tableau 4). Par exemple, si un anesthésique volatil a un coefficient de partage de 2, il y a, à l'équilibre, 2 volumes de produit dans le sang pour un volume dans l'alvéole. De la solubilité dans le sang dépend la rapidité de l'établissement de la concentration alvéolaire et la distribution vers le tissu nerveux. La liposolubilité conditionne la pénétration de l'agent dans le cerveau et donc son pouvoir anesthésique. Par conséquent, plus le coefficient de partage sang/gaz est faible, plus l'équilibre est rapidement atteint, plus le coefficient de partage huile/gaz est faible, plus le pouvoir anesthésique est faible (Steffey 1996).

### **II. 2. 1. L'induction par le sévoflurane**

Le coefficient de partage sang/gaz du sévoflurane est de 0,68 : la concentration alvéolaire augmente donc rapidement lors de son introduction dans le circuit anesthésique. L'augmentation du rapport concentration alvéolaire/concentration inspirée (FA/FI) est vite proche de l'unité (Figure 2). Ainsi, FA/FI est de  $0,85 \pm 0,02$  après 30 minutes d'anesthésie. Le coefficient de partage sang/gaz du sévoflurane est plus faible que celui de l'halothane et de l'isoflurane mais plus élevé que celui du desflurane (Yasuda 1990) : l'induction et le réveil seraient donc plus rapides avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane ou l'halothane (Behne 1999a). Lors d'induction au sévoflurane par la technique de la surconcentration, le stade chirurgical peut être obtenu en quelques minutes.



**Figure 2 :** Rapport fraction alvéolaire (FA)/fraction inspirée (FI) en fonction de la durée d'administration des différents halogénés. La fraction alvéolaire augmente à une vitesse inversement proportionnelle à la solubilité de l'anesthésique dans le sang (d'après Eger, Yasuda, Jones).

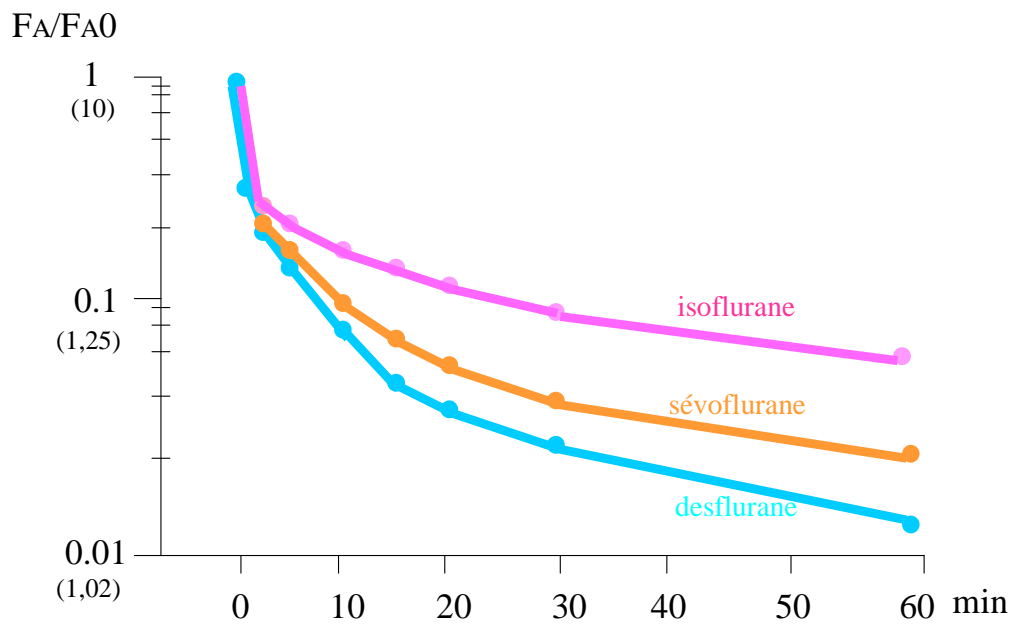


Le sévoflurane n'est pas irritant pour les voies aériennes supérieures (TerRiet 2000), ce qui facilite l'induction au masque et en fait un anesthésique de choix en pédiatrie (Lerman 1995). L'incidence de complications à l'induction telles que toux, laryngospasme et bronchospasme est excessivement faible (Lerman 1995). On peut cependant remarquer que l'âcreté d'autres anesthésiques fluorés comme l'isoflurane ou le desflurane rend problématique leur utilisation pour l'induction, en particulier chez l'enfant (TerRiet 2000).

## **II. 2. 2. Maintien de l'anesthésie/Maniabilité**

L'administration continue d'un anesthésique volatil établit progressivement un état d'équilibre au niveau des différents tissus de l'organisme. L'équilibre est rapidement atteint dans les tissus à débit sanguin élevé et pour lesquels le coefficient de partage est faible comme le cerveau, le foie, le cœur, les reins (75% du débit cardiaque) (Steffey 1996). Une étude récente montre que l'équilibre entre la concentration de sévoflurane dans le cerveau et dans le sang artériel est atteint au bout de 40 mn d'anesthésie. Après 40 mn, l'anesthésique n'est plus absorbé par le cerveau tandis que l'absorption continue dans le reste du corps (Lu 2003). En effet, l'équilibre se fait plus lentement dans les tissus à débit sanguin modéré (15-20% du débit cardiaque) comme les muscles, puis plus tardivement dans le tissu adipeux (5% du débit cardiaque) et enfin dans les tissus à débit sanguin faible (1-2% du débit cardiaque) comme les os et les tendons (Steffey 1996). La masse graisseuse occupe une place à part : en effet, la solubilité de l'anesthésique dans ce type de tissu, exprimée par le coefficient de partage tissu adipeux/sang, est généralement très élevée. Le tissu adipeux joue un rôle faible au niveau de l'induction et du maintien de l'anesthésie en raison du faible débit sanguin de ce tissu, mais peut influencer notamment sur la durée du réveil (Steffey 1996).

Une fois l'équilibre atteint, la concentration alvéolaire tend à augmenter, et ce d'autant plus rapidement avec un anesthésique tel que le sévoflurane ; il faut donc alors diminuer progressivement la concentration de sévoflurane administrée pour éviter au patient de s'intoxiquer. La faible solubilité du sévoflurane augmente sa maniabilité pendant l'anesthésie en permettant de faire varier rapidement la concentration alvéolaire peropératoire et donc d'approfondir ou d'alléger rapidement la profondeur de l'anesthésie.



**Figure 3 :** Courbes d'élimination du sévoflurane, de l'isoflurane et du desflurane. FA, fraction alvéolaire ; FA0, dernière concentration alvéolaire avant l'arrêt de l'administration de l'agent halogéné (D'après Eger, Yasuda, Jones).

### II. 2. 3. Rapidité du réveil

Comme l'induction, le réveil après une anesthésie au sévoflurane est généralement très rapide. Sa faible solubilité dans le sang permet une élimination rapide par les poumons. Le sévoflurane est éliminé plus rapidement que les autres anesthésiques, à l'exception du desflurane (Behne 1999a). Ainsi le rapport entre la concentration alvéolaire (FA) et la dernière concentration alvéolaire avant l'arrêt de l'administration de l'agent halogéné (FA0) décroît plus rapidement pour le sévoflurane que pour l'isoflurane et l'halothane (Yasuda 1990; Yasuda 1991). Le rapport FA/Fa0 mesuré 5 minutes après l'arrêt des halogénés est de  $0,16 \pm 0,02$  pour le sévoflurane, ce qui est proche de celui du desflurane  $0,14 \pm 0,02$  alors que le rapport est de  $0,22 \pm 0,02$  pour l'isoflurane et de  $0,25 \pm 0,02$  pour l'halothane (Figure 3). Le réveil après une anesthésie au sévoflurane est rapide, calme et les complications sont rares (Behne 1999a). Cependant la rapidité du réveil impose une mise en place rapide de l'analgésie post-opératoire en cas de chirurgie très douloureuse (Lerman 1995).

Les coefficients de partage tissus/sang du sévoflurane et de l'isoflurane sont proches (Yasuda 1989) : les échanges entre le sang et les tissus se font donc à une vitesse comparable. En effet, la comparaison des cinétiques du sévoflurane et de l'isoflurane a montré que les échanges au niveau pulmonaire sont plus rapides avec le sévoflurane mais que la vitesse d'élimination des tissus reste similaire pour ces deux anesthésiques (Yasuda 1991). En pratique, chez l'homme, la rapidité du réveil apparaît comparable pour le sévoflurane et l'isoflurane. Des résultats comparables ont été retrouvés chez le porc, chez lequel les anesthésiques ont été classés par vitesse d'induction et d'élimination décroissantes : desflurane > sévoflurane > isoflurane > halothane (Yasuda 1990).

En raison de la rapidité du réveil, le sévoflurane est un anesthésique très apprécié en chirurgie ambulatoire (Smith 1995). De nombreuses études ont comparé la durée des différentes phases du réveil (délai d'ouverture des yeux, d'extubation, de réponse aux ordres...) entre les trois anesthésiques considérés comme ayant les temps de réveil les plus courts. Seules les phases les plus précoces du réveil comme le délai d'ouverture des yeux sont observés plus rapidement avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane quel que soit le type de chirurgie, les phases suivantes étaient obtenues dans les mêmes délais pour les deux gaz (Behne 1999b; Bennett 1999; Dupont 1999). Des résultats similaires ont été obtenus lors de comparaison entre le sévoflurane et le desflurane : le desflurane permettrait un réveil plus rapide, mais uniquement dans les phases précoces (Gupta 2004). La différence

Tableau 5. Biotransformations des anesthésiques volatils chez l'homme

Anesthésique	% d'anesthésique excrété sous forme de métabolites
Méthoxyflurane	50
Halothane	20-25
Sévoflurane	3
Enflurane	2,4
Isoflurane	0,17
Desflurane	0,02
Protoxyde d'azote	0,004

(D'après Steffey)

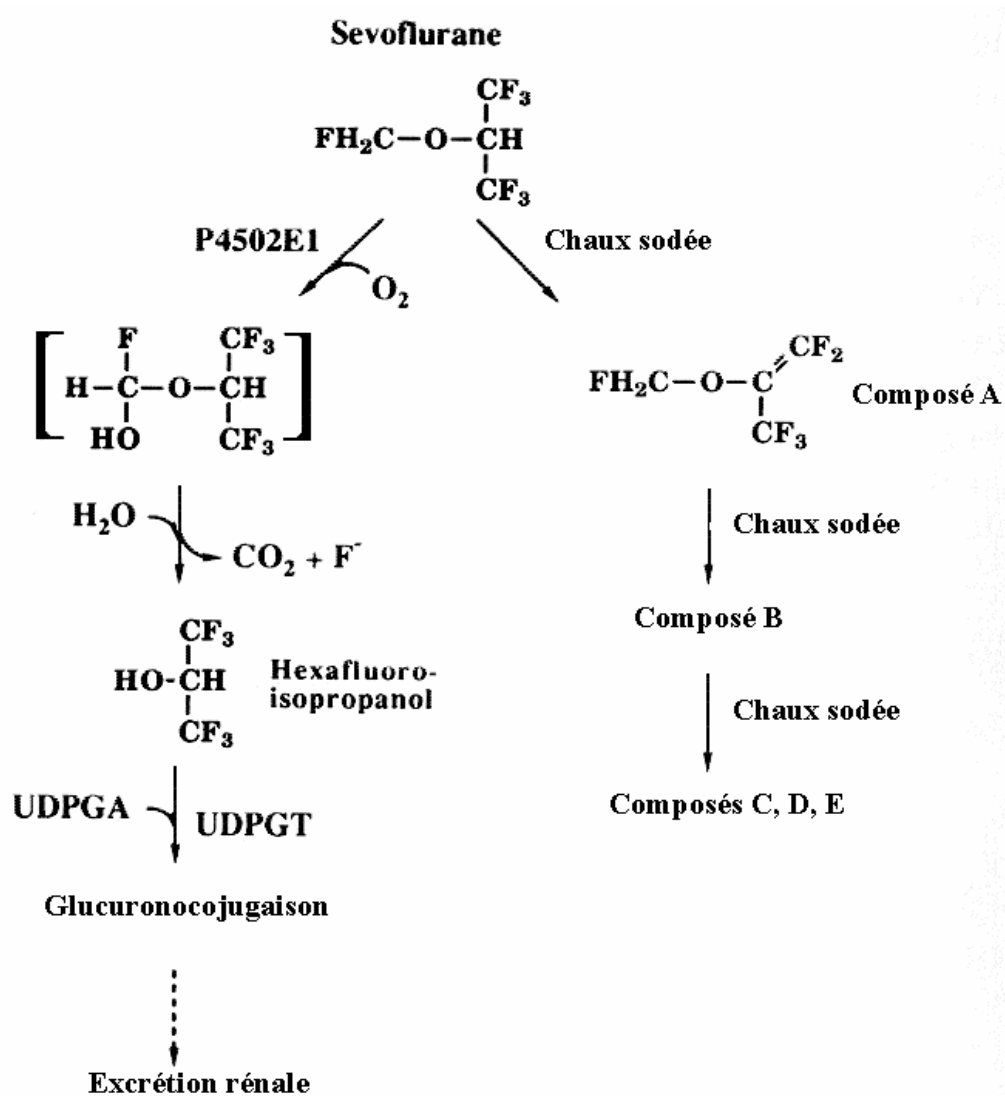


Figure 4 : Dégradation du sévoflurane (Kharasch 1995 ; Kenna 1995).

entre les trois anesthésiques n'est pas significative pour les phases tardives de réveil (Gupta 2004), et cela quel que soit l'âge du patient (Heavner 2003).

L'importance de la masse grasseuse intervient dans la rapidité du réveil. En raison d'un coefficient de partage généralement élevé, le tissu adipeux se sature en anesthésique. La mise en circulation et l'élimination du produit sont alors allongés, ce qui ralentit le réveil après une anesthésie prolongée (plus de trois heures) (Steffey 1996). Le coefficient de partage tissu adipeux/sang du sévoflurane est voisin de celui de l'halothane et de l'isoflurane, mais est supérieur à celui du desflurane (Yasuda 1990; Yasuda 1991). L'obésité, même morbide, ne modifie pas la rapidité du réveil après une anesthésie courte au sévoflurane, le réveil s'avère même plus rapide qu'avec l'isoflurane (Torri 2001).

## **II. 3. Métabolisme et toxicité**

Le métabolisme des anesthésiques volatils et de leurs produits de dégradation est important à considérer car ils peuvent présenter des risques de toxicité pour l'organisme, en particulier des lésions hépatiques et rénales. La proportion de sévoflurane excrétée sous forme de métabolites est d'environ 3%. Ce taux de métabolisation apparaît très inférieur à celui de l'halothane mais s'avère supérieur à celui de l'isoflurane et du desflurane (Steffey 1996) (Tableau 5).

### **II. 3. 1. Les biotransformations**

#### ***Les fluorures inorganiques***

Comme tous les autres anesthésiques volatils, le sévoflurane subit des biotransformations qui produisent des métabolites fluorés organiques et inorganiques (Figure 4). L'oxydation du sévoflurane par les cytochromes P450 produit des fluorures inorganiques et un métabolite fluoré organique : l'hexafluoroisopropanol (HFIP), seul métabolite organique du sévoflurane identifié à ce jour. Le HFIP subit ensuite une glucuroconjugaison, le composé ainsi formé est éliminé par les reins. Le HFIP ne serait ni toxique et ni mutagène selon le test de Ames aux concentrations produites cliniquement (Kharasch 1995).

Les fluorures inorganiques sont le marqueur le plus utilisé pour quantifier les biotransformations d'un anesthésique volatil. La formation de ce métabolite est commune à tous les anesthésiques fluorés, même l'isoflurane et le desflurane. La production de fluorures inorganiques lors des biotransformations du sévoflurane apparaît plus importante que pour l'isoflurane et le desflurane ; ce facteur a initialement freiné son développement. Il est

généralement admis que des concentrations circulantes de fluorures inorganiques >50ppm sont néphrotoxiques, cependant 7% des patients ayant reçu du sévoflurane présentent des concentrations de fluorures inorganiques supérieures sans que la fonction rénale soit altérée (Frink 1992a). La limite de 50ppm n'est pas absolue : des concentrations de fluorures inorganiques < 40ppm après une anesthésie à l'enflurane se sont révélées néphrotoxiques. L'enflurane est métabolisé par les cytochromes P450 rénaux 2A6 et 3A, ce qui augmente la concentration de fluorures inorganiques *in situ*, tandis que le sévoflurane n'est pas un substrat de ces enzymes rénales (Kharasch 1995).

L'étude du métabolisme du sévoflurane a été principalement effectuée chez le rat. Les concentrations circulantes de fluorures inorganiques après une anesthésie au sévoflurane sont inférieures aux concentrations observées après une anesthésie au méthoxyflurane. Le retour à la normale se fait en moins de 24 heures pour le sévoflurane, contre plusieurs jours pour le méthoxyflurane. De plus, le sévoflurane est éliminé très rapidement et donc disponible moins longtemps pour les biotransformations (Kharasch 1995).

Plusieurs facteurs peuvent modifier le taux de métabolisme du sévoflurane *in vivo*. L'isoniazide ainsi que l'absorption chronique d'alcool augmente le métabolisme du sévoflurane. En revanche, le phénobarbital n'entraîne qu'une faible augmentation des concentrations circulantes de fluorures inorganiques. (Kharasch 1995)

Les données concernant le métabolisme chez le chien sont plus limitées. Il apparaît que les concentrations de fluorures inorganiques sont faibles (20 ppm après 3 heures d'anesthésie au sévoflurane à 4%) et décroissent rapidement, pour devenir indétectables à 24 heures. De même, l'élimination urinaire de HFIP glucuronoconjugué est maximale durant l'exposition à l'anesthésique et est terminée à 24 heures. Chez le chien, moins de 2,5% de la dose de sévoflurane absorbée est métabolisée (Martis 1981).

### ***Formation de néo-antigènes***

La structure chimique du sévoflurane montre que contrairement à d'autres anesthésiques volatils il ne peut pas être métabolisé en alkyl halide. Le métabolisme du sévoflurane n'entraîne pas la formation de protéines hépatiques trifluoroacétylées. En cela, il diffère de l'halothane, de l'enflurane et de l'isoflurane, qui sont tous métabolisés en alkyl halides. Ces métabolites, en se liant aux protéines hépatiques, produisent des néo-antigènes qui stimulent la production d'auto-anticorps, à l'origine d'hépatites fulminantes, observées principalement après une anesthésie à l'halothane. Des réactions de sensibilité croisée entre

les différents anesthésiques pourraient cependant exister. Le sévoflurane peut donc être utilisé chez un sujet sensibilisé aux autres anesthésiques volatils (Kharasch 1995).

### **II. 3. 2. Le Composé A**

Le terme Composé A fait référence à un produit issu de la dégradation du sévoflurane présent à l'état de trace dans les flacons contenant le produit. Ce composé est un contaminant résultant du processus de fabrication. Le Composé A est aussi produit lorsque le sévoflurane est chauffé en présence de chaux sodée (Figure 4). Dans ces conditions, d'autres produits de dégradation sont également générés, désignés par les termes Composé B, C, D et E (Hanaki 1987;Strum 1987).

La dégradation du sévoflurane en Composé A se produit dans les circuits fermés à bas débit et aboutit à des concentrations d'environ 30 ppm dans le circuit (Frink 1992b). Cette instabilité en présence de chaux sodée, composant essentiel des circuits anesthésiques a également été un frein important au développement clinique du sévoflurane. En effet, le Composé A est néphrotoxique chez le rat et de fortes doses (1000 ppm) sont mêmes léthales. La possibilité d'une telle néphotoxicité chez l'homme a été envisagée mais reste encore discutée (Kenna 1995).

Les études réalisées chez le volontaire sain ainsi que les études cliniques n'ont pas mis en évidence de toxicité rénale, même subclinique chez des sujets exposés au sévoflurane sur de longues périodes, avec des circuits fermés et à bas débit. Des études récentes ont montré qu'une anesthésie de longue durée (plus de 8 heures), avec une forte concentration de sévoflurane (3%) n'entraîne aucune toxicité hépatique ou rénale. La quantité de Composé A produite s'avère faible (Ebert 1998), même avec des circuits fermés à bas débit et dans des conditions qui maximisent l'exposition au composé A (absence d'administration de protoxyde d'azote qui diminuerait la concentration d'anesthésique administrée) (Kharasch 2001). Une anesthésie de longue durée avec un circuit à faible débit avec du sévoflurane apparaît donc comme aussi sûre qu'une anesthésie identique conduite avec de l'isoflurane, même de très longue durée.

Il semblerait que le Composé A soit détruit par le sang ; la nature des produits de dégradation et les implications de cette dégradation restent cependant à déterminer (Eger 1996).

## III EFFETS BIOLOGIQUES ET TOXIQUES

### **III. 1. Effets cardio-vasculaires**

A l'instar des autres anesthésiques volatils, le sévoflurane est un dépresseur de la fonction cardiaque.

#### **III. 1. 1. Effet hémodynamique**

Les études réalisées chez l'homme ont montré que la fréquence cardiaque sous sévoflurane reste stable et n'augmente pas significativement par rapport aux valeurs pré-anesthésiques. En cela, le sévoflurane diffère de l'isoflurane et du desflurane, qui entraînent une augmentation importante de la fréquence cardiaque. L'incidence d'épisodes de tachycardie ou de bradycardie est plus faible avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane ou le desflurane (Ebert 1995). Chez le chien, le sévoflurane a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque de 30 à 40%, supérieure à l'augmentation observée à des concentrations équipotentes d'isoflurane (Bernard 1990). Une autre étude n'a pas mis en évidence une telle augmentation de la fréquence cardiaque, qui serait même plus faible que sous isoflurane (Kazama 1988a).

L'effet du sévoflurane sur la pression artérielle est controversé. Les résultats chez l'homme sont contradictoires (Ebert 1995). Chez le chien, une étude a suggéré que le sévoflurane entraînait une baisse de la pression artérielle supérieure à celle observée sous isoflurane. D'autres études suggèrent que l'effet du sévoflurane et de l'isoflurane sur la pression artérielle est similaire (Bernard 1990;Harkin 1994). L'étude des deux facteurs déterminant la pression artérielle, le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques permet de clarifier l'impact des anesthésiques volatils sur la pression artérielle. Chez le chien, le débit cardiaque reste normal à 1,2 fois la MAC de sévoflurane mais diminue à des concentrations supérieures (2 fois la MAC), ce qui est semblable à l'isoflurane. Les résistances vasculaires périphériques diminuent de façon dose-dépendante pour les deux produits (Bernard 1990).

Les données les plus récentes suggèrent que le sévoflurane entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et une baisse dose-dépendante des résistances vasculaires systémiques et donc de la pression artérielle chez le chien (Mutoh 1997;Polis 2001b). L'effet du sévoflurane sur la fonction cardiovasculaire est considéré comme équivalent à celui produit par l'isoflurane. L'augmentation de la fréquence cardiaque observée chez le chien



résulte de l'activité vagolytique de l'anesthésique. L'activité vagolytique du sévoflurane et de l'isoflurane semble équivalente chez le chien (Picker 2001).

### **III. 1. 2. Effet sur la perfusion des organes**

Globalement, le flux sanguin dans les différents organes est préservé lors d'anesthésie au sévoflurane. Chez le chien, le flux artériel hépatique est préservé jusqu'à deux fois la MAC. Le flux portal reste inchangé jusqu'à 1 MAC (Bernard 1992; Frink 1992c). De même, le flux sanguin rénal n'est pas modifié par le sévoflurane, alors que l'halothane le diminue (Crawford 1992). Le sévoflurane préserve le flux sanguin vers la rate, le pancréas et les poumons davantage que l'isoflurane, mais l'impact des deux anesthésiques sur l'apport sanguin dans les muscles et les intestins est similaire (Crawford 1992).

### **III. 1. 3. Effets sur le myocarde**

Le sévoflurane a un effet inotrope négatif, l'administration de sévoflurane diminue la contractilité cardiaque de 25% (Harkin 1994). L'effet du sévoflurane sur la contractilité myocardique est similaire à celui produit par l'isoflurane. La fonction diastolique du ventricule gauche est altérée sous sévoflurane. La relaxation ventriculaire n'est pas affectée mais le taux de remplissage du ventricule gauche est significativement diminué. Le taux de remplissage de l'oreillette est également diminué, ce qui ne permet pas de compenser la réduction du remplissage ventriculaire précoce (Yamada 1994). De même que l'isoflurane, le sévoflurane n'affecte pas la conduction atrio-ventriculaire (Nakaigawa 1995).

Le sévoflurane diminue les résistances vasculaires coronaires et a un effet vasodilatateur sur les artères coronaires, mais n'a pas d'effet direct sur le diamètre des artères coronaires les plus grosses. L'effet vasodilatateur du sévoflurane sur les artères coronaires est plus faible que celui de l'isoflurane (Hirano 1995). Le sévoflurane réduit la balance en O<sub>2</sub> du myocarde, mais dans une moindre proportion que l'isoflurane (Hirano 1995). Le sévoflurane n'induit pas le phénomène de vol coronaire. L'incidence des ischémies et d'infarctus du myocarde est similaire pour le sévoflurane et l'isoflurane, même dans les populations à haut risque (Ebert 1997).

Le sévoflurane, à l'instar des autres anesthésiques halogénés, possède des propriétés cardioprotectrices : l'administration de sévoflurane améliore la sidération myocardique post-ischémique. Chez le chien, les données concernant l'effet protecteur du sévoflurane lors des épisodes d'ischémie et de reperfusion ont été obtenues expérimentalement. Le sévoflurane diminue la survenue de troubles du rythme chez les chiens ayant subi un infarctus du

myocarde. L'effet inhibiteur du sévoflurane sur les dysrythmies post-ischémiques semble inférieur à celui de l'halothane (Novalija 1998). Les seules données suggérant un effet cardioprotecteur du sévoflurane dans un contexte clinique ont été obtenues chez l'homme. Après une chirurgie coronaire, on observe une meilleure préservation de la fonction ventriculaire et une moindre libération de troponine I, suggérant une moindre atteinte myocardique avec le sévoflurane qu'avec une anesthésie intra veineuse totale (De Hert 2002;Conzen 2003).

#### **III. 1. 4. Sensibilisation du cœur aux sympathicomimétiques**

Le sévoflurane a peu d'effets arythmogènes. Généralement, les anesthésiques volatils diminuent la dose d'adrénaline susceptible de provoquer une arythmie, mais l'effet du sévoflurane apparaît comme assez faible. Chez le chien, la dose d'adrénaline nécessaire pour provoquer quatre extrasystoles ou plus en 15 secondes est beaucoup plus élevée avec le sévoflurane qu'avec l'halothane (Hayashi 1988). La « sensibilisation du cœur » aux agents sympathicomimétiques produite par le sévoflurane et l'isoflurane est comparable (Hayashi 1988). Le sévoflurane a été administré sans problème lors de l'ablation d'un phéochromocytome (Doi 1989).

#### **III. 1. 5. Effets sur la coagulation du sang**

La plupart des anesthésiques volatils ont une action sur la coagulation du sang car ils inhibent l'agrégation plaquettaire (Kozek-Langenecker 2002). La capacité d'agrégation des plaquettes est altérée dans le sang prélevé lors d'anesthésie au sévoflurane (Hirakata 1997). Le temps de saignement en période périopératoire est augmenté par rapport à sa valeur pré-anesthésique (Yokubol 1999). En revanche, l'isoflurane n'altère pas l'agrégation plaquettaire (Dogan 1999) et ne modifie pas le temps de saignement (Yokubol 1999). Cependant, il n'est pas fait mention d'une perte sanguine plus importante ou d'un besoin accru de transfusion lors d'anesthésie au sévoflurane. L'effet du sévoflurane sur la coagulation du sang n'est peut-être pas suffisant pour avoir des répercussions cliniques (Nozuchi 2000).

### **III. 2. Effets sur la ventilation**

Les premières études réalisées chez l'homme et chez le chien ont montré que le sévoflurane est un dépresseur respiratoire, comme tous les autres anesthésiques volatils (Green 1995). Chez le chien, la fréquence respiratoire diminue quand la profondeur de l'anesthésie augmente. Contrairement à l'homme, le volume courant et le ratio espace

mort/volume courant n'est pas modifié quel que soit la concentration de sévoflurane administrée : à 2 MAC, le CO<sub>2</sub> expiré et la ventilation alvéolaire diminuent. La pression partielle de CO<sub>2</sub> dans le sang artériel augmente et le pH artériel diminue avec la profondeur de l'anesthésie (Mutoh 1997). Globalement, l'effet du sévoflurane sur la fonction respiratoire est similaire à celui de l'isoflurane. La dépression respiratoire induite par le sévoflurane est plus forte que celle induite par l'halothane, et plus faible que celle provoquée par l'enflurane (Mutoh 1997). Le sévoflurane peut être administré sans problème chez le chien, en ventilation spontanée ou assistée (Polis 2001a).

L'administration conjointe de protoxyde d'azote, en diminuant la concentration de sévoflurane administrée, permet de limiter la dépression respiratoire. La stimulation chirurgicale, qui augmente le volume courant et la fréquence respiratoire permet également de limiter les effets déprimeurs du sévoflurane (Green 1995). Ces résultats, obtenus chez l'homme, pourraient sans doute s'appliquer chez le chien.

L'effet du sévoflurane sur la commande nerveuse centrale s'avère également plus marqué que celui de l'halothane. Le cycle respiratoire est plus long sous sévoflurane que sous halothane (Green 1995). L'impact du sévoflurane sur le diaphragme et sur les muscles de la cage thoracique semble différent de celui de l'halothane. Chez le chien, le sévoflurane entraîne une diminution de la contractilité du diaphragme, ce qui n'est pas observé avec l'halothane (Ide 1992). L'impact du sévoflurane sur la contraction du diaphragme semble essentiellement dû à son effet déprimeur sur la partie crurale, la partie costale étant moins affectée (Ide 1992).

Comme le montrent les études réalisées chez l'homme et chez l'animal, le sévoflurane n'est pas irritant pour les voies respiratoires (Green 1995). Le sévoflurane est l'anesthésique volatil ayant le moins d'effets sur la fonction respiratoire à l'induction : il n'induit pas de toux réflexe ni d'inhibition de la respiration (Mutoh 2001a;Mutoh 2001b). Le sévoflurane est donc tout à fait approprié pour l'induction au masque.

Le sévoflurane est capable de prévenir le bronchospasme, de même que les autres anesthésiques volatils. Le sévoflurane prévient l'augmentation des résistances du système respiratoire après intubation chez un patient normal (Rooke 1997). Cependant chez l'asthmatique, l'administration concomitante de salbutamol avant l'induction est tout de même nécessaire pour prévenir la bronchoconstriction généralement observée (Habre 1999). Chez le chien, le sévoflurane peut réverser une bronchoconstriction provoquée par une réaction anaphylactique (Mitsuhata 1994) ou par l'administration de méthacholine (Ishikawa

1998). Le sévoflurane peut être utilisé sans difficulté chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique.

### **III. 3. Effets sur la fonction rénale**

L'effet des anesthésiques halogénés sur le rein est lié aux biotransformations. Le métabolisme du sévoflurane produit des fluorures inorganiques, qui sont potentiellement néphrotoxiques. Après une anesthésie au sévoflurane, la concentration circulante de fluorures était particulièrement élevée (>50 ppm) chez 7% des patients, ce qui a fait craindre une néphrotoxicité chez un plus grand nombre (Frink 1992a). Les études cliniques ont montré que la concentration de fluorures après une anesthésie au sévoflurane est en moyenne plus faible (20-30 ppm selon les études) et augmente avec la durée de l'anesthésie (Malan 1995). L'exploration biologique de la fonction rénale (azote uréique et créatinine sanguins) était normale. Le sodium et le potassium sériques post opératoires sont similaires aux valeurs pré-anesthésiques (Malan 1995). Une étude a constaté une augmentation du débit urinaire post opératoire mais les auteurs ont relié cette augmentation aux fluides perfusés durant l'opération (Malan 1995). L'obésité ne semble pas influencer sur le métabolisme du sévoflurane : les fluorures inorganiques sériques chez les patients obèses sont similaires aux valeurs observées chez les patients non obèses. Dans cette étude, la créatinine et les électrolytes sériques restent inchangés par rapport aux niveaux pré-opératoires dans les deux groupes (Frink 1993).

Le Composé A, issu de la dégradation du sévoflurane en présence de chaux sodée, pourrait également être délétère pour la fonction rénale. L'azote uréique, la créatinine et les électrolytes sanguins ne sont pas modifiés durant les deux jours suivant l'anesthésie chez des patients anesthésiés avec un circuit fermé, à bas débit, contenant de la chaux sodée, durant un temps assez long (5 heures). La quantité de Composé A produite dans le circuit durant une anesthésie au sévoflurane ne serait donc pas néphrotoxique (Malan 1995).

Le sévoflurane provoque moins de dommages tubulaires que l'enflurane : l'élimination urinaire des enzymes tubulaires rénales n'est pas modifiée après une anesthésie au sévoflurane alors qu'elle est significativement augmentée même une semaine après une anesthésie à l'enflurane. Le sévoflurane n'altère pas la capacité du rein à concentrer l'urine. La clairance de la créatinine n'est pas modifiée après l'anesthésie (Malan 1995). Bien que les fluorures inorganiques sériques soient plus élevés avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane, les patients anesthésiés avec l'un ou l'autre de ces anesthésiques répondent de la même façon à l'administration de vasopressine (Malan 1995). Des patients présentant une insuffisance

rénale ont été anesthésiés au sévoflurane sans qu'une détérioration de la fonction rénale ne soit constatée en post-opératoire (Conzen 2002).

Chez le chien, bien que les fluorures inorganiques sériques soient généralement élevés (>50 ppm), aucune modification de l'excrétion urinaire des enzymes tubulaires rénales n'a été constatée, même en cas d'anesthésies répétées (2 à une semaine d'intervalle), avec des circuits fermés à bas débit. Ces données indiquent l'absence de toxicité rénale du sévoflurane dans cette espèce (Sun 1997).

### **III. 4. Effets sur la fonction hépatique**

L'hépatotoxicité des anesthésiques halogénés repose sur leur métabolisation. L'halothane, mais aussi l'isoflurane et le desflurane, est métabolisé par le foie pour produire de l'acide trifluoroacétique (TFA). Le TFA se lie aux protéines hépatiques : une réaction immune peut se développer contre les néo-antigènes ainsi formés. La possibilité que le sévoflurane engendre une telle cascade est faible. En effet, l'unique métabolite organique du sévoflurane n'est pas le TFA mais le HFIP. Le HFIP ne s'accumule pas dans l'organisme, il est rapidement éliminé par les reins. Le HFIP, libre ou glucuroconjugué, ne se lie pas aux protéines hépatiques (Frink 1995). Chez le chien, les transaminases sériques augmentent moins après une anesthésie au sévoflurane qu'après l'utilisation d'halothane (Topal 2003). Les concentrations plasmatiques d'ALAT, d'ASAT et de GGT après l'administration de sévoflurane sont similaires à ceux observés après une anesthésie à l'isoflurane (Topal 2003). Aucun signe de dommage hépatique n'est constaté dans les 15 jours suivant l'anesthésie (Topal 2003). Le potentiel hépatotoxique du sévoflurane apparaît donc comme faible.

Le sévoflurane maintient le flux sanguin hépatique et l'oxygénation du foie à des concentrations inférieures à deux fois la MAC. En effet, le sévoflurane préserve le flux artériel hépatique tandis que le flux portal diminue quand la profondeur de l'anesthésie augmente. A deux fois la MAC, l'oxygénation diminue mais n'est pas contrebalancée par une réduction de la consommation d'oxygène. L'effet du sévoflurane sur la perfusion hépatique est similaire à celui de l'isoflurane (Bernard 1992;Frink 1992c).

Le sévoflurane a également un impact sur les fonctions métaboliques du foie (Frink 1995). Le sévoflurane diminue la synthèse d'albumine, de transferrine et de fibrinogène dès 1,3 MAC. La diminution de l'activité de synthèse du foie induite par le sévoflurane est similaire à celle induite par l'isoflurane et l'halothane (Franks 1989). Le sévoflurane semble moins modifier la clairance hépatique des médicaments que l'halothane (Fujita 1991).

### **III. 5. Effets sur le système nerveux central**

Comme tous les autres anesthésiques, le sévoflurane induit une dépression profonde du système nerveux central.

#### **III. 5. 1. Effets sur les vaisseaux cérébraux**

Les effets du sévoflurane sur la circulation cérébrale sont similaires à ceux de l'isoflurane. Comme tous les agents hypnotiques, le sévoflurane réduit le métabolisme cérébral global. Le sévoflurane a un effet vasodilatateur cérébral direct, dose-dépendant, moins marqué que l'isoflurane (De Deyne 2004). Chez le chien, le sévoflurane réduit le métabolisme cérébral global (d'environ 35%) sans modifier le débit sanguin cérébral ; ces effets sont similaires à ceux produits par l'isoflurane dans cette espèce (Scheller 1990).

Le sévoflurane respecte en général l'autorégulation cérébrale, tout du moins jusqu'à 1,5 MAC. L'autorégulation cérébrale dynamique est mieux préservée avec 1,5 MAC de sévoflurane qu'avec 1,5 MAC d'isoflurane (De Deyne 2004).

La réactivité cérébrovasculaire au CO<sub>2</sub> sous anesthésie au sévoflurane est préservée chez les patients sans affection cérébrale, chez les patients cardiaques, et chez les patients avec tumeur cérébrale. Aucune différence de réactivité au CO<sub>2</sub> n'a été observée entre le sévoflurane et l'isoflurane (De Deyne 2004).

Le sévoflurane n'entraîne pas d'augmentation de la pression intra-crânienne par rapport à sa valeur pré-anesthésique. La tendance au gonflement cérébral après ouverture de la dure-mère est plus faible sous sévoflurane que sous isoflurane, mais reste plus important que sous propofol (De Deyne 2004). Chez le chien, le sévoflurane n'entraîne pas d'augmentation de la pression intra-crânienne, quelle que soit la profondeur de l'anesthésie, contrairement à l'halothane et à l'enflurane (Takahashi 1993).

#### **III. 5. 2. Effets sur l'électroencéphalogramme (EEG) / effets épileptogènes**

Le sévoflurane, comme tous les hypnotiques, entraîne, quand on augmente la concentration administrée, un ralentissement puis une suppression de l'activité EEG (De Deyne 2004). Cependant, chez l'homme, des mouvements pseudo-convulsifs, voire de véritables tracés EEG critiques ont été observés lors d'anesthésie au sévoflurane, à la fois chez des patients épileptiques et chez des volontaires sains ou des patients non épileptiques

(De Deyne 2004). Dans tous les cas, aucune séquelle postopératoire n'a été constatée. Chez des patients présentant une épilepsie réfractaire, avec des concentrations titrées pour obtenir une quasi *burst suppression*, le sévoflurane et l'isoflurane provoquent une activité de pointes-ondes intercritiques, mais cette propriété est plus marquée avec le sévoflurane (Watts 1999). Une activité EEG épileptiforme a été observée lors d'induction par sévoflurane, accompagnée d'une tachycardie (Yli-Hankala 1999). La fréquence des tracés épileptiformes augmente avec la profondeur de l'anesthésie. Aucune activité similaire n'étant observée avec le propofol, quelle que soit la profondeur de l'anesthésie, certains auteurs ont conclu que le sévoflurane induisait ces activités de façon constante, et qu'il présentait un potentiel épileptogène dose-dépendant durant l'anesthésie (Jaaskelainen 2003).

Chez le chien, l'administration de sévoflurane n'a pas été associée à une activité EEG épileptiforme quelle que soit la concentration administrée. Contrairement à l'enflurane l'hypocapnie ne déclenche pas d'activité critique (Scheller 1990). Aucun cas d'épilepsie sous sévoflurane n'a été décrit dans cette espèce. Le sévoflurane semble avoir plutôt un effet anti-épileptogène chez le chien.

### **III. 6. Effets neuromusculaires**

Le sévoflurane entraîne, par une action dépressive pré et post-synaptique, une myorésolution suffisante pour effectuer la majorité des interventions chirurgicales courantes (Suzuki 1996). La dépression neuro-musculaire produite par le sévoflurane apparaît comme supérieure à celle produite par l'isoflurane ou l'halothane. La myorésolution induite par le sévoflurane apparaît plus intense que celle obtenue avec les autres halogénés (Suzuki 1996). Cependant, ce point est moins étudié, en raison de la généralisation de l'emploi des curares en anesthésie humaine.

Des cas de tremblements musculaires à l'induction ont été décrits, surtout chez l'enfant (Lerman 1995). Ces mouvements spontanés sont le plus souvent réduits à des tremblements d'un seul membre mais des mouvements importants des quatre membres nécessitant une contention ont également été observés, bien que beaucoup plus rarement. L'administration conjointe de protoxyde d'azote réduit considérablement l'incidence des tremblements musculaires à l'induction (Lerman 1995). Chez le chien, le sévoflurane provoque moins de mouvements à l'induction que l'isoflurane et l'halothane (Mutoh 1995).

Comme les autres anesthésiques halogénés, le sévoflurane potentialise l'action des curares (Nakao 1993). L'effet produit par le sévoflurane est semblable à celui de l'isoflurane.

Un trouble d'origine musculaire peut être rencontré lors d'anesthésie au sévoflurane : l'hyperthermie maligne. Chez l'animal, cette complication a été décrite chez le porc (Shulman 1981). Plusieurs cas ont été rapportés chez l'homme, principalement chez l'enfant (Lerman 1995). Aucun cas d'hyperthermie maligne sous sévoflurane n'a été décrit chez le chien.

### **III. 7. Etudes génétiques et immunologiques**

Aucune donnée n'est disponible sur les propriétés mutagènes, tératogènes ou carcinogènes du sévoflurane. Les propriétés tératogènes ou mutagènes du sévoflurane sont vraisemblablement semblables à celles des autres halogénés (Bozkurt 2002).

L'effet du sévoflurane sur les défenses immunitaires de l'organisme a été étudié chez la souris (Puig 2002; Elena 2003). Trois jours après l'administration de 1,2 MAC de sévoflurane pendant 40 minutes, le nombre de lymphocytes dans le sang reste diminué. Les fonctions des macrophages et la réponse lymphoproliférative sont préservés. La structure histologique de la rate, du thymus et des nœuds lymphatiques ne s'avère pas modifiée. La réponse humorale dirigée contre un antigène conventionnel (les hématies de mouton) est augmentée (Puig 2002). Chez des souris anesthésiées de façon répétée (3 fois à une semaine d'intervalle), l'altération de la réponse humorale persiste 9 jours après la dernière anesthésie (Elena 2003).

Le sévoflurane a été administré sans problème à un patient présentant des antécédents d'allergie à de multiples médicaments, et ayant développé des réactions anaphylactiques sévères. Le sévoflurane a été utilisé pour l'induction et pour le maintien de l'anesthésie. L'histamine, la tryptase, et les facteurs, 1, 3 et 4 du complément ont été dosés avant, pendant et après l'anesthésie. Les résultats étaient normaux. Aucune réaction allergique ne s'était donc produite sous sévoflurane (Horiguchi 1995).

### **III. 8. Pollution des salles de chirurgie**

Les effets de résidus de gaz anesthésiques dans la salle d'opération sur le personnel présent sont connus depuis la fin des années 60. Les principaux troubles rencontrés sont d'ordre hépatique, rénal, immunologique et psychologique. La concentration de produit dans l'air de la salle d'opération ne doit pas excéder 2 ppm, pour tous les anesthésiques halogénés.

Chez le personnel des salles d'opération, qui présente une exposition quotidienne au sévoflurane, la concentration de cet anesthésique dans l'air expiré augmente avec le temps (Summer 2003). Les concentrations ambiantes sont d'autant plus importantes que les



concentrations utilisées pour l'anesthésie sont fortes. Ainsi, l'exposition du personnel des salles de réveil au sévoflurane est souvent plus élevée que lors d'utilisation d'isoflurane. Cependant, en structure hospitalière, la concentration ambiante de sévoflurane reste inférieure au seuil légal (Westphal 1998). Des résultats comparables ont été retrouvés avec le desflurane (Westphal 1998).



**SECONDE PARTIE :**  
**EXPERIMENTATION CLINIQUE**



Cette étude a été effectuée dans le cadre de la clinique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse dans les conditions habituelles de réalisation des interventions chirurgicales. Le propos de cette étude est d'évaluer l'utilisation du sévoflurane en pratique clinique courante chez le chien et de la comparer à l'isoflurane, dont l'utilisation est plus répandue. Nous avons comparé l'effet sur les fonctions cardio-vasculaires et respiratoires des deux gaz, dans les conditions de surveillance de l'anesthésie couramment utilisées. Le temps nécessaire au réveil de l'animal a également été évalué.

## **I PATIENTS, MATERIELS ET METHODES**

### **I. 1. Les animaux**

31 chiens ont été anesthésiés, 9 au sévoflurane (Sévorane®, Abbott, Rungis, France), et 22 à l'isoflurane (Forène®, Abbott, Rungis, France). Ces chiens étaient suivis dans le cadre de la clinique chirurgicale de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les indications opératoires étaient en majorité orthopédiques.

### **I. 2. Le circuit**

Le type de circuit utilisé a été déterminé par le poids de l'animal. Un circuit semi-fermé utilisant une valve de Waters a été utilisé pour les chiens dont le poids était supérieur à 10 kg. Les chiens de moins de 10 kg ont bénéficié d'un circuit ouvert type circuit de Bain.

Des cuves à vaporisation spécialement calibrées pour le sévoflurane, permettant de faire varier le pourcentage d'anesthésique volatil de 0 à 8%, ont été utilisées. Pour l'isoflurane, nous nous sommes servis de cuves spécialement calibrées pour ce produit, graduées de 0 à 5%.

### **I. 3. Le protocole anesthésique**

Les animaux ayant participé à cette étude n'ont pas tous reçu exactement le même protocole anesthésique. En effet, les molécules utilisées pour la prémédication et pour l'induction ont varié en fonction du stade ASA de l'animal.

### ***La prémédication***

Les chiens de stade ASA II ont reçu, environ deux heures avant le début de l'anesthésie proprement dite une injection intra-musculaire d'acépromazine (Vétranquil®, CEVA Santé Animale, Libourne, France) à la dose de 0,1 mg/kg. Les chiens de stade ASA III/IV, en raison de leur plus mauvais état général, ont reçu du diazépam (Valium Roche®, Roche, Neuilly sur Seine, France) par voie intra-veineuse à la dose de 0,5 mg/kg.

### ***L'induction***

L'induction a été réalisée à l'aide d'un anesthésique fixe à action courte. Les chiens ASA II ont subi une induction par injection intra-veineuse de thiopental sodique (Nesdonal®, Merial, Lyon, France) à la dose de 10 mg/kg. L'induction a été réalisée chez les chiens ASA III/IV par injection intra-veineuse de propofol (Rapinovet®, Schering-Plough Vétérinaire, Levallois-Perret, France) à la dose de 4 mg/kg.

L'intubation endotrachéale a été réalisée à la disparition du réflexe palpébral.

### ***Le maintien de l'anesthésie***

Juste après l'intubation, les sondes endotrachéales ont été connectées sur le circuit anesthésique adapté au poids de l'animal. Le sévoflurane ou l'isoflurane ont été administrés dans 100% d'O<sub>2</sub>. La répartition des chiens dans les deux groupes expérimentaux, le groupe Sévoflurane (groupe Sev) et le groupe Isoflurane (groupe Iso), a été randomisée. Les chiens ont ensuite été placés dans la position adaptée à l'intervention chirurgicale prévue. Pour saturer le circuit et les poumons en vapeurs anesthésiques, une forte concentration de sévoflurane (8%) ou d'isoflurane (5%) a été administrée pendant quelques minutes, jusqu'à l'obtention du stade chirurgical souhaité. Les critères d'appréciation de la profondeur de l'anesthésie ont été : la bascule de l'œil, la disparition du réflexe de retrait de la langue et du réflexe occulo-palpébral avec persistance du réflexe cornéen, un myosis serré, une respiration lente et régulière. Dès l'obtention de ces différents signes, la concentration en anesthésique a été réduite progressivement afin de maintenir la profondeur de l'anesthésie au moyen de la concentration d'anesthésique volatil la plus faible possible.

La ventilation a été spontanée chez tous les chiens ayant participé à l'étude.

Tous les animaux ont été perfusés durant l'anesthésie avec un soluté de Ringer-lactate à un débit de 10 ml/kg/h.

### ***La surveillance de l'anesthésie***

La surveillance de l'anesthésie générale a été effectuée de manière clinique et à l'aide d'un moniteur d'anesthésie (IIP M1166A, Hewlett-Packard, USA).

La dérivation II avec un système standard de dérivations bipolaires a été utilisée pour la mesure de l'électrocardiogramme (ECG) et de la fréquence cardiaque (FC). Un stéthoscope oesophagien a complété l'évaluation de la fonction cardiaque.

Les pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM) ont été mesurées par méthode oscillométrique à l'aide d'un brassard placé sur un membre antérieur. Quand la chirurgie concernait un antérieur, le brassard était placé au niveau de la cuisse.

L'oxymétrie pulsée calcule la saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) par mesure des changements de l'absorption infra-rouge par l'hémoglobine. La mesure a été effectuée sur la langue. Le capteur était repositionné au cours de l'intervention pour éviter une éventuelle nécrose et la perte du signal.

La capnométrie mesure le CO<sub>2</sub> dans les gaz expirés (CO<sub>2</sub>exp) et inspirés et la capnographie en est la représentation graphique au cours du temps. Le capnographe utilisé est placé entre l'extrémité de la sonde endotrachéale et le raccordement au circuit anesthésique, il permet une mesure *in situ* du CO<sub>2</sub>.

Chaque paramètre a été mesuré à partir de l'obtention de l'état d'équilibre jusqu'à l'arrêt de l'administration du sévoflurane ou de l'isoflurane. Les valeurs observées ont été enregistrées toutes les 5 minutes.

### ***Le réveil***

A la fin de l'intervention chirurgicale, la concentration d'halogéné est progressivement réduite puis interrompue à la fin de la suture cutanée. Les animaux ont ensuite reçu de l'oxygène pur à haut débit jusqu'à la réapparition du réflexe palpébral. Le délai de réapparition du réflexe palpébral a été enregistré.

La sonde endotrachéale a été alors détachée du circuit anesthésique pour que le chien respire de l'air. L'extubation a été réalisée à la réapparition du réflexe laryngé (manifesté par des mouvements de déglutition et de toux). Le temps nécessaire pour l'extubation a été noté.

Les animaux ont ensuite tous été transportés jusqu'à leur cage dans le service d'hospitalisation de la clinique chirurgicale de l'ENVT, où la surveillance du réveil a été assurée. Les délais d'observation du premier mouvement spontané et d'obtention du décubitus sterno-abdominal ont été enregistrés.

#### **I. 4. Analyse statistique**

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées avec le test de Mann-Whitney. L'évolution des différents paramètres étudiés a été comparée entre les groupes par analyse de variance en mesures répétées.



## II. RESULTATS

### II. 1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont résumées dans le Tableau 6. Le poids moyen des chiens dans le groupe Sev ( $17,3 \pm 7,2$  kg) n'est pas significativement différent de celui du groupe Iso ( $22,4 \pm 12,0$ ).

L'état général des animaux a conduit à un classement ASA II dans la majorité des cas dans le groupe Sev (78%) et dans le groupe Iso (64%). Quelques animaux ASA III étaient présents dans chacun des groupes, ainsi qu'un ASA IV dans le groupe Iso.

La durée de l'intervention chirurgicale ne diffère pas entre les groupes : 2 heures 33 en moyenne dans le groupe Sev, 2 heures 53 en moyenne dans le groupe Iso.

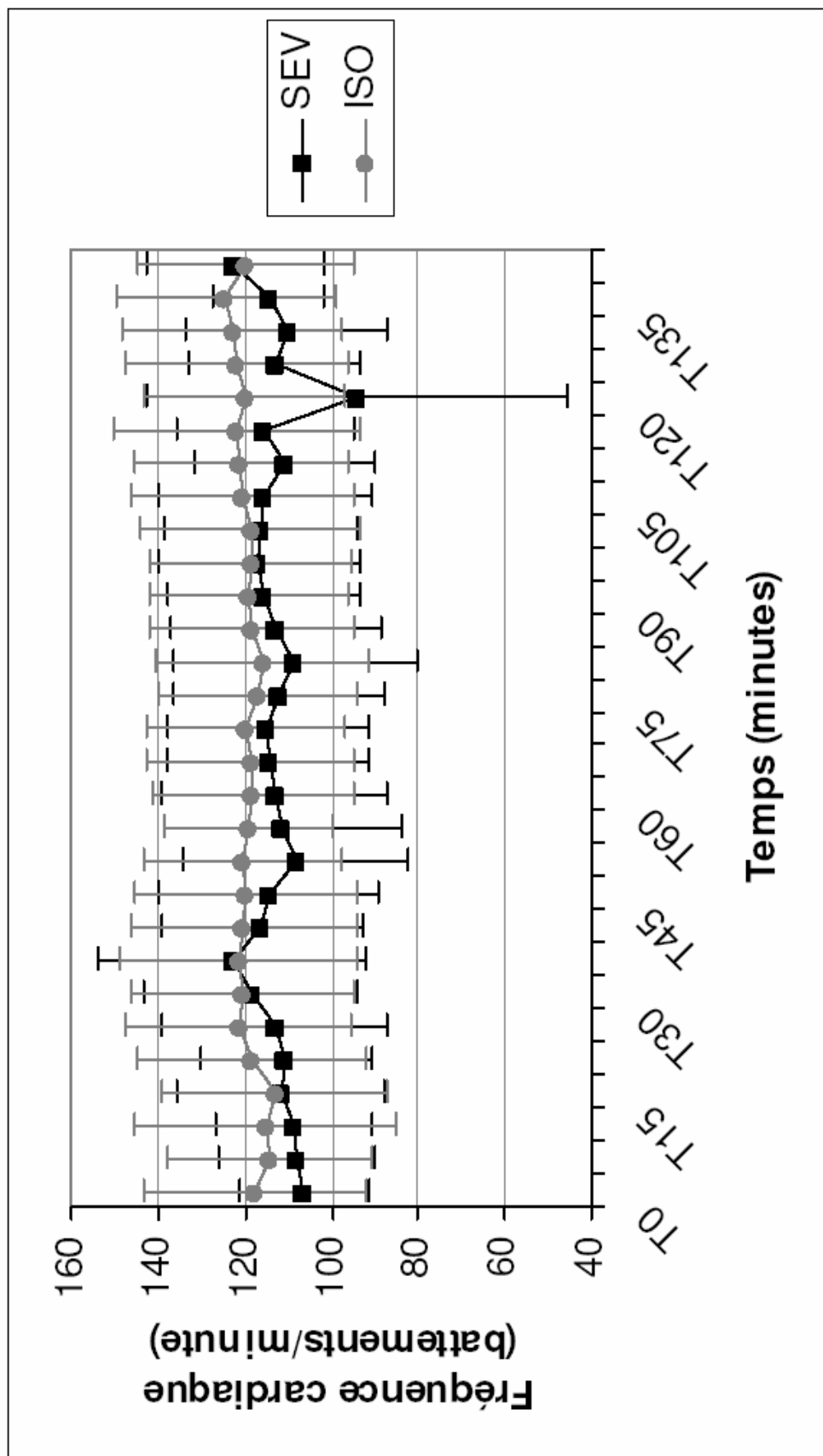
**Tableau 6.** Caractéristiques des patients

	Sévoflurane	Isoflurane
Sexe (M/F)	5/4	12/10
Age (ans)	$4,1 \pm 3,8$	$4,1 \pm 3,9$
Poids (kg)	$17,3 \pm 7,2$	$22,4 \pm 12,0$
ASA (II/III/IV)	7/2/0	14/7/1
Durée totale de l'intervention	$153,8 \pm 56,3$	$173,2 \pm 89,1$

### II. 2. Le maintien de l'anesthésie

Les valeurs de la concentration d'halogéné nécessaire au maintien d'une profondeur d'anesthésie *ad hoc* (ou pourcentage d'entretien) est de l'ordre de 2% pour le sévoflurane et de 1% pour l'isoflurane.

Des variations de la profondeur de l'anesthésie dans le sens d'une intoxication ou d'un réveil et nécessitant un ajustement de la concentration n'ont été nécessaires qu'en début d'anesthésie. Une fois la concentration d'entretien obtenue, le nombre d'ajustements nécessaire était très faible pour le sévoflurane et pour l'isoflurane. Le nombre d'ajustements en début d'anesthésie n'était pas différent entre les deux groupes.



**Figure 5** : Evolution de la fréquence cardiaque au cours de l'anesthésie (Valeurs exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type).

## **II. 3. Paramètres cardiovasculaires**

### ***Fréquence cardiaque (FC)***

L'évolution de la FC au cours de l'anesthésie dans le groupe Sev est similaire à l'évolution constatée dans le groupe Iso (Figure 5). La comparaison de valeurs ponctuelles de la FC toutes les 30 minutes n'a pas mis en évidence de différences entre les groupes. Cependant on peut remarquer que la FC sous sévoflurane est généralement inférieure à la FC sous Iso, bien que la différence ne soit pas significative. La FC est restée stable tout au long de l'anesthésie dans les deux groupes. Cependant, graphiquement, il apparaît une stabilité plus grande avec l'isoflurane qu'avec le sévoflurane.

### ***Pression artérielle***

La Figure 6 présente les valeurs relevées des PAS, PAD et PAM au cours de l'anesthésie dans les deux groupes. L'évolution de ces trois paramètres est similaire dans les groupes Sev et Iso. La différence pour des valeurs ponctuelles (toutes les 30 minutes) des PAS, PAD et PAM entre le groupe Sev et le groupe Iso n'est pas significative.

## **II. 4. Ventilation et échanges gazeux**

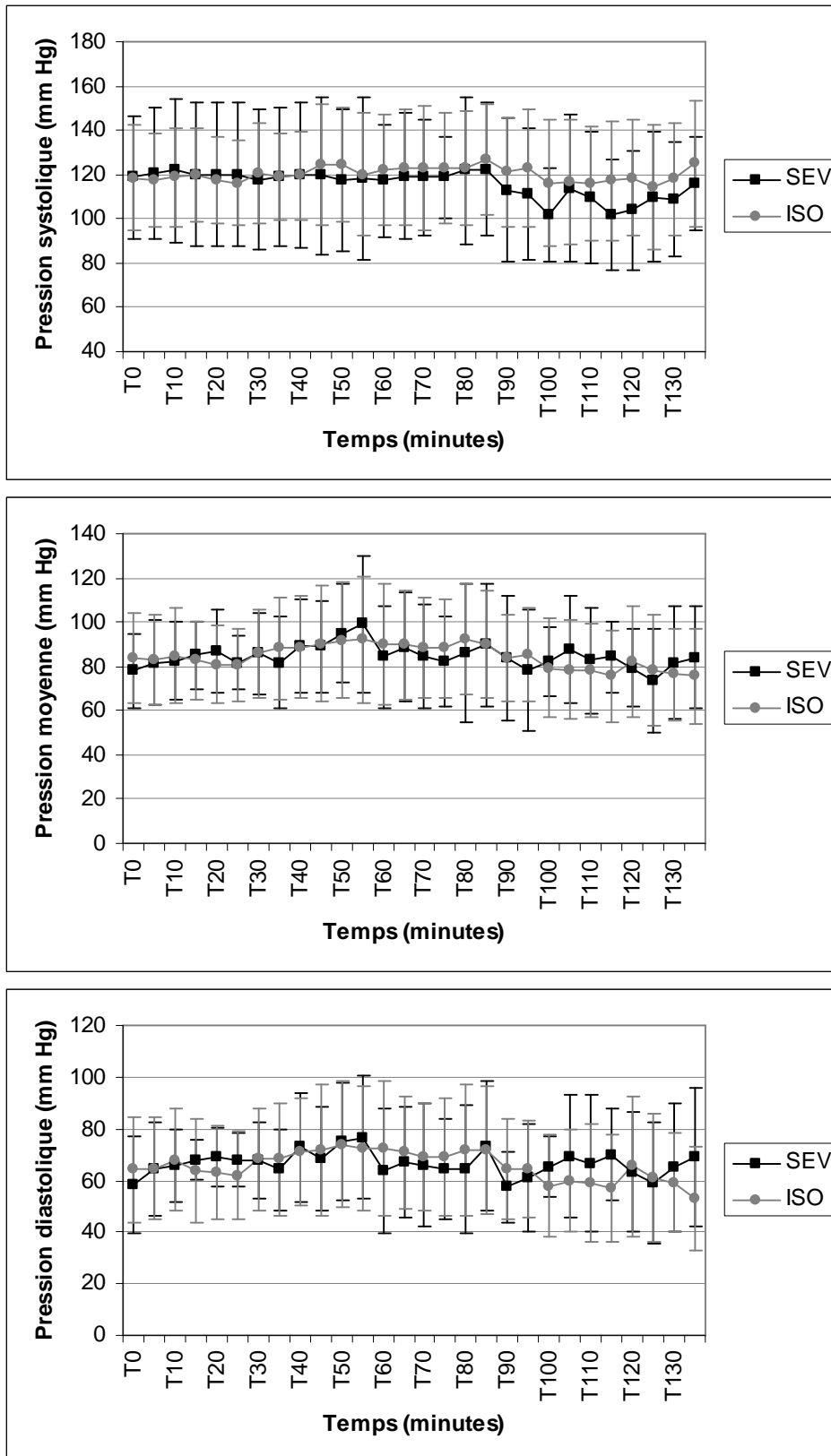
L'évolution de la fréquence respiratoire au cours de l'anesthésie dans le groupe Sev n'est pas significativement différente de celle observée dans le groupe Iso (Figure 7). Pendant la première heure, la FR s'avère plus faible dans le groupe Sev, mais la différence n'est pas significative. Par la suite, la FR apparaît similaire dans les deux groupes, voire légèrement plus élevée dans le groupe Sev entre 100 et 120 minutes, bien que la différence ne soit pas significative.

L'évolution de la SpO<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub>exp est également comparable dans les deux groupes (Figure 8). Les valeurs mesurées ponctuellement ne sont pas statistiquement différentes pour la SpO<sub>2</sub> et le CO<sub>2</sub>exp. Les valeurs de ces deux paramètres restent très proches dans le groupe Sev et dans le groupe Iso. Le CO<sub>2</sub>exp est resté inférieur à 42 torr dans les deux groupes.

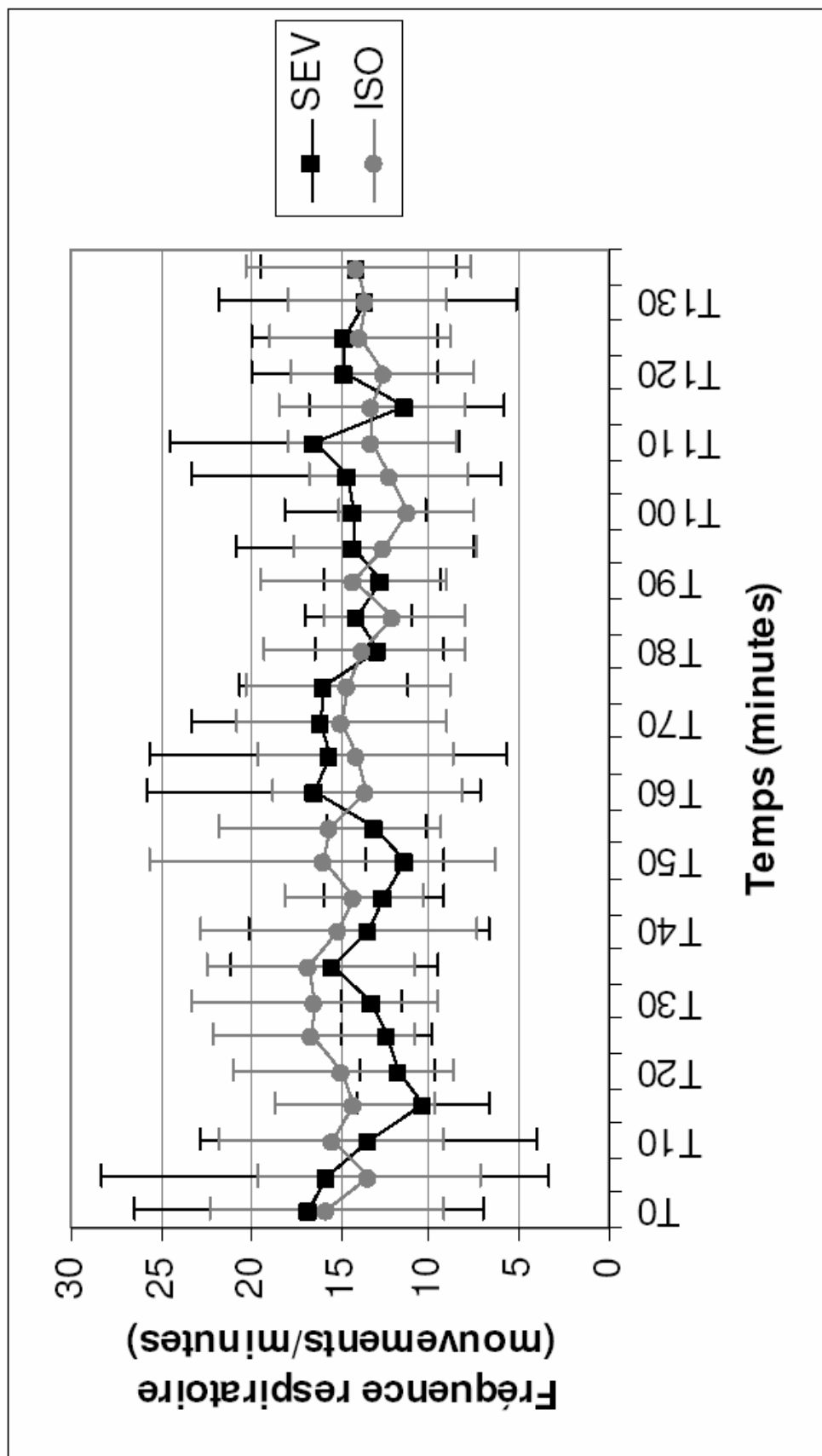
## **II 5 Le réveil**

Le délai de réapparition du réflexe palpébral est significativement plus faible dans le groupe Sev ( $4,6 \pm 3,3$  minutes) que dans le groupe Iso ( $12,4 \pm 7,8$  minutes,  $p < 0,05$ ) (Figure 9). En revanche, le délai d'extubation dans le groupe Sev ( $12,4 \pm 7,5$  minutes) n'est pas différent de celui observé dans le groupe Iso ( $12,4 \pm 8,0$  minutes). Le temps nécessaire à

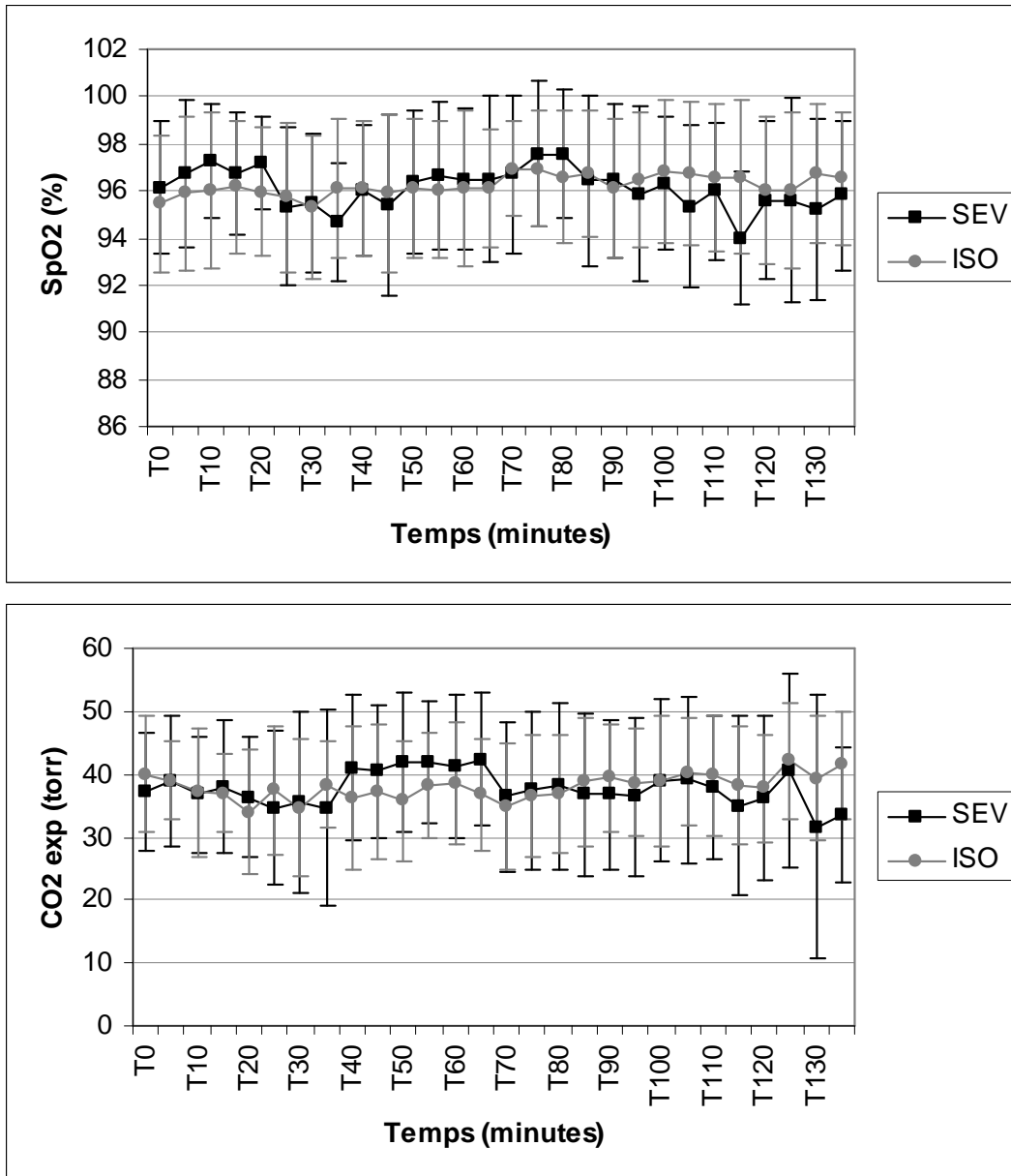
l'apparition du premier mouvement spontané est semblable dans les deux groupes (Sev :  $18,8 \pm 10,6$  vs Iso :  $15,3 \pm 10,1$  minutes). De même, le délai d'obtention du décubitus sterno-abdominal n'est pas significativement différent entre les groupes (Sev :  $23,8 \pm 12,0$  vs Iso :  $22,7 \pm 10,8$  minutes) (Figure 8).



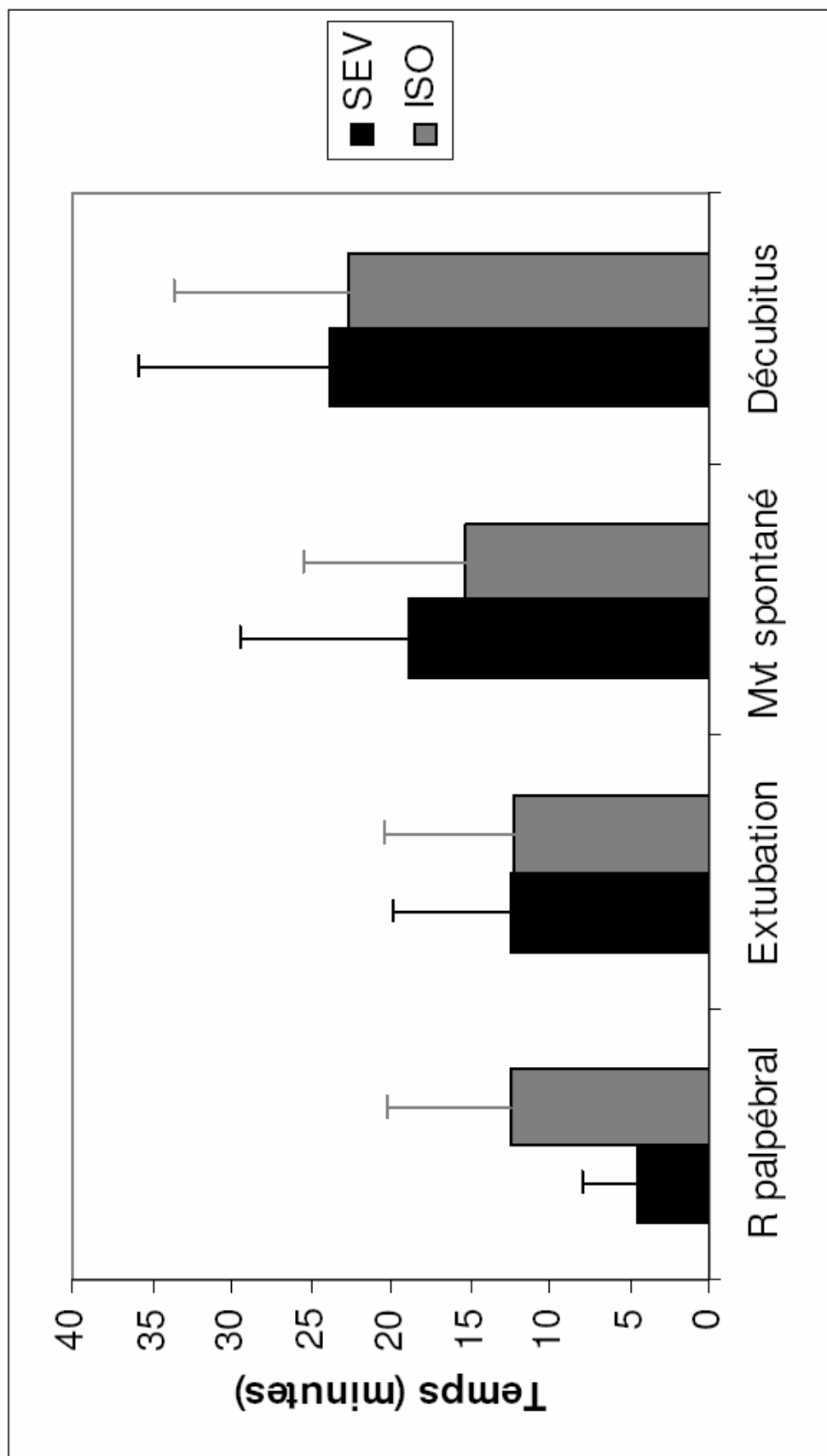
**Figure 6** : Evolution des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique au cours de l'anesthésie



**Figure 7 :** Evolution de la fréquence respiratoire au cours de l'anesthésie



**Figure 8 :** Evolution de l'oxymétrie pulsée et du CO2 expiré au cours de l'anesthésie



**Figure 9** : Délais de réapparition du réflexe palpébral, d'extubation, d'apparition du premier mouvement spontané, d'obtention du décubitus sterno-abdominal après l'administration de sévoflurane ou d'isoflurane (Valeurs exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type).



### III DISCUSSION

Le sévoflurane est un anesthésique volatil récent en médecine vétérinaire, qui présente des caractéristiques physico-chimiques et pharmacologiques intéressantes. Son coefficient de partage sang/gaz est faible (0,69), voisin de celui du protoxyde d'azote, gage d'une induction et d'un réveil rapides (Wallin 1975). Son utilisation est très répandue en médecine humaine, surtout au Japon où le sévoflurane est l'anesthésique volatil le plus employé (Brown 1995). Il est particulièrement apprécié en pédiatrie, où il a quasiment détrôné l'halothane, car il s'avère moins irritant pour les voies aériennes (Lerman 1995).

Chez l'homme, ses effets sur les fonctions cardiovasculaires et respiratoires sont considérés comme équivalents à ceux de l'isoflurane, tandis qu'il procurerait un réveil plus rapide (Clarke 1999). Les études réalisées chez le chien montrent des résultats similaires à ceux publiés chez l'homme. Cependant, il s'agit le plus souvent d'études expérimentales, effectuées chez des Beagles d'expérience, et dans des conditions assez éloignées de la pratique clinique courante (Mutoh 1997). Dans cette étude, nous avons évalué l'utilisation du sévoflurane dans le cadre du fonctionnement habituel d'une clinique vétérinaire et nous avons comparé ses effets cardio-respiratoires à ceux de l'isoflurane. Le déroulement du réveil après une anesthésie au sévoflurane ou à l'isoflurane a également été étudié.

Notre étude s'est déroulée dans les conditions cliniques réelles. Le protocole anesthésique a toujours été adapté à l'état général du patient. L'indication de la plupart des interventions étant de nature orthopédique, les patients présentaient en majorité un bon état général et ne souffraient d'aucune pathologie intercurrente. La proportion de patients classés ASA II est donc élevée et n'apparaît pas différente entre les groupes.

La concentration en anesthésique dans l'air expiré n'a pas été mesurée car cette surveillance n'est pas disponible à l'ENVT et n'est pas effectuée en pratique courante. Le pourcentage de sévoflurane nécessaire à l'entretien est plus élevé que celui de l'isoflurane. La puissance anesthésique du sévoflurane étant plus faible que celle de l'isoflurane, l'administration d'une quantité supérieure de sévoflurane est nécessaire pour obtenir une concentration équipotente (Wallin 1975). Le nombre d'ajustements de la concentration administrée en cours d'anesthésie est équivalent pour les deux gaz, ce qui suggère une maniabilité équivalente du sévoflurane et de l'isoflurane. Cependant le nombre d'ajustements reflète aussi l'expérience de l'anesthésiste avec le produit utilisé.

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence dans l'évolution de la fréquence cardiaque au cours de l'anesthésie. Ces résultats indiquent que l'effet

chronotrope du sévoflurane est équivalent à celui de l'isoflurane chez le chien. Le sévoflurane induit une baisse dose-dépendante des résistances vasculaires systémiques et du débit cardiaque et par conséquent une baisse de la pression artérielle dans cette espèce (Bernard 1990). Dans cette étude, la pression artérielle moyenne n'est pas différente dans le groupe Sev et dans le groupe Iso. L'effet du sévoflurane sur la pression artérielle serait donc comparable à celui produit par l'isoflurane. Le sévoflurane altère la fonction diastolique du ventricule gauche (Yamada 1994), cependant la pression artérielle diastolique sous sévoflurane n'apparaît pas différente de la pression artérielle diastolique sous isoflurane. Ces résultats suggèrent que l'effet du sévoflurane sur la fonction cardio-vasculaire est équivalent à celui produit par l'isoflurane lors d'un usage clinique de ces deux gaz. Ces résultats sont en accord avec des données obtenues chez le chien dans des conditions strictement expérimentales, en l'absence de stimulation chirurgicale (Mutoh 1997). Ces publications ont été évoquées précédemment dans la partie bibliographique.

Le sévoflurane entraîne une dépression dose-dépendante de la fonction respiratoire dans la plupart des espèces (Green 1995). La fréquence respiratoire et son évolution peranesthésique est identique dans les deux groupes. Le  $CO_2$ exp est resté inférieur à 42 torr durant l'intervention dans le groupe Sev : le sévoflurane ne semble pas induire d'hypercapnie chez le chien. L'évolution du  $CO_2$ exp était similaire sous sévoflurane et sous isoflurane et était globalement inférieur à 42 torr sous isoflurane. Dans cette étude, la  $SpO_2$  moyenne est d'environ 96% sous sévoflurane, ce qui correspondrait à un début d'hypoxie. La  $SpO_2$  était semblable sous isoflurane, autour de 95-96%. L'évolution de ce paramètre suggère en outre l'absence d'apparition d'une hypoventilation majeure au cours de l'anesthésie et ce quel que soit l'anesthésique volatil utilisé. La plupart des patients inclus dans cette étude auraient donc été dans une relative hypoxie durant l'opération, quel que soit l'anesthésique administré. Cependant il apparaît difficile de conclure sans disposer des valeurs de gazométrie sanguine. Les autres paramètres de surveillance cliniques et instrumentaux sont cependant restés normaux en peranesthésie, et aucune séquelle post-opératoire n'a été constatée. Ces valeurs basses de  $SpO_2$  pourraient être aussi liées à l'appareil d'oxymétrie, conçu initialement pour l'homme et pour une mesure sur un doigt et non sur la langue. Les valeurs observées pourraient être attribuées à la relative inadéquation du capteur à l'espèce, plus qu'à une réelle hypoxie. Ces résultats suggèrent que la dépression respiratoire induite par le sévoflurane au stade chirurgical de l'anesthésie est comparable à celle induite par l'isoflurane dans des conditions cliniques d'utilisation optimale de ces deux produits.

Le réveil après une anesthésie sous sévoflurane est qualifié de « rapide et doux » (Behne 1999b). Nos observations confirment ces qualités. Le décubitus sterno-abdominal a été obtenu en moins d'une demi-heure en moyenne et le réveil a toujours été calme et sans complication. Le délai d'obtention des différentes phases du réveil (réapparition du réflexe palpébral, extubation...) a été comparé entre les deux anesthésiques. Seul le délai de réapparition du réflexe palpébral apparaît significativement plus court après sévoflurane qu'après isoflurane. Les phases plus tardives du réveil ont été obtenues dans des délais similaires pour les deux gaz. Chez le chien, la rapidité du réveil après sévoflurane est considérée comme similaire à ce qui est observé après isoflurane (Johnson 1998). La supériorité du sévoflurane dans cette espèce résiderait dans une induction plus rapide et plus paisible avec le sévoflurane qu'avec l' isoflurane (Johnson 1998). Chez l'homme, les délais de réveil en conditions cliniques sont considérés comme équivalents pour le sévoflurane et l'isoflurane (Gupta 2004). Les données obtenues en chirurgie ambulatoire montrent que seules les phases les plus précoces du réveil (ouverture des yeux) seraient obtenues dans un délai plus court avec le sévoflurane (Gupta 2004). Nos résultats, recueillis dans des conditions cliniques sont semblables à ceux obtenus chez l'homme, en reliant le délai d'ouverture des yeux chez l'homme au délai de réapparition du réflexe occulo-palpébral chez le chien. Ces résultats suggèrent que chez le chien, le sévoflurane accélère le réveil uniquement dans sa phase la plus précoce. En conditions cliniques d'utilisation, le sévoflurane se comporterait de la même façon dans différentes espèces.



## CONCLUSION

Cette étude, réalisée dans des conditions cliniques courantes, montre que, bien que ne possédant pas d'AMM en médecine vétérinaire, le sévoflurane permet d'obtenir des anesthésies d'excellente qualité chez le chien.

La dépression respiratoire observée apparaît comme similaire à celle induite par l'isoflurane. Les effets cardio-vasculaires du sévoflurane ne semblent pas non plus différents de ceux de l'isoflurane.

La concentration nécessaire au maintien de l'anesthésie générale est voisine de 2%. Cette observation correspond à la MAC de cet agent chez le chien.

Une surveillance constante de l'animal anesthésié est impérative, comme avec tous les anesthésiques volatils, pour adapter la concentration administrée à l'état physiologique de l'animal.

Le réveil est rapide et sans complication. Le réveil après sévoflurane serait plus rapide qu'après isoflurane, mais uniquement dans sa phase la plus précoce (réapparition du réflexe oculo-palpébral).

La conduite d'une anesthésie au sévoflurane s'apparente à celle d'une anesthésie à l'isoflurane. L'anesthésie au sévoflurane serait peu différente entre différentes espèces.

Il faut également remarquer que l'absence de toxicité hépatique est une qualité non négligeable vis-à-vis de l'équipe chirurgicale, compte tenu des conditions habituelles de travail en médecine vétérinaire.

Le sévoflurane est un anesthésique performant, très apprécié dans de nombreux pays comme le Japon et l'Allemagne. Le seul obstacle à une utilisation plus répandue en médecine vétérinaire est son coût, encore assez prohibitif (trois à cinq fois supérieur à celui de l'isoflurane).

L'utilisation du sévoflurane chez le chat et le cheval en pratique clinique n'a pas encore été évaluée. Cependant, son coût rend *a priori* problématique son emploi pour l'anesthésie générale du cheval.

En raison de l'absence d'irritation des voies aériennes, le sévoflurane pourrait être utilisé pour l'induction. Une fois le stade chirurgical obtenu, un relais par l'isoflurane pourrait être envisagé, pour limiter le coût de l'anesthésie. Le sévoflurane pourrait également être utilisé chez les nouveaux animaux de compagnie, dans les cages à induction.



Direction de l'Enseignement et de la Vie Universitaire

**AGREMENT ADMINISTRATIF**

Je soussigné, P. DESNOYERS, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que  
**Mlle BOULESTIN Anne, Stéphanie, Marie**  
 a été admis(e) sur concours en : 1994  
 a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 9 juillet 1998  
 n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

Je soussigné, P. VERWAERDE, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,  
 autorise la soutenance de la thèse de :

**Mlle BOULESTIN Anne, Stéphanie, Marie**  
 intitulée :

« L'anesthésie du chien au Sévoflurane : Etude comparée avec l'Isoflurane »

**Le Professeur**  
**de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**  
**Docteur Patrick VERWAERDE**

**Vu :**  
**Le Directeur**  
**de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**  
**Docteur Pierre DESNOYERS**



**Vu :**  
**Le Président de la thèse :**  
**Professeur Christian VIRENQUE**

**Vu le :** 23 SEP. 2004  
**Le Président**  
**de l'Université Paul Sabatier**  
**Professeur Jean-François SAUTEREAU**



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALLAOUCHICHE, B., DUFLO, F., TOURNADRE, J. P., et al.  
Influence of sepsis on sevoflurane minimum alveolar concentration in a porcine model.  
*Br J Anaesth*, 2001, **86**, 6, 832-6.
- BEHNE, M., WILKE, H. J. and HARDER, S.  
Clinical pharmacokinetics of sevoflurane.  
*Clin Pharmacokinet*, 1999a, **36**, 1, 13-26.
- BEHNE, M., WILKE, H. J. and LISCHKE, V.  
Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane, and isoflurane in patients undergoing urologic procedures.  
*J Clin Anesth*, 1999b, **11**, 6, 460-5.
- BENNETT, S. R. and GRIFFIN, S. C.  
Sevoflurane versus isoflurane in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a hemodynamic and recovery study.  
*J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999, **13**, 6, 666-72.
- BERNARD, J. M., DOURSOUT, M. F., WOUTERS, P., et al.  
Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog.  
*Anesthesiology*, 1992, **77**, 3, 541-5.
- BERNARD, J. M., WOUTERS, P. F., DOURSOUT, M. F., et al.  
Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs.  
*Anesthesiology*, 1990, **72**, 4, 659-62.
- BOZKURT, G., MEMIS, D., KARABOGAZ, G., et al.  
Genotoxicity of waste anaesthetic gases.  
*Anaesth Intensive Care*, 2002, **30**, 5, 597-602.
- BROWN, B., JR.  
Sevoflurane: introduction and overview.  
*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S1-3.
- CLARKE, K. W.  
Desflurane and sevoflurane. New volatile anesthetic agents.  
*Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1999, **29**, 3, 793-810, viii.
- CONZEN, P. F., FISCHER, S., DETTER, C., et al.  
Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery.  
*Anesthesiology*, 2003, **99**, 4, 826-33.
- CONZEN, P. F., KHARASCH, E. D., CZERNER, S. F., et al.

Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency.

*Anesthesiology*, 2002, **97**, 3, 578-84.

CRAWFORD, M. W., LERMAN, J., SALDIVIA, V., et al.

Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation.

*Anesth Analg*, 1992, **75**, 6, 1000-6.

DE DEYNE, C., JOLY, L.-M. and RAVUSSIN, P.

Les nouveaux agents volatils halogénés en neuro-anesthésie : quelle place pour le sévoflurane ou le desflurane ?

*Ann Fr Anesth Reanim*, 2004, **23**, 367-374.

DE HERT, S. G., TEN BROECKE, P. W., MERTENS, E., et al.

Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients.

*Anesthesiology*, 2002, **97**, 42-49.

DOGAN, I. V., OVALI, E., ETI, Z., et al.

The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation.

*Anesth Analg*, 1999, **88**, 2, 432-6.

DOI, M. and IKEDA, K.

Sevoflurane anesthesia with adenosine triphosphate for resection of pheochromocytoma.

*Anesthesiology*, 1989, **70**, 2, 360-3.

DOORLEY, B. M., WATERS, S. J., TERRELL, R. C., et al.

MAC of I-653 in beagle dogs and New Zealand white rabbits.

*Anesthesiology*, 1988, **69**, 1, 89-91.

DUPONT, J., TAVERNIER, B., GHOSEZ, Y., et al.

Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane.

*Br J Anaesth*, 1999, **82**, 3, 355-9.

EBERT, T. J., FRINK, E. J., JR. and KHARASCH, E. D.

Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers.

*Anesthesiology*, 1998, **88**, 3, 601-10.

EBERT, T. J., HARKIN, C. P. and MUZI, M.

Cardiovascular responses to sevoflurane: a review.

*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S11-22.

EBERT, T. J., KHARASCH, E. D., ROOKE, G. A., et al.

Myocardial ischemia and adverse cardiac outcomes in cardiac patients undergoing noncardiac surgery with sevoflurane and isoflurane. Sevoflurane Ischemia Study Group.

*Anesth Analg*, 1997, **85**, 5, 993-9.

EGER, E. I., 2ND, IONESCU, P., KOBLIN, D. D., et al.

Compound A: solubility in saline and olive oil; destruction by blood.



*Anesth Analg*, 1996, **83**, 4, 849-53.

ELENA, G., AMERIO, N., FERRERO, P., et al.

Effects of repetitive sevoflurane anaesthesia on immune response, selected biochemical parameters and organ histology in mice.

*Lab Anim*, 2003, **37**, 3, 193-203.

FRANKS, J. J., KRUSKAL, J. B. and HOLADAY, D. A.

Immediate depression of fibrinogen, albumin and transferrin synthesis by halothane, isoflurane, sevoflurane and enflurane.

*Anesthesiology*, 1989, **71**, 238A.

FRINK, E. J., JR.

The hepatic effects of sevoflurane.

*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S46-50.

FRINK, E. J., JR., ISNER, R. J., MALAN, T. P., JR., et al.

Sevoflurane degradation product concentrations with soda lime during prolonged anesthesia.

*J Clin Anesth*, 1994, **6**, 3, 239-42.

FRINK, E. J., JR., MALAN, T. P., ATLAS, M., et al.

Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients.

*Anesth Analg*, 1992a, **74**, 2, 241-5.

FRINK, E. J., JR., MALAN, T. P., JR., BROWN, E. A., et al.

Plasma inorganic fluoride levels with sevoflurane anesthesia in morbidly obese and nonobese patients.

*Anesth Analg*, 1993, **76**, 6, 1333-7.

FRINK, E. J., JR., MALAN, T. P., MORGAN, S. E., et al.

Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO<sub>2</sub> absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients.

*Anesthesiology*, 1992b, **77**, 6, 1064-9.

FRINK, E. J., JR., MORGAN, S. E., COETZEE, A., et al.

The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs.

*Anesthesiology*, 1992c, **76**, 1, 85-90.

FUJITA, Y., KIMURA, K., HAMADA, H., et al.

Comparative effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on the liver with hepatic artery ligation in the beagle.

*Anesthesiology*, 1991, **75**, 313-318.

GREEN, W. B., JR.

The ventilatory effects of sevoflurane.

*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S23-6.

GUPTA, A., STIERER, T., ZUCKERMAN, R., et al.

- Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review.  
*Anesth Analg*, 2004, **98**, 3, 632-41, table of contents.
- HABRE, W., SCALFARO, P., SIMS, C., et al.  
Respiratory mechanics during sevoflurane anesthesia in children with and without asthma.  
*Anesth Analg*, 1999, **89**, 1177-1181.
- HANAKI, C., FUJII, K., MORIO, M., et al.  
Decomposition of sevoflurane by soda lime.  
*Hiroshima J Med Sci*, 1987, **36**, 1, 61-7.
- HARKIN, C. P., PAGEL, P. S., KERSTEN, J. R., et al.  
Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane.  
*Anesthesiology*, 1994, **81**, 1, 156-67.
- HAYASHI, Y., SUMIKAWA, K., TASHIRO, C., et al.  
Arrhythmogenic threshold of epinephrine during sevoflurane, enflurane, and isoflurane anesthesia in dogs.  
*Anesthesiology*, 1988, **69**, 1, 145-7.
- HEAVNER, J. E., KAYE, A. D., LIN, B. K., et al.  
Recovery of elderly patients from two or more hours of desflurane or sevoflurane anaesthesia.  
*Br J Anaesth*, 2003, **91**, 4, 502-6.
- HIRAKATA, H., NAKAMURA, K., SAI, S., et al.  
Platelet aggregation is impaired during anaesthesia with sevoflurane but not with isoflurane.  
*Can J Anaesth*, 1997, **44**, 11, 1157-61.
- HIRANO, M., FUJIGAKI, T., SHIBATA, O., et al.  
A comparison of coronary hemodynamics during isoflurane and sevoflurane anesthesia in dogs.  
*Anesth Analg*, 1995, **80**, 4, 651-6.
- HOLADAY, D. A. and SMITH, F. R.  
Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers.  
*Anesthesiology*, 1981, **54**, 2, 100-6.
- HORIGUCHI, Y., MITSUHATA, H., IKENO, S., et al.  
Anesthesia in a patient with history of multiple drug allergies.  
*Masui*, 1995, **44**, 11, 1542-1546.
- IDE, T., KOCHI, T., ISONO, S., et al.  
Effect of sevoflurane on diaphragmatic contractility in dogs.  
*Anesth Analg*, 1992, **74**, 5, 739-46.
- ISHIKAWA, T., SHINOZUKA, N., SATO, J., et al.  
Inhalation anaesthetics produce asynchronous reversal of ventilation inhomogeneity and increased lung resistance in a canine model of bronchial asthma.  
*Br J Anaesth*, 1998, **80**, 6, 807-813.

- JAASKELAINEN, S. K., KAISTI, K., SUNI, L., et al.  
Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia.  
*Neurology*, 2003, **61**, 1073-1078.
- JOHNSON, R. A., STRILER, E., SAWYER, D. C., et al.  
Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs.  
*Am J Vet Res*, 1998, **59**, 4, 478-81.
- KATOH, T. and IKEDA, K.  
The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans.  
*Anesthesiology*, 1987, **66**, 3, 301-3.
- KATOH, T. and IKEDA, K.  
Minimum alveolar concentration of sevoflurane in children.  
*Br J Anaesth*, 1992, **68**, 2, 139-41.
- KATOH, T., SUGURO, Y., IKEDA, T., et al.  
Influence of age on awakening concentrations of sevoflurane and isoflurane.  
*Anesth Analg*, 1993a, **76**, 2, 348-52.
- KATOH, T., SUGURO, Y., KIMURA, T., et al.  
Morphine does not affect the awakening concentration of sevoflurane.  
*Can J Anaesth*, 1993b, **40**, 9, 825-8.
- KATOH, T., UCHIYAMA, T. and IKEDA, K.  
Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane.  
*Br J Anaesth*, 1994, **73**, 3, 322-5.
- KAZAMA, T. and IKEDA, K.  
The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane.  
*J Anesth*, 1988a, **2**, 1, 63-8.
- KAZAMA, T. and IKEDA, K.  
Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog.  
*Anesthesiology*, 1988b, **68**, 3, 435-7.
- KENNA, J. G. and JONES, R. M.  
The organ toxicity of inhaled anesthetics.  
*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S51-66.
- KHARASCH, E. D.  
Biotransformation of sevoflurane.  
*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S27-38.
- KHARASCH, E. D., FRINK, E. J., JR., ARTRU, A., et al.  
Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function.

*Anesth Analg*, 2001, **93**, 6, 1511-20, table of contents.

KOZEK-LANGENECKER, S. A.

The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function.

*Curr Drug Targets*, 2002, **3**, 3, 247-58.

LERMAN, J.

Sevoflurane in pediatric anesthesia.

*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S4-10.

LU, C. C., TSAI, C. S., HO, S. T., et al.

Pharmacokinetics of sevoflurane uptake into the brain and body.

*Anaesthesia*, 2003, **58**, 10, 951-6.

MALAN, T. P., JR.

Sevoflurane and renal function.

*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S39-45.

MARTIS, L., LYNCH, S., NAPOLI, M. D., et al.

Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats.

*Anesth Analg*, 1981, **60**, 4, 186-91.

MITSUHATA, H., SAITOH, J., SHIMIZU, R., et al.

Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs.

*Anesthesiology*, 1994, **81**, 5, 1230-4.

MUTOH, T., KANAMARU, A., SUZUKI, H., et al.

Respiratory reflexes in spontaneously breathing anesthetized dogs in response to nasal administration of sevoflurane, isoflurane, or halothane.

*Am J Vet Res*, 2001a, **62**, 3, 311-9.

MUTOH, T., KANAMARU, A., TSUBONE, H., et al.

Respiratory reflexes in response to upper-airway administration of sevoflurane and isoflurane in anesthetized, spontaneously breathing dogs.

*Vet Surg*, 2001b, **30**, 1, 87-96.

MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H., et al.

Rapid inhalation of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs.

*J Vet Med Sci*, 1995, **57**, 6, 1007-1013.

MUTOH, T., NISHIMURA, R., KIM, H. Y., et al.

Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs.

*Am J Vet Res*, 1997, **58**, 8, 885-90.

MUTOH, T., NISHIMURA, R. and SASAKI, N.

Effects of nitrous oxide on mask induction of anesthesia with sevoflurane or isoflurane in dogs.

*Am J Vet Res*, 2001c, **62**, 11, 1727-33.

MUTOH, T., NISHIMURA, R. and SASAKI, N.

Effects of medetomidine-midazolam, midazolambutorphanol, or acepromazine-butorphanol as premedicants for mask induction of anesthesia with sevoflurane in dogs.

*Am J Vet Res*, 2002, **63**, 7, 1022-8.

NAKAIGAWA, Y., AKAZAWA, S., SHIMIZU, R., et al.

Comparison of the effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane on atrioventricular conduction times in pentobarbital-anesthetized dogs.

*Anesth Analg*, 1995, **81**, 2, 249-53.

NAKAO, Y., OHNO, M., IMAI, M., et al.

Neuromuscular effects of pipecuronium during sevoflurane anesthesia compared with isoflurane and enflurane anesthesia.

*J Anesth*, 1993, **7**, 4, 405-10.

NOVALIJA, E., HOGAN, Q. H., KULIER, A. H., et al.

Effects of desflurane, sevoflurane and halothane on postinfarction spontaneous dysrhythmias in dogs.

*Acta Anaesthesiol Scand*, 1998, **42**, 3, 353-357.

NOZUCHI, S., MIZOBE, T., AOKI, H., et al.

Sevoflurane does not inhibit human platelet aggregation induced by thrombin.

*Anesthesiology*, 2000, **92**, 1, 164-70.

PICKER, O., SCHEEREN, T. W. and ARNDT, J. O.

Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs.

*Br J Anaesth*, 2001, **87**, 5, 748-54.

POLIS, I., GASTHUYS, F., LAEVENS, H., et al.

The influence of ventilation mode (spontaneous ventilation, IPPV and PEEP) on cardiopulmonary parameters in sevoflurane anaesthetized dogs.

*J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2001a, **48**, 10, 619-30.

POLIS, I., GASTHUYS, F., VAN HAM, L., et al.

Recovery times and evaluation of clinical hemodynamic parameters of sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in mongrel dogs.

*J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2001b, **48**, 7, 401-11.

PUIG, N. R., FERRERO, P., BAY, M. L., et al.

Effects of sevoflurane general anesthesia : immunological studies in mice.

*Int Immunopharmacol*, 2002, **2**, 1, 95-104.

ROOKE, G. A., CHOI, J. H. and BISHOP, M. J.

The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation.

*Anesthesiology*, 1997, **86**, 1294-1299.

SCHELLER, M. S., NAKAKIMURA, K., FLEISCHER, J. E., et al.

Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane.  
*Br J Anaesth*, 1990, **65**, 3, 388-92.

SHULMAN, M., BRAVERMAN, B., IVANKOVICH, A. D., et al.  
Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine.  
*Anesthesiology*, 1981, **54**, 3, 259-60.

SMITH, I., NATHANSON, M. H. and WHITE, P. F.  
The role of sevoflurane in outpatient anesthesia.  
*Anesth Analg*, 1995, **81**, 6 Suppl, S67-72.

STEFFEY, E.  
Inhalation anesthetics.  
In: THURMON, J., TRANQUILLI, W. and BENSON, G. *Veterinary anesthesia: Williams and Wilkins*, 1996: 297-329

STRUM, D. P., JOHNSON, B. H. and EGER, E. I., 2ND.  
Stability of sevoflurane in soda lime.  
*Anesthesiology*, 1987, **67**, 5, 779-81.

SUMMER, G., LIRK, P., HOERAUF, K., et al.  
Sevoflurane in exhaled air of operating room personnel.  
*Anesth Analg*, 2003, **97**, 4, 1070-3, table of contents.

SUN, L., SUZUKI, Y., TAKATA, M., et al.  
Repeated low-flow sevoflurane anesthesia : effects on hepatic and renal function in beagles.  
*Masui*, 1997, **46**, 3, 351-357.

SUZUKI, T., NAGAI, H., KATSUMATA, N., et al.  
[Comparative neuromuscular inhibitory effects of volatile anesthetics].  
*Masui*, 1996, **45**, 5, 599-607.

TAKAHASHI, H., MURATA, K. and IKEDA, K.  
Sevoflurane does not increase intracranial pressure in hyperventilated dogs.  
*Br J Anaesth*, 1993, **71**, 4, 551-5.

TERRIET, M. F., DESOUZA, G. J., JACOBS, J. S., et al.  
Which is most pungent: isoflurane, sevoflurane or desflurane?  
*Br J Anaesth*, 2000, **85**, 2, 305-7.

TOPAL, A., GUL, N., ILCOL, Y., et al.  
Hepatic effects of halothane, isoflurane or sevoflurane anaesthesia in dogs.  
*J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2003, **50**, 10, 530-3.

TORRI, G., CASATI, A., ALBERTIN, A., et al.  
Randomized comparison of isoflurane and sevoflurane for laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients.  
*J Clin Anesth*, 2001, **13**, 8, 565-570.

WALLIN, R. F., REGAN, B. M., NAPOLI, M. D., et al.

Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent.

*Anesth Analg*, 1975, **54**, 6, 758-66.

WATTS, A. D., HERRICK, I. A., MCLACHLAN, R. S., et al.

The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on interictal spike activity among patients with refractory epilepsy.

*Anesth Analg*, 1999, **89**, 1275-1281.

WESTPHAL, K., BYHAHN, C., STROUHAL, U., et al.

[Exposure of recovery room personnel to inhalation anesthetics].

*Anaesthesiol Reanim*, 1998, **23**, 6, 157-60.

YAMADA, T., TAKEDA, J., KOYAMA, K., et al.

Effects of sevoflurane, isoflurane, enflurane, and halothane on left ventricular diastolic performance in dogs.

*J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1994, **8**, 6, 618-24.

YASUDA, N., LOCKHART, S. H., EGER, E. I., 2ND, et al.

Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans.

*Anesth Analg*, 1991, **72**, 3, 316-24.

YASUDA, N., TARG, A. G. and EGER, E. I., 2ND.

Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues.

*Anesth Analg*, 1989, **69**, 3, 370-3.

YASUDA, N., TARG, A. G., EGER, E. I., 2ND, et al.

Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane, and halothane in pigs.

*Anesth Analg*, 1990, **71**, 4, 340-8.

YLI-HANKALA, A., VAKKURI, A., SARKELA, M., et al.

Epileptiform electroencephalogram during mask induction of anesthesia with sevoflurane.

*Anesthesiology*, 1999, **91**, 1596-1603.

YOKUBOL, B., HIRAKATA, H., NAKAMURA, K., et al.

Anesthesia with sevoflurane, but not isoflurane, prolongs bleeding time in humans.

*J Anesth*, 1999, **13**, 4, 193-6.

Toulouse, 2004

**NOM** : BOULESTIN

**PRENOM** : Anne

**TITRE** :

L'ANESTHESIE DU CHIEN AU SEVOFLURANE  
ETUDE COMPAREE AVEC L'ISOFLURANE

**RESUME** :

Nous avons évalué chez le chien l'utilisation du sévoflurane en pratique clinique courante et comparé les effets cardiovasculaires et respiratoires du sévoflurane et de l'isoflurane. Le réveil a également été étudié. 9 chiens ont été anesthésiés au sévoflurane, 22 à l'isoflurane. Les paramètres cardiovasculaires (fréquence cardiaque, pression artérielle) n'étaient pas différents entre les groupes. L'évaluation de la fonction respiratoire (fréquence respiratoire, capnométrie, oxymétrie pulsée) a produit des résultats similaires dans les deux groupes. Le délai de réapparition du réflexe palpébral était significativement plus faible après l'administration de sévoflurane. L'extubation, le premier mouvement spontané et le décubitus sterno-abdominal étaient obtenus dans des délais similaires. La conduite d'une anesthésie au sévoflurane chez le chien s'apparente à une anesthésie à l'isoflurane.

**MOTS-CLES** :

Sevoflurane, isoflurane, chien, fonction cardio-vasculaire, fonction respiratoire, réveil

---

**ENGLISH TITLE** :

COMPARISON OF SEVOFLURANE AND ISOFLURANE AS INHALATION  
ANESTHETICS IN THE DOG

**ABSTRACT** :

We assessed the use of sevoflurane for dog anesthesia in a clinical setting. Cardiovascular and respiratory effects of sevoflurane were compared to that of isoflurane. Time to recovery was also assessed. 9 dogs were anesthetized with sevoflurane, 22 with isoflurane. Cardiovascular parameters (heart rate, arterial pressure) were not different between the groups, as were respiratory parameters (respiratory rate, capnometry, pulse oxymetry). Time to eyelid reflex return was significantly lower after sevoflurane. Time to extubation, first spontaneous movement, and sternoabdominal recumbency were similar in the two groups. Anesthesia with sevoflurane in the dog is similar to anesthesia with isoflurane.

**KEY WORDS** :

Sevoflurane, isoflurane, dog, cardio-vascular effect, respiratory effect, recovery