

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Centre universitaire Belhadj Bouchaib d'Ain-Temouchent



Institut des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Pour l'obtention du Diplôme de Master en science biologique

Option : Biochimie

Présenté par :

Mr kerimi miloud

Anesthésie inhalatoire en pédiatrie : Effets du sévoflurane sur les marqueurs biochimiques du dysfonctionnement hépatique et rénal

Soutenu le : 08 / 07/ 2019

Devant le jury composé de :

PPrésidente : Madame Moghtit. F /Z	MCB au CUAT
Examinatrice : Madame bentabet . N	MCB au CUAT
Directrice : Madame Boudghene stambouli. A	MCB au CUAT

Année universitaire : 2018-2019

Remerciements

Au Jury :

Madame Moghtit.f/z Maitre de conférences, Présidente

C'est un grand honneur que vous me faites en participant à ce Jury. Merci pour les recommandations et remarques constructives qui seront formulées dans votre rapport. Veuillez accepter ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Madame Bentabet.n Maitre de conférences, Examinatrice

Vous me faites l'honneur de participer à ce Jury. L'apport de votre expertise dans le jugement de mon travail est pour moi source d'enrichissement et de progression pour la réalisation de mes futurs travaux. Soyez certain de ma plus profonde et respectueuse reconnaissance.

Madame Boudghene Stambouli amina- guerriche Maitre de conférences directrice.

Pour votre aide si précieuse pour la réalisation de ce travail mais aussi Pour votre rôle de conseil avisé et d'encadrement tout au long de ce mémoire mais aussi durant toute la durée de mon cursus. Merci de m'avoir donné la possibilité de travailler à vos côtés. Pour tout cela, soyez assuré de ma plus grande reconnaissance et de mon profond respect pour l'exemple que vous représentez pour moi.

Mes remerciements s'adressent également à :

Toute l'équipe d'anesthésie réanimation de l'établissement hospitalier

DR Benzerdjeb d'Ain Temouchent pour leur disponibilité

Toute l'équipe du service de chirurgie pédiatrique de l'établissement hospitalier

DR Benzerdjeb pour leur aide dans le recrutement des patients

Toute l'équipe du laboratoire centrale de l'hôpital Dr Benzardjeb pour leur accueil et les efforts supplémentaires

Toute mon équipe du bloc central pour leur soutien

Tous les enfants et leurs parents pour leur confiance

Un grand merci tout particulièrement à *leila* et *inayat* deux morceaux de sucre autantiques et intarissables

Je dédie ce travail :
A la mémoire de mes parents
A ma bien aimée chère épouse
A mes enfants : Mounir le prodige, Akram le bricoleur, Yasamine la grincheuse
Amon très cher ami Anes
A tous les enfants qui vient avec la maladie au quotidien avec beaucoup de courage
et d'espoir
A tous mes enseignants

Resumé

Le sévoflurane, est un récent agent halogéné utilisé en anesthésie pour sa cinétique rapide et sa faible solubilité, il peut être utilisé au masque chez l'adulte comme chez l'enfant. Malgré sa dégradation en composés A en présence des bases fortes contenues dans la chaux sodée sa toxicité peut être considérée comme quasi nulle.

Ce travail a pour but d'identifier les troubles métaboliques hépatiques et rénales associés au sevoflurane lors d'une anesthésie inhalatoire en pédiatrie ces troubles sont liés à la nature de ses métabolites et à la voie de leur élimination par l'analyse de quelques paramètres biochimiques dans des conditions cliniques précises ainsi que l'influence de ce dernier sur la fonction d'hémostase du foie. Cette étude a été réalisée sur un échantillon de 17 enfants âgés de 4 à 14 ans, en respectant les critères d'exclusion et en harmonisant les conditions des tests qui ont été réalisés sur des prélèvements sanguins effectués en préopératoire et une heure après le réveil complet afin de mesurer les teneurs des paramètres rénaux comme l'urée et la créatinine et des paramètres du métabolisme hépatique comme les AST, ALT, GGT, PH-AL et des paramètres lipidiques ainsi que le taux de prothrombine. Ce dernier est le seul paramètre influencé par ce type d'anesthésie les autres paramètres doivent être réexplorés dans d'autres conditions en relation avec le type de circuit et la durée d'anesthésie tout en quantifiant les taux d'élimination des métabolites au niveau rénal et hépatique.

Mots clefs : agents halogénés, sevoflurane, composé A, toxicité, enfants, métabolites

Abstract

Sevoflurane is a recent halogenated agent used in anesthesia for its rapid kinetics and low solubility; it can be used in the mask in adults as in children. Despite its degradation in compounds A in the presence of strong bases contained in soda lime, its toxicity can be considered as almost zero.

The aim of this work is to identify the hepatic and renal metabolic disorders associated with sevoflurane during inhalatory anesthesia in pediatric patients. These disorders are related to the nature of its metabolites and to the elimination route by the analysis of some biochemical parameters. in specific clinical conditions as well as the influence of the latter on the liver's hemostasis function. This study was carried out on a sample of 17 children aged 4 to 14, respecting the exclusion criteria and harmonizing the conditions of the tests that were performed on blood samples taken preoperatively and one hour after the complete wakefulness. to measure kidney parameters such as urea and creatinine and liver metabolism parameters such as AST, ALT, GGT, PH-AL and lipid parameters as well as prothrombin levels. The latter was the only parameter influenced by this type of anesthesia the other parameters must be re-explored under other conditions in relation to the type of circuit and the duration of anesthesia while quantifying the elimination rates of metabolites at the renal level. and hepatic

Key words: halogenated agents, sevoflurane, compounds, toxicity, children, metabolites

ملخص

سيفوفلوران هو عامل مهلجنة حديثاً يستخدم في التخدير بسبب حركته السريعة وقابلية ذوبانه المنخفضة ، ويمكن استخدامه في القناع عند البالغين كما في الأطفال. على الرغم من تدهورها في المركبات A في ظل وجود قواعد قوية تحتوي على الجير السوداء ، إلا أنه يمكن اعتبار سميتها صفرًا تقريبًا .

الهدف من هذا العمل هو التعرف على اضطرابات التمثيل الغذائي الكبدي والكلوي المرتبط بسيفوفلوران أثناء التخدير الاستنشاقى عند مرضى الأطفال ، وتتعلق هذه الاضطرابات بطبيعة المستقلبات وطريقة التخلص من خلال تحليل بعض المعلمات الكيميائية الحيوية. في حالات سريرية محددة وكذلك تأثير هذا الأخير على وظيفة الارقاء في الكبد. أجريت هذه الدراسة على عينة مكونة من 17 طفلاً تتراوح أعمارهم بين 4 و 14 عامًا ، مع مراعاة معايير الاستبعاد ومواءمة شروط الاختبارات التي أجريت على عينات الدم المأخوذة قبل الجراحة وبعد ساعة واحدة من اليقظة الكاملة. لقياس معلمات الكلى مثل اليوريا والكرياتينين واستقلاب الكبد المعلمات مثل PH-AL ، GGT ، ALT ، AST ومعلمات الدهون وكذلك مستويات البروثرومبين. كان هذا الأخير هو المعامل الوحيد الذي يتأثر بهذا النوع من التخدير ، ويجب إعادة استكشاف المعلمات الأخرى في ظل ظروف أخرى فيما يتعلق بنوع الدائرة ومدة التخدير مع تحديد معدلات التخلص من المستقلبات على المستوى الكلوي.

والكبد

لكلمات المفتاحية: العوامل المهلجنة ، سيفوفلوران ، المركبات ، السمية ، الأطفال ، المستقلبات

Sommaire

Introduction.....	1
Etat actuel du sujet	
I. Anesthésie.....	3
1. Définition.....	3
2. Histoire de l'anesthésie.....	3
3. Mécanismes d'action moléculaires.....	5
4. Anesthésie intraveineuse.....	5
5. Anesthésie inhalatoire	7
II. Anesthésie chez l'enfant.....	7
1. Agents intraveineux	10
2. Agents inhalatoires.....	10
III .Le sevoflurane.....	12
1 .L'histoire.....	12
2. Métabolisme.....	12
3. Effets sur la coagulation du sang.....	13
IV .Matériels et méthodes.....	15
1. Population étudiée.....	15
2. Fiche du protocole anesthésique	15
3. Protocole anesthésique.....	15
3.1. L'induction.....	15
3.2. Le maintien.....	16
3.3. Réveil.....	16
4. Prélèvements et préparation des échantillons.....	16
5. Analyses biochimiques.....	17
5.1 Glycémie.....	17
5.2. Paramètres rénaux.....	17

5.2.1. La détermination de l'urée.....	17
5.2.2. La détermination de la créatinine.....	17
5.3. Paramètres hépatiques.....	18
5.3.1. Le dosage de TGO.....	18
5.3.2. Le dosage de TGP.....	18
5.3.3. Le dosage de PAL.....	19
5.3.4 Le dosage de Gamma GT.....	19
5.4. Paramètres lipidiques.....	19
5.4.1 Le dosage du cholestérol total.....	19
5.4.2. Le dosage des triglycérides.....	20
6. Bilan d'hémostase.....	20
6.1. Taux de prothrombine (TP)	20
7. Analyse statistique	21
V. Résultats et interprétations.....	22
1. Description de la population étudiée.....	22
2. Détermination des altérations métaboliques.....	23
Discussion.....	27
Conclusion et Perspective.....	30
Références bibliographique	
Annexes	

Liste des figures et des tableaux

Figures

Figure 1 : Evolution des halogénées	4
Figure2 : Decroissance plasmatique du propofol en fonction de la durée d'administration.....	6
Figure3 : La structure des anesthésiques inhalés.....	9
Figure 4 : Dégradation du sévoflurane.....	14
Figure 5 : Teneur sérique en urée en pré et postopératoire.....	24
Figure 6 : Teneur serique en creatinine.....	24
Figure 7 : Teneur sérique en TGO pré et post opératoire.....	25
Figure 8 : Teneur sérique en TGP pré et post opératoire.....	25
Figure 9 : Teneur sérique en Gamma- GT pré et post opératoire.....	25
Figure 10 : Teneur en PH-AL pré et postopératoire.....	25
Figure 11: Taux de prothrombine pré et post opératoire.....	26

Tableaux

Tableau 1 : Propriétés physicochimiques des agents halogènes.....	8
Tableau 2 : Coefficients de partage des agents anesthésiques par inhalation et pourcentage de métabolisme.....	8
Tableau 3 : Posologie <i>des agents intraveineux d'induction chez l'enfant</i>	11
Tableau 4 : concentration alvéolaire minimale (CAM) (%) des halogénés en fonction de l'âge avec au sans protoxyde d'azote.....	11
Tableau 5 : Caractéristique de la population étudiée	22

Abréviations

4-AF : phénol, 4-aminophénazone

5-HT3 : 5-hydroxytryptamine 3

AA : acide arachidonique

ADP : adénosine-5-di phosphate

ALT : alanine amino transférase

AMPA : amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate)

AST : aspartate amino transférase

CAM : concentration alvéolaire minimale

COX : cyclo-oxygénase

CYP450 : cytochrome P450

DAP : dihydroxiacétone phosphate

EDTA : éthylène diamine tétra-acétique

FAAH : fatty acid amidohydrolase

G3P : glycérol-3-phosphate

GABA :Gamma-AminoButyric Acid

GOD : glucose-oxydase

GOT : transaminase glutamate oxaloacétique

GPT : transaminase glutamique pyruvique

GGT : gamma-glutamyl transférase

GK : glycérol kinase

HFIP : hexafluoroisopropanol

IMC : indice de masse corporelle)

LDH : lactate déshydrogénase

LPL : lipoprotéine lipase

MDH : malate déshydrogénase

POD : peroxydase

TFA : trifluoroacétylés

TS : Taux de saignement

TSP : thrombospondine

TXA2 : thromboxane A2

TP : temps de prothrombine

NMDA : N-méthyl-D-aspartate,

ppm : Particule par million

Introduction

L'anesthésie générale permet l'anesthésie, l'analgésie, l'akinésie, l'amnésie et stabilité autonome. Elle peut être induite et maintenu soit par voie intraveineuse, soit par inhalation avec une variété de composés. Chez l'adulte, l'induction de l'anesthésie est le plus souvent effectuée par voie intraveineuse après l'administration d'un barbiturique (tel que le pentothal de sodium ou le méthohexital ou un non barbiturique comme le propofol, l'étomidate et la kétamine. Le choix d'un agent d'induction est souvent déterminé par les comorbidités du patient et d'autres paramètres tels que l'hémodynamique et l'état du volume intravasculaire. Dans les procédures pédiatriques ou lorsque les adultes sont sans voie intraveineuse l'anesthésie générale peut être provoquée par l'inhalation d'un gaz anesthésique volatil, mais ceci est un processus plus lent comparé avec une induction intraveineuse **(James et al., 2009)**.

Le développement des puissants anesthésiques par inhalation modernes a été facilité par les développements de la chimie du fluorure qui a accéléré avec le programme d'armes atomiques au milieu du 20e siècle. Ceci a permis la synthèse et le test de nombreux alcanes fluorés et composés d'éther qui étaient plus sûrs et moins combustibles que l'éther ou cyclopropane. Robbins a démontré le potentiel de fluoré hydrocarbures en tant qu'anesthésiques inhalables ininflammables avec un plus grand ratio thérapeutique que l'éther ou le chloroforme **(Robbins, 1946)**. Ce travail a conduit à la synthèse et au test des alcanes poly halogéné, qui ont montré des propriétés anesthésiques remarquables chez les animaux et les humains **(O'Brien, 2006)**. Cela a été suivi par le travail de pionnier comme Ross Terrell et ses collègues qui ont synthétisé et évalué plus de de 700 composés fluorés incluant les agents essentiels de l'anesthésie par inhalation moderne chez l'adulte et l'enfant, les éthers méthyléthyliques fluorés: l'enflurane, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane **(Terrell, 2008)**.

Actuellement le sévoflurane est utilisé dans la plupart des cas pédiatriques, en particulier en chirurgie ambulatoire, c'est l'agent de choix, en tenant compte de sa concentration alvéolaire minimale (CAM) et ces effets secondaires minimes car il permet une induction sans agitation, un maintien stable et une récupération rapide **(Visser et al., 2001 ; Dolk et al., 2002)**.

Malgré un intérêt clinique croissant, les études rapportées et contrôlées ont échoué à détecter un impact d'anesthésie au sévoflurane sur la fonction rénale **(Obata et al., 2000 ; Kharasch et al., 2001)**. Cependant, la néphrotoxicité dépendante de la dose du composé A (métabolite du sévoflurane) a été démontrée chez le rat, mais pas chez l'homme **(Story et al., 2001)**.

D'autres études sur l'éventuelle insuffisance hépatique suite à une anesthésie inhalatoire au sevoflurane ont conclu qu'il n'est pas très clair comme mécanisme, mais peut être le résultat d'une réponse immunologique à un métabolite qui n'est pas un produit des autres anesthésiques par inhalation. Cela dit, bien que controversé, il existe des preuves qui suggèrent qu'une hépatite peut survenir chez les enfants anesthésiés au sevoflurane (**Kenna et al., 1987**). Cet aspect clinique de la nature de la reproductibilité d'un dysfonctionnement hépatique a été décrit chez une patiente ne souffrant pas de pathologie hépatique mais avec des antécédents d'exposition au sevoflurane dans un très récent rapport paru en 2019 pour une équipe de recherche américaine sur le *British Journal of Anesthesia* (**Shobana et al., 2019**).

Notre présent travail a pour objectif d'évaluer d'éventuels causes à effets entre l'utilisation du sevoflurane en anesthésie chez l'enfant et la survenue de probable dysfonctionnement de la fonction hépatique et rénale par le biais des variations des teneurs de leurs marqueurs biochimiques respectifs.

Etat actuel du sujet

I. Anesthésie

1. Définition

L'anesthésie se définit par une abolition induite de la conscience et une incapacité à percevoir la douleur qui se traduit par une suppression plus au moins complète de la sensibilité selon un ensemble de techniques qui dépendent de l'expérience et l'entraînement de l'opérateur (anesthésiste ou l'anesthésiologiste) et ont pour but d'abolir la douleur afin de permettre le déroulement normal de l'acte chirurgical (**Franklin, 1995**).

En effet, le résultat fondamental recherché par l'anesthésie tient dans la suppression douloureuse et sensorielle liée à l'acte chirurgical, cette anesthésie doit être bien distinguée de l'analgésie, qui ne cherche que la suppression des sensations douloureuses liées à la chirurgie ou toute autre cause de douleur (**Okitokenge, 1982**).

En réalité, l'anesthésie peut être considérée comme un état de coma contrôlé et réversible, cette réversibilité est garantie par un choix approprié du type d'anesthésie selon les antécédents médicaux (maladies cardio-vasculaires, hépatiques, rénales, etc...) et la durée de l'intervention ou de l'examen médical afin d'améliorer le confort du patient et permettre au chirurgien une qualité suffisante (**Kirere, 2004**).

2. Histoire de l'anesthésie

C'est Paracelse qui, en 1540, utilisa l'éther pour la première fois. Puis, au cours du 19^{ème} siècle, intervient l'anesthésie au chloral. Par la suite (1844), on introduisit le protoxyde d'azote pour les interventions en chirurgie dentaire, puis au début du 20^{ème} siècle, les barbituriques en 1927 et enfin dans les années 50, l'anesthésie par inhalation utilise les anesthésiques halogénés volatils (halothane) puis les autres : le méthoxyflurane en 1962, l'enflurane en 1973, le isoflurane en 1984, le desflurane en 1990 et puis le sevoflurane en 1996 (**Figure 1**) (**Eger, 2002**).

Anesthésiques utilisés
en pratique clinique
(liste cumulative)

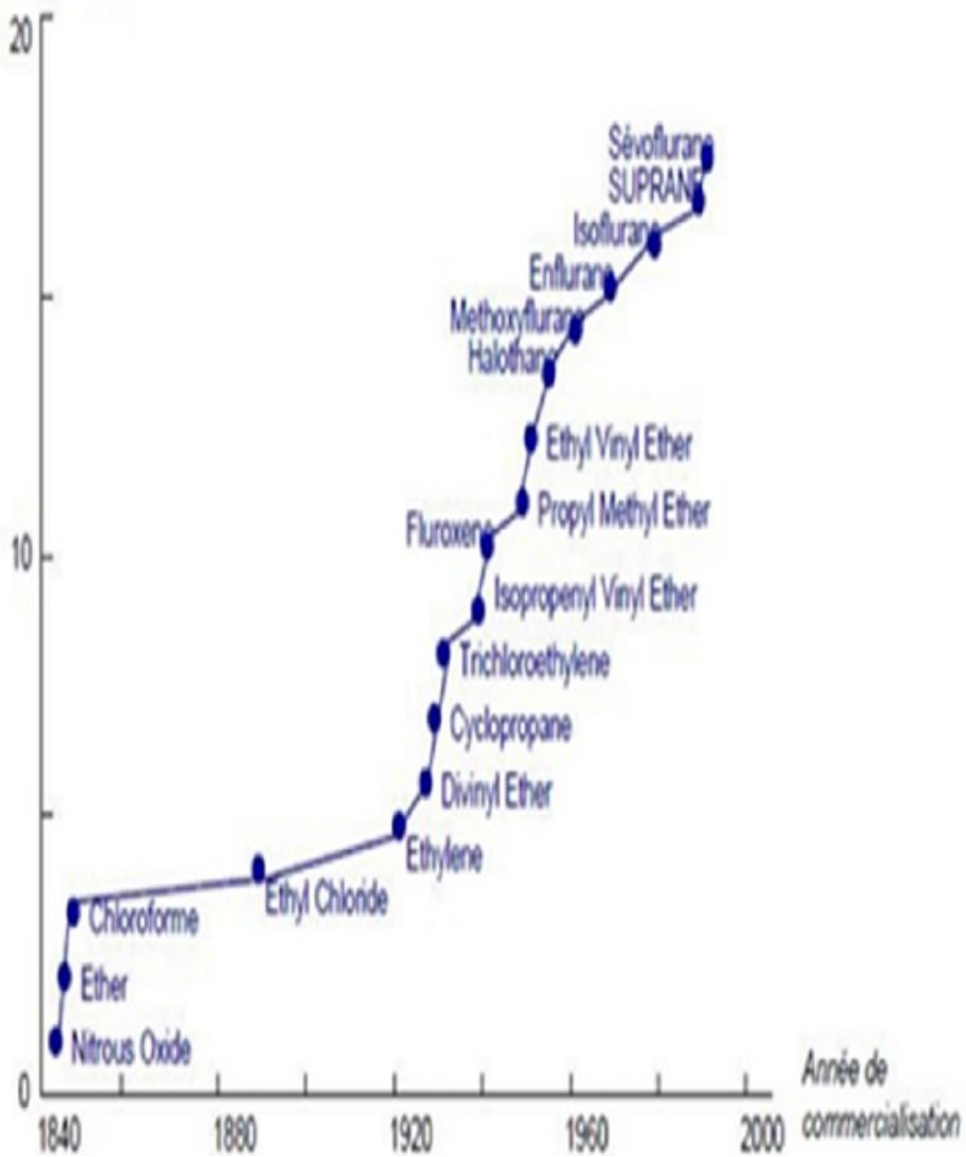


Figure 1 : Evolution des halogénées (Eger, 2002)

3. Mécanismes d'action moléculaires

Il est admis que l'anesthésie générale associe, à des degrés divers différents états qui sont l'anxiolyse, l'amnésie, la sédation, l'hypnose, l'analgésie et la myorelaxation, et pour l'obtention de ces états il est impératif d'employer des agents adaptés de la famille des hypnotiques, des analgésiques, des morphiniques et des curares (**Laudenbach, 2006**).

Il a été démontré que des protéines, et non pas des lipides, constituaient des cibles pour les agents anesthésiques en révélant leur effet inhibiteur sur une enzyme, les cibles les plus probables se sont avérées être une superfamille de récepteurs de neurotransmetteurs couplés à des canaux ioniques et plus de 30 types de ces récepteurs sont impliqués dans les effets des anesthésiques (**Meyer et Overton, 1900**).

Ces récepteurs sont représentés principalement par des inhibiteurs perméables aux ions Cl^- type GABA (Gamma-AminoButyric Acid A) et glycine ;et des excitateurs, perméables aux ions Na^+ et Ca^{+2} comme ceux du glutamate le NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthylisozol-4-propionate), de l'acétylcholine (nicotinique) et de la sérotonine (5-HT₃) (**Meyer et Overton, 1900**).

Un exemple de cette effet inhibiteur, le propofol qui inhibe une enzyme qui est la fatty acid amidohydrolase (FAAH) qui participe au métabolisme des cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes) comme l'anandamide ... ainsi la concentration d'anandamide serait augmentée au niveau du cerveau et provoquerait le sommeil (**Patel et al., 2003**).

4. Anesthésie intraveineuse

Il en va différemment d'une administration continue ou d'injections de bolus itératifs. Progressivement, l'équilibre de distribution s'établit. L'influence de la phase de distribution sur la décroissance plasmatique à l'arrêt de la perfusion continue ou après l'injection du dernier bolus s'amenuise (**Figure 2**). La durée d'effet du dernier bolus et/ou le temps de récupération après l'arrêt d'une perfusion continue sont de plus en plus dépendants de la phase d'élimination et ça en dehors de toute altération des mécanismes d'élimination et sans même tenir compte de la production éventuelle du métabolites actifs (**Kasama et al., 1998**).

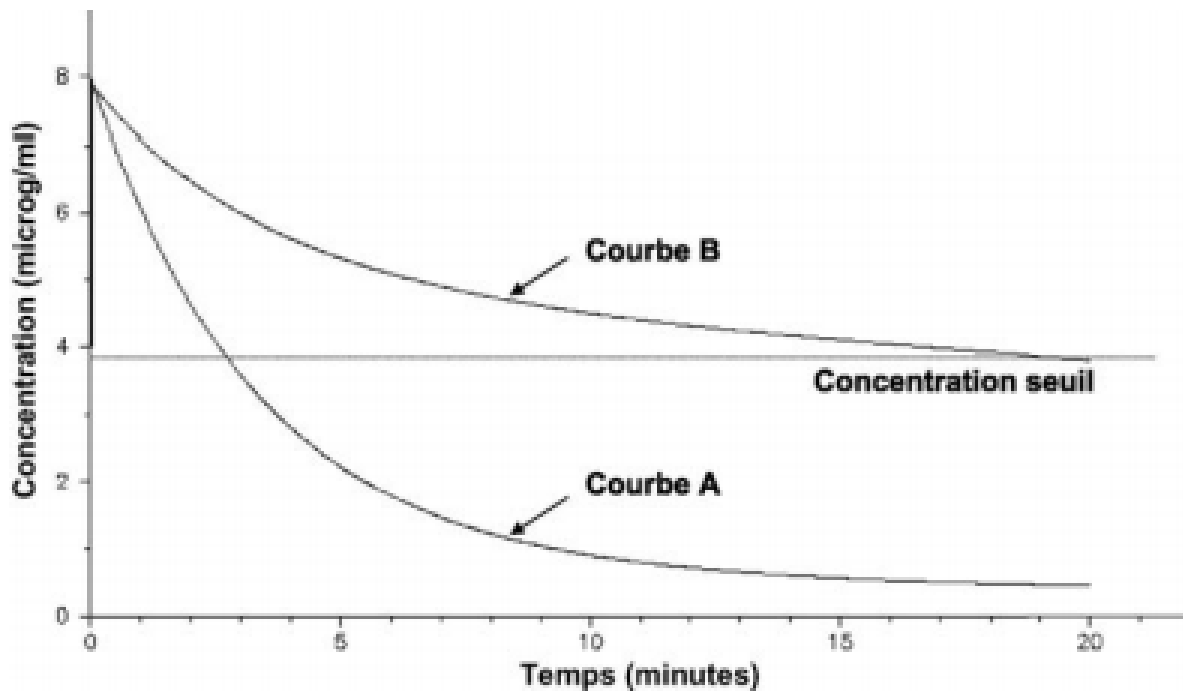


Figure2 : Decroissance plasmatique du propofol en fonction de la durée d'administration (Kazama et al., 1998)

Courbe A : injection d'un bolus unique dev 150mg .Coube B : arrêt d'une perfusion continue de propofol ayant durée 48heures. Ladiminution de 50% de la concentration initiale est dependante essentiellemnt de la distribution dans le premier cas et de l'elinmination dans le deuxieme.

5. Anesthésie inhalatoire

La pharmacocinétique des agents halogénés peut être comparée à un simple transfert d'un compartiment à l'autre de l'organisme, une fois l'anesthésique introduit dans l'organisme par voie respiratoire, ses concentrations tendent à s'équilibrer du fait de son transfert entre les différents compartiments, allant du compartiment alvéolaire, la distribution se fait ensuite du compartiment sanguin vers le compartiment des organes richement vascularisés (comme le cerveau), puis moins vascularisés (compartiment muscle-peau) et enfin faiblement vascularisés (comme les graisses), ce passage va dépendre de la différence entre les compartiments de la pression partielle de gaz (rôle de la concentration de gaz), de la solubilité de l'agent dans ce compartiment (effet du coefficient de partage) et du débit sanguin de l'organe (**Mapleson, 1960**).

Le tissu graisseux ne peut capter qu'une faible quantité d'agent halogéné car il est perfusé avec un débit sanguin ne représentant qu'un très faible pourcentage du débit cardiaque. Ainsi, contrairement aux agents administrés par voie intraveineuse, l'accumulation de l'agent anesthésique dans le tissu graisseux est faible pour l'halothane et l'enflurane, et minime pour l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane, y compris chez les obèses chez lesquels le délai de réveil et la consommation en agents anesthésiques ne sont pas ou peu augmentés (**Juvin et al., 2000**).

Les propriétés physicochimiques des agents halogénés (**Tableau 1**) et leur liposolubilité (évaluée par le coefficient de partage huile/eau) (**Tableau 2**) dépendent de la substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor mais surtout de brome, et à un moindre degré de chlore (**Figure 3**). L'halothane, qui contient un atome de brome et de chlore, est plus liposoluble que l'isoflurane qui contient un atome de chlore et plusieurs de fluor. Ce dernier, est plus liposoluble que le sévoflurane et le desflurane uniquement fluorés (**Odin et Nathan, 2005**).

II. Anesthésie chez l'enfant

De l'induction intraveineuse préférée par l'enfant à partir de l'âge de 7 ans à l'anesthésie par inhalation qui est bien acceptée chez le nourrisson et le jeune enfant, les praticiens sont obligés de faire la part des choses dans leurs choix entre petites aiguilles non ou peu douloureuse et taille des masques (**Henderson et al., 1990**).

Tableau 1 : Propriétés physicochimiques des agents halogènes (Odin et Nathan, 2005).

	Poids moléculaire (da)	Température d'ébullition (°C)	PVS (20 °C)	H/G
Halothane	197,381	50,2	243,97	224
Enflurane	184,491	56,5	171,97	96
Isoflurane	184,491	48,5	238,95	91
Sévoflurane	200,053	58,5	159,97	53
Desflurane	168,036	23,5	663,97	19
Protoxyde d'azote	44	-88,5	/	1,4

Da : Dalton ; PVS : pression de vapeur saturante ; H/G :coefficient de partage huile/gaz.

Tableau 2 : Coefficients de partage des agents anesthésiques par inhalation et pourcentage de métabolisme (Odin et Nathan, 2005).

	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Desflurane	Sévoflurane	Protoxyde d'azote
<i>Coefficient de partage</i>						
Sang-gaz	2,54	1,8	1,46	0,42	0,68	0,47
Sang-cerveau	1,94	1,4	1,57	1,29	1,70	1,1
Sang-muscle	3,38	1,7	2,92	2,02	3,13	1,2
Sang-graisse	62	36	52	30	55	2,3
Métabolisme	20 %	2,4 à 8,5 %	0,2 %	0,02 %	2 à 5 %	0 %

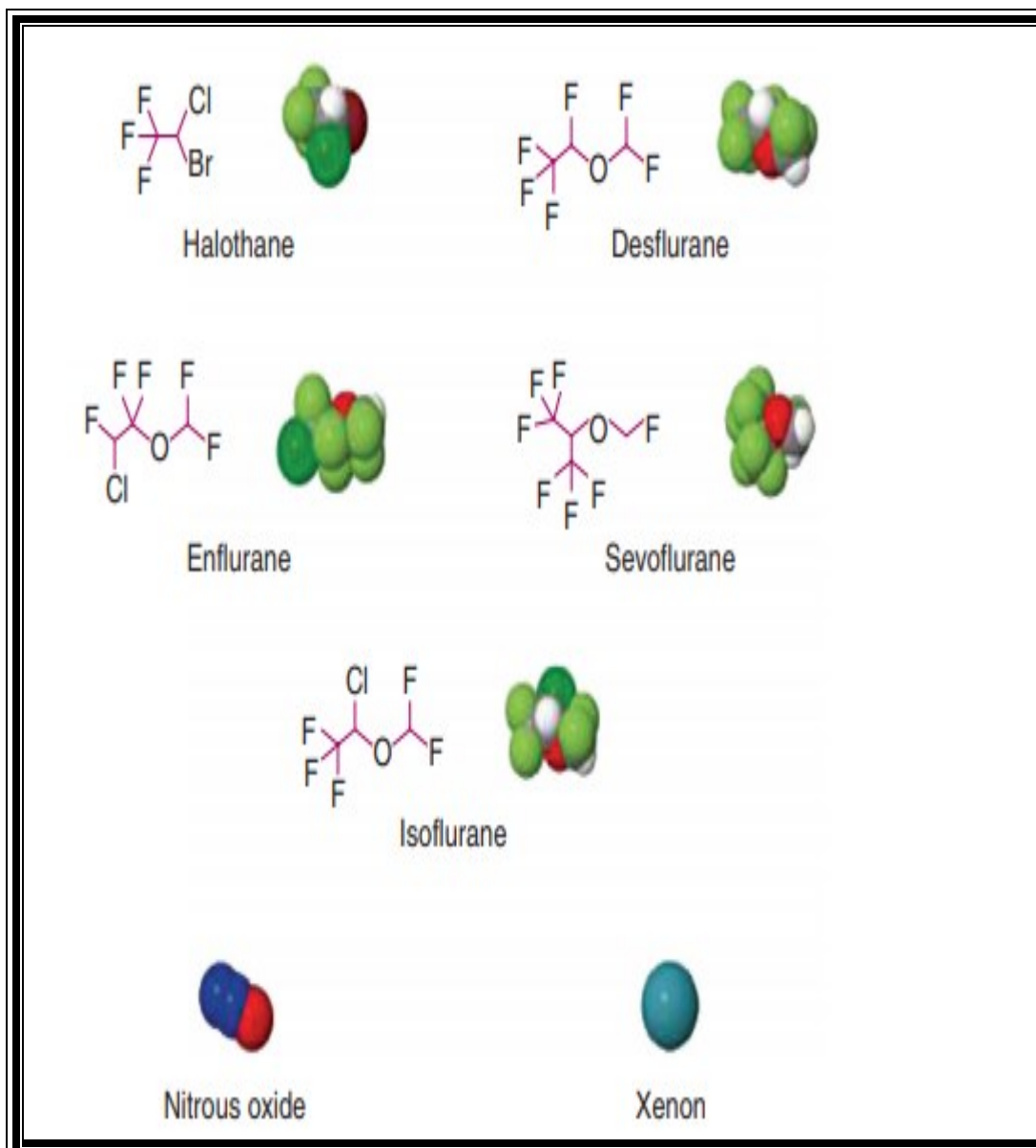


Figure3 : La structure des anesthésiques inhalés (Terrell, 2008)

1. Agents intraveineux

Pour les deux premières étapes de l'anesthésie chez l'enfant, la prémédication et l'induction, les agents utilisés doivent être choisis pour leur modes d'administration comme le midazolam pour la première (**Hamza et al., 1989**), le propofol plutôt que le thiopental en raison de sa courte durée d'action (**kataria, 1994**) et la ketamine pour la réalisation d'actes de brève durée quand une analgésie de surface est désirée sur tous chez l'enfant cardiaque pour la deuxième (**Hamza et al., 1989**).

La posologie de ces agents d'induction est adaptée pour l'enfant selon les différents modes d'administration (**Tableau 3**) (**monographie baxter 2019**).

En revanche, quoi que la curarisation ne soit pas indispensable, il faut bien reconnaître qu'elle permet de réaliser une intubation trachéale dans d'excellentes conditions (**Cambouives, 2009**).

Pendant l'entretien de l'anesthésie, une concentration efficace adaptée à l'intensité du stimulus est maintenue par une concentration plasmatique stable grâce à un état d'équilibre entre la vitesse de transfert tissulaire et vitesse d'élimination (**Roberts et al., 1988**).

Le réveil de l'anesthésie est commandé par les principes pharmacocinétiques : la vitesse à laquelle la concentration d'un agent décroît dépend à la fois de l'élimination et de la redistribution de l'agent à partir du compartiment central (**Hughes et al., 1992**).

2. Agents inhalatoire

Lors de la phase d'induction et de l'entretien, la puissance anesthésique d'un agent volatil est représentée par la Concentration Alvéolaire Minimale (CAM). La CAM est la concentration alvéolaire nécessaire pour supprimer toute réaction réflexe à un stimulus nociceptif chez 50% des sujets. la CAM permet de comparer la puissance anesthésique des différents agents (**Steffey, 1996**). Certains facteurs peuvent l'affecter tel que le protoxyde d'azote qui diminue d'environ 60% la CAM du sévoflurane (**Katoh, 1987**). Aussi, d'autres facteurs liés au patient peuvent également modifier la MAC. Ainsi, la MAC du sévoflurane est plus élevée chez l'enfant et diminue avec l'âge du patient (**Katoh, 1993**) (**Tableau 4**).

Tableau 3 : Posologie des agents intraveineux d'induction chez l'enfant. (monographie Baxter, 2019) .

Agents	IV (mg /kg)	IM (mg /kg)	IR (mg /kg)
Thiopental	4 à 10	Non	10 a 30
Propofol	2,5 à 5	Non	Non
Ketamine	2	5 à 10	8, 10
Midazolam	0,2 à 0, 3	0,3 A 0,4	0,35 à 0,40
Etomidate	0,2 à 0, 4	Non	Non
Gamma OH	80 à 100	Non	100
Methohexital	1 à 2	10	20 à 30

Tableau 4 : concentration alvéolaire minimale (CAM) (%) des halogénés en fonction de l'âge avec au sans protoxyde d'azote (Eger et al., 1974) .

	Adulte	+60% Protoxyde d'azote	Nouveau- Né	0 Mois- 1an	Enfant	Sujets âgés
Halothane	0,75	0,29		1	0,9	0,64
Enflurane	1,68	0,6			2-2,5	1,55
Isoflurane	1,15	0, 5	1,6	1,87	1,6	1,05
Sevoflurane	2,05	1	3	3	2,6	1,45
Desflurane	6	2,83(4)	9,16	10	8	5,17
Protoxyde d'azote	104					

Ajouter à cette notion de puissance anesthésique une autre qualité pharmacocinétique tel que le coefficient de partage, qui lors du maintien de l'anesthésie établit progressivement un état d'équilibre au niveau des différents tissus de l'organisme, cet équilibre est rapidement atteint quand le coefficient est plus faible comme c'est le cas dans les tissus à débit sanguin élevé comme le cerveau, le foie, le cœur et les reins (75% du débit cardiaque) **(Steffey, 1996)**.

Le délai et la qualité du réveil dépendent en partie du choix de l'agent anesthésique, en effet, lors d'anesthésie de longue durée par exemple le desflurane ne s'accumule pas, alors que le sévoflurane et surtout l'isoflurane tendent à être stockés de façon proportionnelle à la durée d'anesthésie et à la concentration utilisée en peropératoire **(Odin et Nathan, 2005)**.

III .Le sévoflurane

1 .L'histoire

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 désintérêt 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 montrés que le réveil est plus rapide avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane, avec des effets cardiovasculaires comparables **(Frink, 1992)**.

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 ce qui fait du sévofluane l'anesthésique volatil le plus utilisé au Japon et son emploi est largement répandu dans le monde **(Kharasch, 1995)**.

2. Métabolisme

Le sévoflurane subit des biotransformations qui produisent des métabolites fluorés organiques et inorganiques. En effet, l'oxydation du sévoflurane par les cytochromes P450 produit un métabolite fluoré organique qui l'hexafluoroisopropanol (HFIP), ce dernier et le seul métabolite organique du sévoflurane identifié à ce jour et le HFIP subit ensuite une glucuroconjugaison **(Kharasch, 1995)**.

Par ailleurs, en présence de la chaux sodée choufée d'autres produits fluorures inorganiques de dégradation sont également générés, désignés par les termes Composé A , B, C, D et E (**Figure 4**) (**Hanaki , 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, 1992**).

La majeure partie de la dose administrée est éliminée par voie pulmonaire avec une demi-vie initiale brève de 3,7 minutes puis une demi-vie terminale de l'ordre de 48,6 à 50,4 minutes, la notion de demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase terminale (**Monographie Baxter, 2019**).

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**).

En revanche, le métabolisme du sévoflurane n'entraîne pas la formation des protéines hépatiques, principalement la trifluoroacétylées (TFA). En cela, il diffère de l'halothane, de l'enflurane et de l'isoflurane, qui sont tous métabolisés en alkyl halides, ces derniers, en se liant aux protéines hépatiques, produisent des néo-antigènes qui stimulent la production d'auto-anticorps, à l'origine d'hépatites fulminantes (**Kharasch, 1995**).

3. 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 préanesthésique (**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 ce qui laisse entendre que l'effet du sévoflurane sur la coagulation du sang n'est peut-être pas suffisant pour avoir des répercussions cliniques (**Nozuchi 2000**).

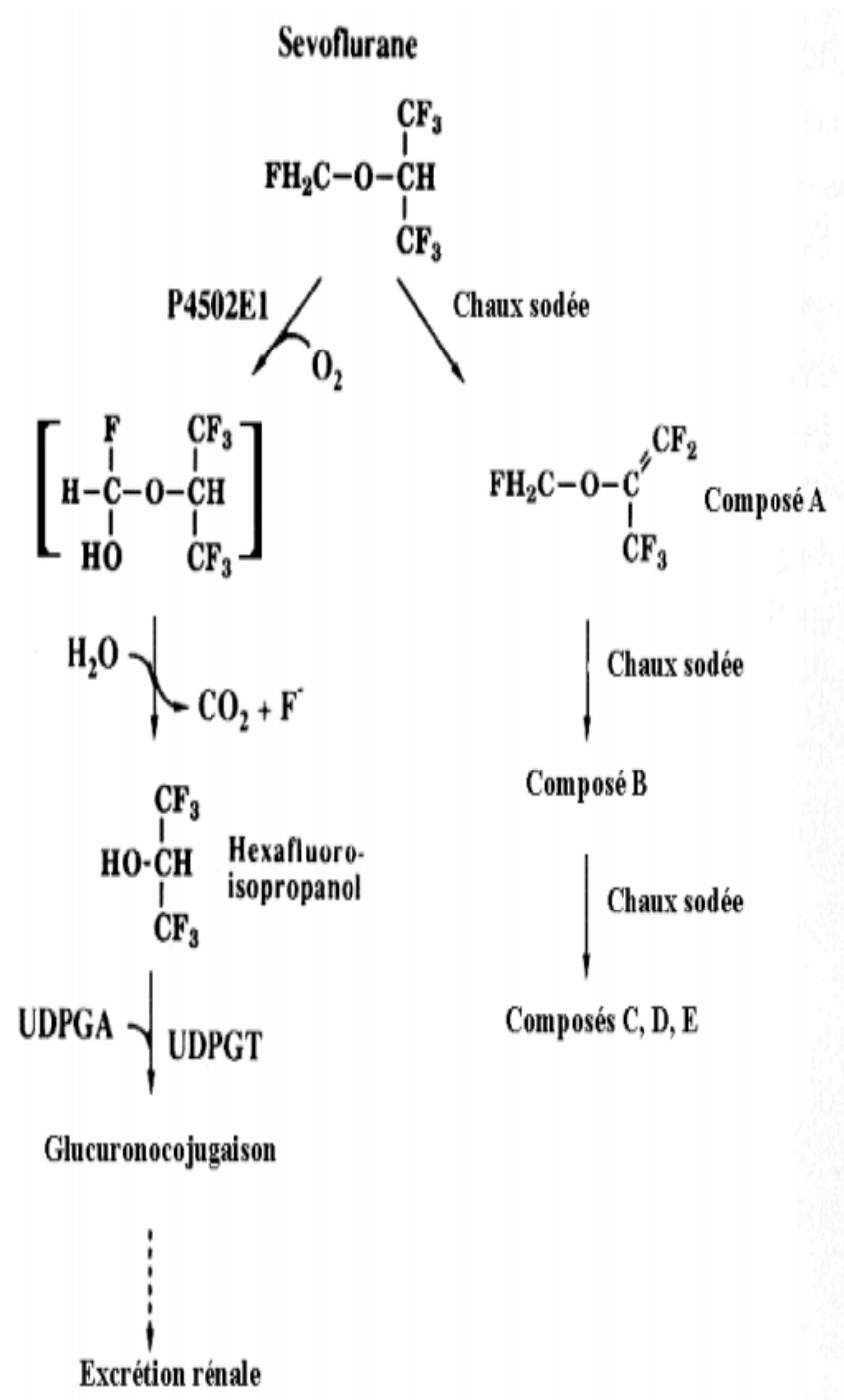


Figure 4 : Dégradation du sévoflurane (Kharasch et Kenna, 1995).

Matériel et méthodes

1. Population étudiée

Notre étude a porté sur un échantillon de 17 enfants volontaires programmés pour des interventions chirurgicales au service de la chirurgie infantile de l'établissement hospitalier (EH) de docteur BEN ZERGDJEB, de Ain Temouchent.

Un interrogatoire minutieux est mené auprès des parents des enfants par un questionnaire de base (voir annexe B). Toutes les personnes participant à cette étude ont déclaré n'avoir aucun antécédent de maladie chronique.

Ont été exclu les patients avec antécédents de :

-insuffisance rénale ou hépatique

-myopathies

-hyperthermie malines

Aussi, un consentement éclairé a été signé de la part des parents des enfants participants à cette étude (formulaire en annexe C).

La totalité des enfants participant à cette étude ont été programmés pour une chirurgie ambulatoire, qui est un traitement de chirurgie qui comporte une hospitalisation de moins de 12 heures. Ces enfants sont suivies avant et après leur passage aux niveaux du bloc opératoire.

2. Fiche du protocole anesthésique

Une fiche technique (voir annexe D) détaillée qui décrit la chronologie et les différents paramètres anesthésiques durant toute l'acte rempli par l'auxiliaire paramédicale d'anesthésie réanimation, les notifications sont faites par la suite par le médecin anesthésiste responsable de la journée opératoire.

3. Protocole anesthésique

3.1. L'induction

Après hyperoxygénation à 100%, l'induction a été réalisée au masque par sevoflurane ($4,9 \pm 1,14$ %), associée à un anesthésique intraveineux à action courte type propofol, à la dose de 4 mg/kg à travers une voie veineuse périphérique mise en place au cours de cette phase.

Pour les interventions en ambulatoire on associe une analgésie par un morphinique type fentanyl (1 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Par contre l'intubation endotrachéale a été réalisée à la disparition du réflexe palpébral. Pour le reste des interventions qui ont duré plus longtemps.

3.2. Le maintien de l'anesthésie

Juste après l'intubation, les sondes endotrachéales ont été connectées sur le circuit anesthésique ouvert adapté au poids de l'enfant. Le sévoflurane a été administré dans 100% d'O₂, pour saturer le circuit et les poumons en vapeurs anesthésiques, une concentration de sévoflurane (2,47 ± 0,59) % a été administrée afin de maintenir la profondeur de l'anesthésie au moyen de la concentration d'anesthésique volatil la plus faible possible.

Tous les enfants ont été perfusés durant l'anesthésie avec une solution saline à 9 ‰ pour prévoir les bases tensions artérielles détectable au moniteur de surveillance doté de capnographe et saturimètre de pression en oxygène.

3.3 Le réveil

A la fin de l'intervention chirurgicale, la concentration d'halogéné est progressivement réduite puis interrompue. Les enfants ont ensuite reçu de l'oxygène pur à haut débit jusqu'à la réapparition du réflexe palpébral.

Pour les patients intubés, la sonde endotrachéale a été détachée du circuit anesthésique pour que le patient respire de l'air. L'extubation a été réalisée à la réapparition du réflexe laryngé (manifesté par des mouvements de déglutition et le réflexe palpébral pour les patients sous masque, le réveil fut simple et rapide pour la plupart des patients.

Les enfants ont ensuite tous été transportés jusqu'à leur lit dans le service d'hospitalisation de la chirurgie pédiatrique, où la surveillance du réveil a été poursuivie.

4. Prélèvements et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins pratiqués dans le cadre du bilan préopératoire sur les enfants au niveau du laboratoire de l'établissement dans le cadre du bilan pré opératoire sont pris comme référence, ceux du post opératoire ont été effectués au lit du malade 1h après le réveil complet.

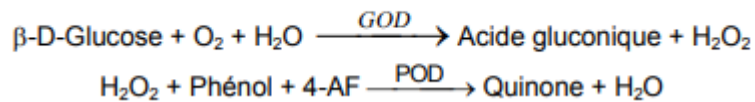
Une quantité suffisante de sang prélevé est récupérée dans des tubes hépariné ; citraté et EDTA selon les besoins des analyses.

Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Ces derniers sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 min. Le plasma est récupéré en vue du dosage des différents paramètres biochimiques à l'aide de l'automate SPIN.

5. Analyses biochimiques

5.1 Glycémie

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD):

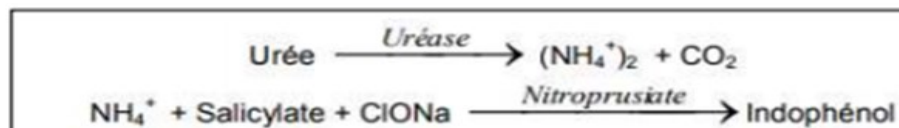


L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé (**Kit Spinreact, Spain**).

5.2. Paramètres rénaux

5.2.1. La détermination de l'urée

Le dosage de l'urée est effectué par la méthode enzymatique et colorimétrique qui est basée sur l'action spécifique de l'uréase qui catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH₃) et en anhydride carbonique (CO₂). Les ions ammonie avec salicylate et hypochlorithe (ClONa), en présence du catalyseur nitroprusiate, pour former un indophénol vert :



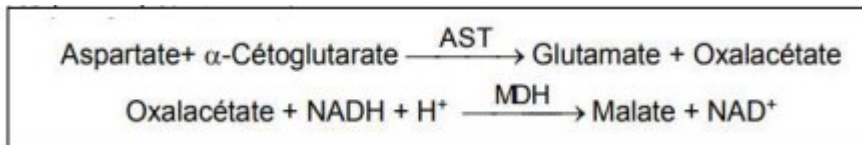
L'intensité de la coloration est proportionnelle à l'urée présente dans l'échantillon testé, mesuré à une longueur d'onde de 580nm (**Kit Spinreact, Spain**).

5.2.2. La détermination de la créatinine Les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la créatininémie reposent sur la réaction de Jaffe (kit Spinreact). Le principe général de cette méthode consiste à mesurer à 492 nm, l'intensité de la coloration du complexe jaune formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin à 30 seconds puis à 90 seconds, la concentration de créatinine est proportionnelle à l'intensité de la coloration (**Kit Spinreact, Spain**).

5.3. Paramètres hépatiques

5.3.1. Le dosage de TGO

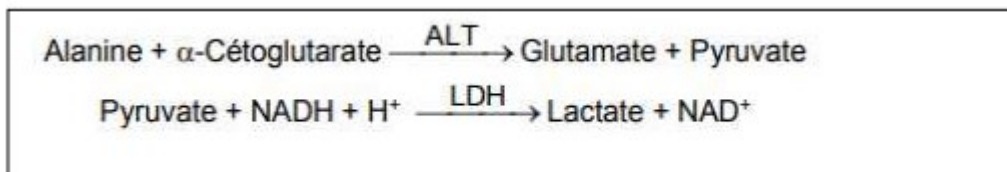
Détermination cinétique de l'aspartate amino transférase (AST), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (GOT) repose sur la catalyse du transfert réversible d'un groupe animique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate pour former de glutamate et d'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de la malatedéshydrogénées (MDH) et NADH :



La diminution dans la concentration de NADH mesurée à une longueur de 340 nm photométriquement est proportionnelle à la concentration catalytique de GOT (ASAT) dans l'échantillon (**Kit Spinreact, Spain**).

5.3.2. Le dosage de TGP

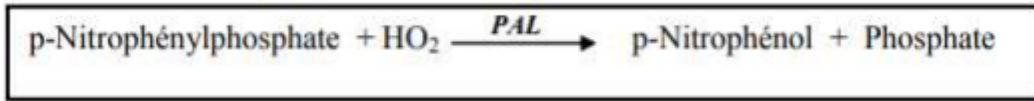
Détermination cinétique de l'alanine amino transférase (ALT), initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) repose sur la catalyse du transfert réversible d'un groupe animique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate pour former le glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH :



La diminution dans la concentration de NADH mesurée photométriquement à une longueur de 340 nm, est proportionnelle à la concentration catalytique de GPT (ALAT) dans l'échantillon (**Kit Spinreact, Spain**).

5.3.3. Le dosage de PAL

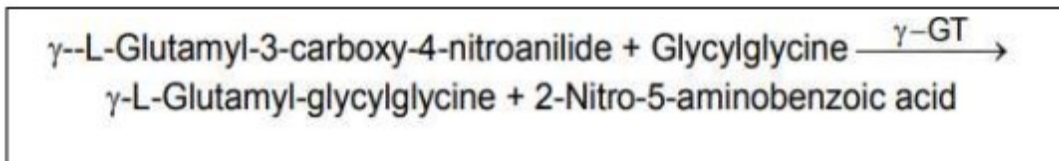
La phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate à pH 10.4 pour donner le p-nitrophénol et le phosphate selon la réaction suivante :



La formation de p-nitrophénol est mesurée photométriquement à une longueur de 405 nm, où elle est proportionnelle à l'activité catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon (**Kit Spinreact, Spain**) .

5.3.4 Le dosage de GGT

Détermination cinétique de la gamma-glutamyl transférase (GGT) qui catalyse le transfert d'un groupe glutamyle du-glutamyl-p-nitroanilide à l'accepteur glycyglycine, selon la réaction suivante :

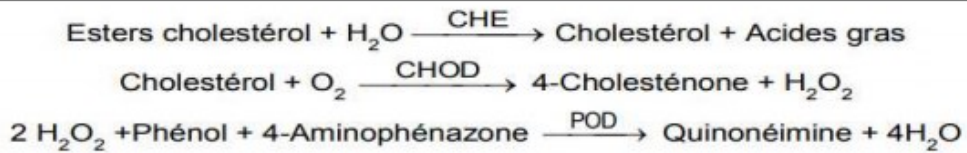


Le taux de formation d'acide 2-nitro-5-aminobenzoïque, mesuré photométriquement à une longueur de 405nm, est proportionnelle à la concentration catalytique de-GT présent dans l'échantillon (**Kit Spinreact, Spain**).

5.4. Paramètres lipidiques

5.4.1 Le dosage du cholestérol total

Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique et colorimétrique, Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, selon la réaction suivante :



La concentration en quinonéimine colorée est mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration du cholestérol total présent dans l'échantillon (**Kit Spinreact, Spain**).

5.4.2. Le dosage des triglycérides

Le dosage du triglycéride est réalisé par méthode enzymatique et colorimétrique, ils sont incubés avec de la lipoprotéinlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le 21 glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le GPO. Au final, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec du 4-aminophénazone (4- AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé qui est mesuré à une longueur d'onde de 505nm (**Kit Spinreact, Spain**).

6. Bilan d'hémostase

6.1 Taux de prothrombine (TP) :

Le test reposant sur le test d'A. Quick, l'essai mesure le temps écoulé jusqu'à la formation du coagulum après avoir mélangé du plasma avec de la thromboplastine (un extrait de tissu riche en facteur tissulaire, phospholipides et calcium) : la coagulation commence avec l'activation du Facteur VII avec le Facteur Tissulaire1 la procédure est la suivante :

Préchauffer le montant nécessaire de réactif de thromboplastine et l'échantillon à 37±1°C sans dépasser les 10 min puis Commencer le test TP en mélangeant deux volumes (exemple : 200 µL) de réactif préchauffé avec un volume (exemple : 100 µL) de plasma citrate préchauffé. Compter le temps écoulé à partir de la réalisation du mélange. S'arrêter lorsque le coagulum se forme

7. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes en pré et postopératoire est réalisée par le test « t » de Student pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Tous les calculs sont réalisés à l'aide de Microsoft Excel.

Résultats et interprétation

1. Description de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le (tableau 5). Les enfants inclus dans l'étude sont âgés de 4 à 14 ans sans antécédents médicochirurgicales, traitées pour la plus part en ambulatoire pour des pathologies variées de chirurgie pédiatrique

Le ratio filles / garçons est de 1/3, la moyenne d'âge ($7,5 \pm 3,2$) ans obéie au critère de sélection préalable, la teneur sérique en glucose, en triglycérides et cholestérol témoigne d'une population saine,

L'anesthésie est faite en circuit ouvert, la dose d'entretien ($2,47 \pm 0,59$) % est inférieure à celle de l'induction ($4,9 \pm 1,14$) %, la durée moyenne d'anesthésie ($104,8 \pm 114,9$) min reflète la durée moyenne d'exposition au sevoflurane.

Caractéristiques	Valeurs
Sexe	Garçons (13) ; filles (4)
Age (ans)	$7,5 \pm 3,2$
IMC (kg /cm ²)	$17,36 \pm 4,5$
Glycémie (g/l)	$0,94 \pm 0,18$
Cholestérol (g/l)	$1,60 \pm 0,29$
Triglycérides (g/l)	$1,07 \pm 0,59$
Dose d'induction (%)	$4,9 \pm 1,14$
Dose d'entretien (%)	$2,47 \pm 0,59$
Durée d'anesthésie (min)	$104,8 \pm 114,9$

IMC : indice de masse corporelle

Tableau 5 : Caractéristique de la population étudiée

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type, de la mesure, du pourcentage, de la dose ou la durée au sein de la population étudiée.

2. Détermination des altérations métaboliques

2.1. Teneurs sériques en créatinine et en urée dans l'échantillon en pré et postopératoire (Figure 5; Tableau A en annexes)

La différence des teneurs sériques en créatinine et urée n'est pas significative chez les enfants en postopératoire comparées à leurs teneurs en préopératoire ($p > 0,05$).

2.2. Teneurs sériques en TGO, TGP, Gamma-GT et PH-AL dans l'échantillon en préopératoire et postopératoire (Figure 6; Tableau A en annexes)

La différence des teneurs sériques en TGO, TGP, Gamma-GT et PH-AL n'est pas significative chez les enfants de l'échantillon en postopératoire comparés à leurs valeur en préopératoire ($p > 0,05$).

2.3. Taux de prothrombine dans l'échantillon en préopératoire et postopératoire (Figure7 ; Tableau A en annexe)

Le taux de prothrombine est significativement diminués chez les enfants en postopératoire comparés avec sa valeur en préopératoire ($***P < 0,001$).

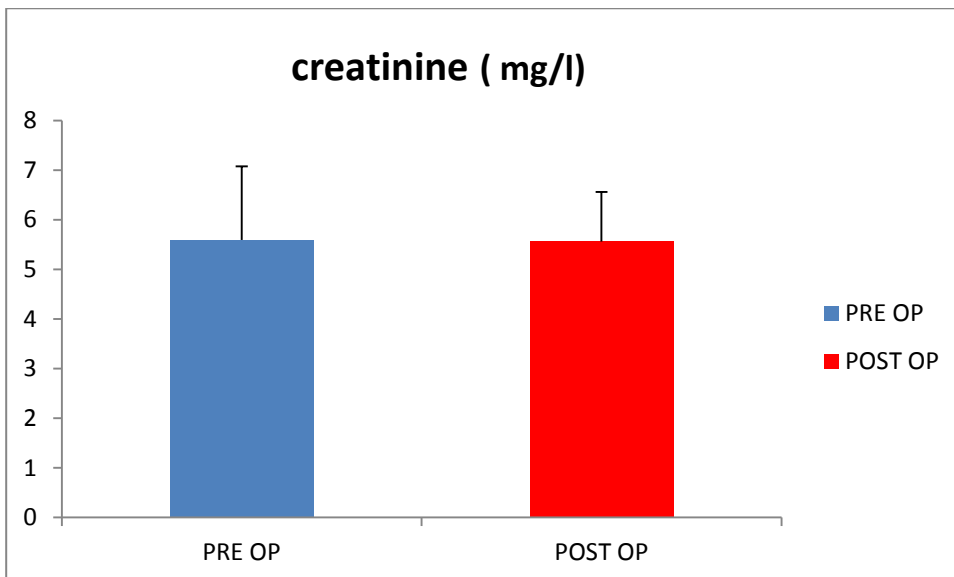
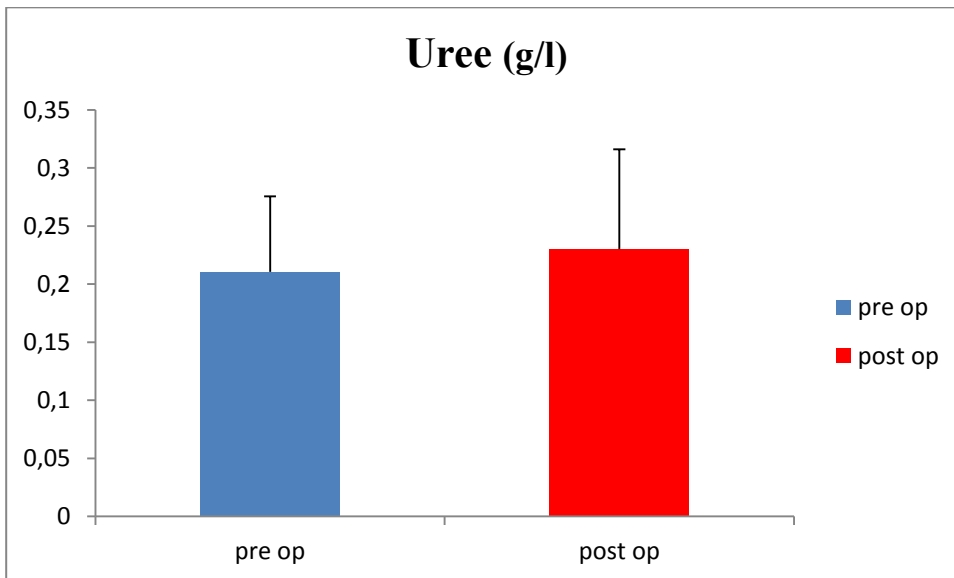


Figure 4. Teneurs sériques en créatinine et en urée chez les enfants de l'échantillon en pré et postopératoires .

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes en per et postopératoire est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance

($p > 0,05$).

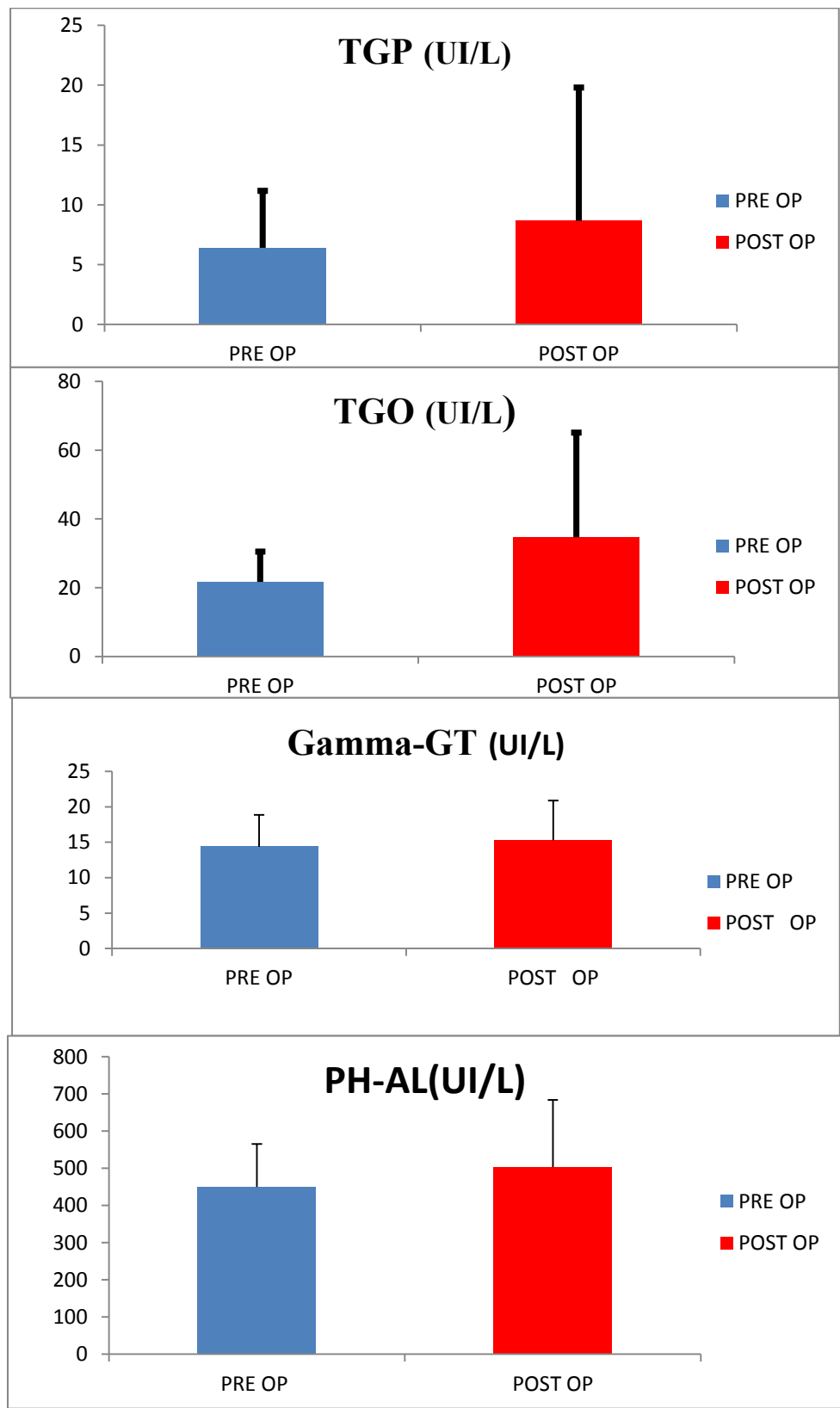


Figure 5. Teneurs sériques en TGO ,TGP,Gamma-GTet PH-AL chez les enfants de l'échantillon en préopératoire et postopératoires .

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes en préopératoire et postopératoire est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance ($p > 0,05$).

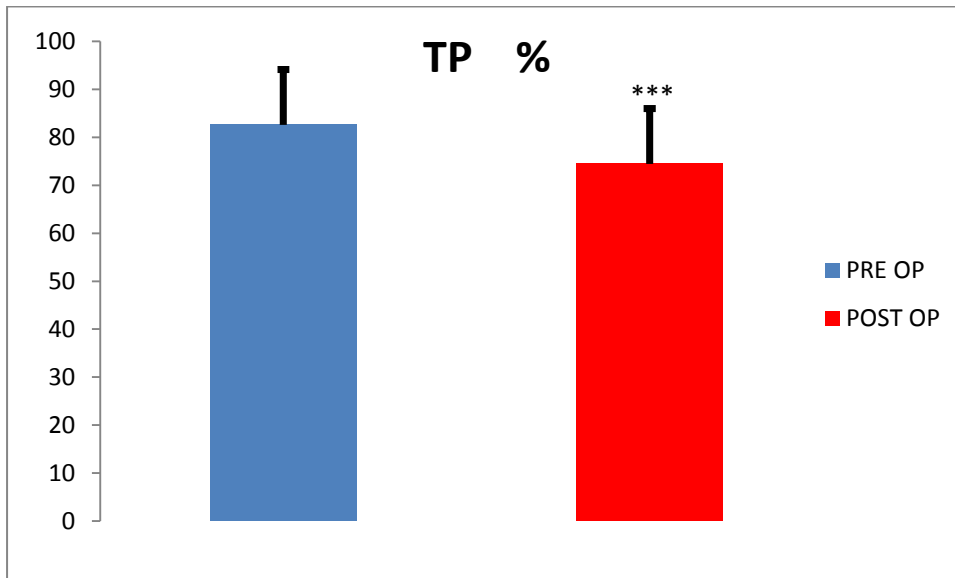


Figure 6. Taux de prothrombine chez les enfants de l'échantillon en préopératoire et postopératoires .

Chaque valeur représente la moyenne \pm erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes en pré et postopératoire est réalisée par le test « t » de Student. Les différences sont considérées hautement significatives à ($***P < 0,001$).

Discussion

Le métabolisme d'un médicament peut entraîner la bioactivation d'un inactif promédicament, formation d'un métabolite actif ou inactif, ou parfois un métabolite toxique. Le foie est le principal site du métabolisme du médicament, ce dernier subit dans une première phase une oxydo-réduction et une hydrolyse modifient sa structure pour ajouter, former ou découvrir un groupe fonctionnel et rendre la molécule plus soluble dans l'eau, puis en deuxième phase une glucuronidation, une sulfatation et glutathion-conjugaison pour lui ajouter une molécule endogène ou métabolite pour le rendre encore plus soluble dans l'eau afin de faciliter son élimination (**Kramer et Testa, 2008; Pelkonen et al., 2008; Zanger et al., 2008**).

Le cytochrome P450 (CYP450) est le principal métaboliseur oxydant, plus de 50 types de P450 humains ont été identifiés, ce pendant seule une petite fraction est responsable pour la majorité du métabolisme du médicament (**Paine et al., 2006; Zanger et al., 2008**).

Environ 5% de sévoflurane inhalé subit une biotransformation métabolique par oxydation in vivo en ion fluorure inorganique et hexafluoroisopropanol, principalement par le biais du CYP2E1 (**Kharasch, 1995**).

L'hexafluoroisopropanol est à son tour conjugué pour former le glucuronide qui est excrété et le sévoflurane est absorbé et dégradé par hydrolyse alcaline en présence de chaux sodée ou de baralyme en cinq composés (A à E) (**Hanaki et al., 1987; Morio et al., 1992**).

Seul le composé A est produit à des concentrations significatives, avec des niveaux de 20 à 40 ppm après plusieurs heures à 2,5% de sévoflurane et un faible débit de gaz frais (**Liu et al., 1991; Bito et Ikeda, 1994; Frink et al., 1996**).

Bien que des lésions rénales ont été constatées pour un niveau de 100 ppm de composé A chez les rats, aucune preuve de néphrotoxicité n'a été observées chez l'homme. La production de composé A est moins avec les nouveaux absorbants de CO₂ (**Kharasch et al. 2002**).

Cela conforte nos résultats de l'exploration de la fonction rénale en pré et post opératoire dans les conditions cités (circuit ouvert et en présence d'absorbants de CO₂).

Concernent le mécanisme de la toxicité hépatique due à une anesthésie au halogéné, il est d'origine immunoallergique et liée à la production d'acide trifluoroacétique, produit du métabolisme de l'halothane, de l'isoflurane et du desflurane, et d'acide difluoroacétique, issu du métabolisme de l'enflurane. Ces dérivés terminaux du métabolisme se comportent comme des haptènes qui forment avec les protéines cytosoliques hépatiques un néo-antigène pour lequel l'organisme produit des immunoglobulines G spécifiquement dirigées contre les hépatocytes **(Sato et al., 1985)**. D'une autre part plus le métabolisme de l'agent halogéné est important, plus la quantité de néo-antigènes formés est importante et plus le risque d'hépatite cytolytique est élevé **(Njoku et al., 1997)**.

Concernant le sévoflurane, il a le potentiel le moins hépatotoxique car il n'est pas métabolisé en intermédiaires réactifs qui conduisent à la formation de protéines hépatotoxiques **(Nelson et al., 1998)**. Ceci concorde avec nos résultats pour le TGO, TGP, PH-AL, et GAMMA GT qui se sont avérés sans variations significatives.

Toute fois un facteur important à considérer, qui est l'effet d'exposition répétée aux anesthésiques halogénés, les métabolites acylés des anesthésiques volatils se lient de manière covalente aux protéines hépatiques et peut servir de néo-antigène, ce qui peut conduire à une sensibilisation hépatotoxique idiosyncrasique lors d'une nouvelle exposition à des substances anesthésiques volatiles **(Martin, 2005)**.

Pour ce qui est de la fonction hémostatique du métabolisme hépatique plusieurs études ont montré que le sévoflurane inhibe la fonction plaquettaire et il prolonge aussi le TS (temps de saignement) **(Yokubol, 1999)**

De même selon une étude in vitro, le sévoflurane à des concentrations supérieures à celles utilisées en anesthésie diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'AA (acide arachidonique), contrairement à l'isoflurane qui n'altère pas l'agrégation plaquettaire induite par l'épinéphrine, l'adrénaline et l'AA. Le sévoflurane inhibe également la seconde agrégation induite par l'ADP (adénosine-5-di phosphate), l'épinéphrine, et la formation de TXA2 (thromboxane A2) induite par l'AA. Cette étude suggère ainsi que le sévoflurane inhibe la formation de TXA2, par l'inhibition de l'activité de la COX (cyclo-oxygénase) **(Hirakata, 1996)**. Cette hypothèse a été vérifiée in-vivo par le même auteur **(Hirakata, 1997)**.

Une autre étude in vitro réalisée dans des conditions préopératoires a montré que le sévoflurane diminue l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP, l'épinéphrine, le collagène et la ristocétine et l'inhibition perdure jusqu'à 1 heure après (**Dogan, 1999**). L'étude de Huang a aussi démontré une diminution de l'expression de la P-sélectine après une anesthésie avec le sévoflurane (**Huang, 2004**).

Ces études peuvent expliquer nos résultats où la variation des taux de prothrombine est significativement diminuée dans l'état postopératoire comparée au préopératoire. Ceci dit, le paramètre exploré reste non indicatif à lui seul, du degré de l'effet du sevoflurane sur l'hémostase.

Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion

L'anesthésie par inhalation reste la technique la plus courante chez les enfants. L'agent idéal devrait avoir des propriétés telles que le changement rapide d'effet de concentration, toxicité faible, effets minimes sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire et coût bas. Un agent d'inhalation qui a une odeur non punitive et une faible irritabilité des voies respiratoires serait très favorisée, en particulier en pédiatrie chez qui l'inhalation et l'induction sont commune. Pour ces raisons, et aussi en raison de son profil cardiovasculaire relativement plus favorable, le sévoflurane est probablement cet agent.

Notre étude a porté sur l'analyse des marqueurs rénaux tels que la créatinine et l'urée qui indiqueraient une altération de la fonction rénale en cas de toxicité rénale lié au sevoflurane ce qui n'est pas le cas dans nos résultats

De même, que la fonction hépatique a été explorée en absence d'antécédents médicaux majeures comme l'hépatite, l'hyperthermie maline, la myopathie ou l'exposition répétée au même anesthésiques halogéné au préalable de notre étude dans des conditions précises à savoir le circuit ouvert et l'utilisation d'absorbant de même les résultats ne sont pas égarés des conclusions des études citées dans la revue de littérature, les valeurs mesurés sont revenu normale

Selon nos résultats il faudrait prendre beaucoup de précaution en utilisant le sevoflurane chez des enfants souffrants de perturbation de la fonction d'hémostase car les chiffres indiquent une diminution du taux de prothrombine en post opératoire conformément à la littérature quoiqu'il n'est pas de répercutions clinique franche qui nécessiterais le recourt à la transfusion de ces patients suite a une déperdition sanguine importantes en peropératoire.

Ceci dit notre actuelle étude ne peu ce permettre d'en tirer des conclusions trop hâtives sans passer en revue tous les autres paramètres qui définit les dysfonctionnements de la fonction hépatique et rénale dans d'autres conditions en rapport avec le type de circuit , la durée d'exposition et le dosage des métabolites du sevoflurane au niveau rénale et la recherche de réaction immunitaire infra cliniques des ions fluores au niveau du foie pour conclure de façon formelle du rôle du sevoflurane dans d'éventuels perturbations du système tubulaire rénale et/ou microsomes hépatique .

Perspectives

En dépit de ses valeureuses qualités pharmacocinétique et pharmacodynamique et en absence actuellement de preuves irréfutables de quelconque toxicité hépatique ou rénale mis à part quelques cas isolés il serait intéressant d'explorer les effets du sevoflurane dans d'autres conditions comme chez les insuffisants rénaux ou les patients souffrants d'hépatite en dosant les ions fluorés, les beta 2 microglobulines et la recherche d'une glycosurie pour le rein et le dosage d'immunoglobulines G antiprotéines cytosoliques pour le foie car leurs modifications biologiques sont totalement réversibles de façon spontanée dans les 5 jours suivant l'anesthésie dans le cas normal en circuit fermé .

Références

Références

1. Bito H, Ikeda K: Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime. *Br J Anaesth*. 1995;74(6):667–9. 10.1093/bja/74.6.667.
2. Camboulives J, Viard L, et al. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl in the requirements and metabolism. *Cart Meal*. 2003;29:2009-2015.
3. 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.
4. Dolk A, Cannerfelt R, Anderson RE, et al. Inhalation anaesthesia is cost-effective for ambulatory surgery: a clinical comparison with propofol during elective knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:88–92.
5. Eger edmond.m.d , the pharmacology of inhaled anesthetic. 2002.
6. Franklin, Clifford BMJ: British Medical Journal, 23 September , Vol.311(7008), 1995 .p.804.
7. Hanaki, c., fujii, k., morio, m., et al. Decomposition of sevoflurane by sodalime. *Hiroshima J Med Sci*, 1987, **36**, 1, 61-7.
8. Hirakata, h., nakamura, k., sai, s., et al. Platelet aggregation is impaired during anaesthesia with sevoflurane but not with isoflurane ,1997.
9. Hamza j , Ecoffey c, Gross JB ventilatory to co2 Following intravenous in children. *Anesthesiology* 1989 ;70 :422-425.
10. Hanaki C ,Gunning TC, Brown MR, Swygert TH, et al... RF, Regan BM, Napoli MD, et al: Sevoflurane: Potential renal complications of anesthesia ,1987.
11. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmonts JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2000;91:714–9.
12. James w .Heits,Eugene,Viscusi,ch 27 .surgical treatment of hip arthritis elsevier .2009n *J Anaesth*, 1997, **44**, 11, 1157-61.

13. Kharasch ED, et al. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology*. 1997;86:1238–1253.
14. Kenna, J.G., Neuberger, J., and Williams, R. (1987). Identification by immunoblotting of three halothane-induced microsomal polypeptide antigens recognized by antibodies in sera from patients with halothane-associated hepatitis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 242,
15. Nozuchi, S., Mizobe, T., Aoki, H., et al. Sevoflurane does not inhibit human platelet aggregation induced by thrombin. *Anesthesiology*, 2000, **92**, 1, 164-70.
16. Kazama T, Ikeda K, Morita K, Sanjo Y. Awakening propofol concentration with and without blood-effect site equilibration after short-term and long-term administration of propofol and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1998;88:928–34.
17. Katoh T, Ikeda K: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology*. 1987;66(3):301–3. 10.1097/00000542-198703000
18. Katoh, T., SUGURO, Y., KIMURA, T., et al. Morphine does not affect the awakening concentration of sevoflurane. *Can J Anaesth*, 1993, **40**, 9, 825-8.
19. Kharasch ED: Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*. 1995;81(6 Suppl):S27–38. 10.1097/00000539-199512001-00005.
20. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, et al. : Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology*. 1995;82(6):1379–88.
21. 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.
22. Liu J, Laster MJ, Eger EI 2nd, et al. : Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg*. 1991;72(6):785–9. 10.1213/00000539-199106000-00012
23. Laudenbach, V. Mécanismes d'action des anesthésiques généraux *Archives de pédiatrie*, 2006, Vol.13(6), pp.775-777 .

- 24.** Mapleson, W W ,The concentration of anaesthetics in closed circuits, with special reference to halothane. 1. Theoretical study ,British journal of anaesthesia, July 1960, Vol.32, pp.298-309 .
- 25.**Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ. Inhalational anesthetics. Clinical Anesthesiology. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 155-78.
- 26.** Nozuchi, s., mizobe, t., aoki, h., et al. Sevoflurane does not inhibit human platelet aggregation induced by thrombin.*Anesthesiology*, 2000, **92**, 1, 164-70.
- 27.** O'Brien HD. The introduction of halothane into clinical practice: the Oxford experience. *Anaesth Intensive Care*. 2006;34(suppl 1):27–32.
- 28.** Obata R, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg*. 2000;91: 1262–1268.
- 29.** Odin I, Nathan N. Anesthésiques halogénés. EMC - Anesthésie-Réanimation 2005;2:1–21. Juvin P, Vadam C, Malek L, Dupont H, Marmuse JP, Desmots JM. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 2000;91:714–9.
- 30.**Pelkonen, Olavi ; Wilk-Zasadna, Iwona ; Bernasconi, Camilla; Coecke, Sandra Biotransformation in vitro: An essential consideration in the quantitative in vitro-to-in vivo extrapolation (QIVIVE) of toxicity data ,2008.
- 31.** Robbins BH. Preliminary studies of the anesthetic activity of fluorinated hydrocarbons. *J Pharmacol Exp Ther*. 1946;86:197–204.
- 32.** Story DA, Poustie S, Liu G, et al. Changes in plasma creatinine concentration after cardiac anesthesia with isoflurane, propofol, or sevoflurane: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2001;95:842–848.
- 33.** Shobana Rajan., Deepali Garg., Kenneth C., Cummings III and Ajit A. Krishnaney. Hepatotoxicity after sevoflurane anaesthesia: a new twist to an old Story :British Journal of Anaesthesia.

- 34.** Testa, B & Krämer, S. D. (2008). The Biochemistry of Drug Metabolism - An Introduction. *Chemistry & Biodiversity*, 5(12), 2465–2578.
- 35.** Steffey, E. Inhalation anesthetics. In: Thurmon, J., Tranquilli, w. and BENSON, G. *Veterinary anesthesia: Williams and Wilkins*, 1996: 297-329
- 36.** Terrell RC. The invention and development of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology*. 2008;108:531–533.
- 37.** Visser K, Hassink EA, Bonsel GJ, et al. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology*. 2001;95: 616–626.
- 38.** Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, et al. : Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg*. 1975;54(6):758–66. 10.1213/00000539-197511000-00021
- 39.** 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.
- 40.** Zanger ;Mann ; Amandeep ; Miksys, Sharon ; Lee, Anna ; Mash, Deborah C. ; Tyndale, Rachel F. Induction of the drug metabolizing enzyme CYP2D in monkey brain by chronic nicotine treatment *Neuropharmacology*, 2008, Vol.55(7), pp.1147-1155.

Annexe

Annexe A

Tableau 1 : Paramètres rénales et hépatiques en pré et postopératoire

Paramètres	Préopératoire	Postopératoire
Urée (g /l)	0,210 ± 0,064	0,230 ± 0 ,086
Créatinine (mg/l)	5,595 ± 1,478	5,562 ± 0,993
TGO (UI /L)	21,705 ± 8,794	34,705 ± 30,357
TGP (UI /L)	6,411 ± 4,757	8,658 ± 11,153
Gamma –GT (UI /L)	14,352 ± 4,526	15,294 ± 5,587
PH-AL (UI /L)	449,470 ±15,373	503,235 ± 180,390
TP %	82,605 ± 11,562	74,488 ± 11,538

Annexe B

Questionnaire de base



Questionnaire en vue d'une anesthésie générale au halogénique (sevoflurane) dans le cadre d'une étude universitaire (2018-2019)

Patient (votres enfant)

Nom :

Prenom :

Sexe

Poids :

Taille :

IMC :

Programmé pour :

Citez les précédentes interventions sous anesthésie générale/locoregionale/locale

	Date (si possible):	Opération ou examen :	Type d'anesthésie
1/
2/
3/

Votre enfant a eu des problèmes lors de ses anesthésies ? Oui non

Si oui les quelles

Antecedents medicochirurgicales

Maladies du cœur et des vaisseaux Oui non

Maladies respiratoires Oui non

Maladies rénales Oui non

Maladies hépatiques Oui non

Maladies hematologiques Oui non

Maladies cardiaques Oui non

Maladies neurologiques Oui non

Maladies hormonales ou metabolique Oui non

Maladies héréditaires Oui non

Maladies allergique Oui non

Traitement actuel

.....

.....

.....

Vos coordonnées

Votre n° de Téléphone.....

Email

Attestation

Ce document atteste que vous réponses sont parfaitement justes

Date

Emergement

Annexe C

Consentement éclairé

Mr.....

.....Mme.....

..... Né(e)

le.....à.....

Demeurant

à.....

J'autorise Mr KERIMI MILOUD :

1- à recruter mon fils/fille en tant que sujet bénéficiant de Sévoflurane

2- à effectuer des prélèvements sanguins périphériques

3- à communiquer les résultats obtenus.

Signature de l'intéressé AIN TEMOUCHENT le.....

Annexe D

Protocole anesthésique

1/

Heure d'induction	Heure d'arrêt du sevoflurane
<input type="text"/>	<input type="text"/>

2/

Dose d'induction	dose d'entretien
<input type="text"/>	<input type="text"/>

3/

INTUBATION ENDOTRACHEALE	<input type="checkbox"/>
MASQUE LARYNGE	<input type="checkbox"/>

4/

CIRCUIT FERME	<input type="checkbox"/>
CIRCUIT OUVERT	<input type="checkbox"/>

Annexe E

Autorisation de mise en marché(AMM)

SEVOFLURANE (سيفوفلوران)

(SEVOFLURANE 100%, USP)

(سيفوفلوران 100% ، USP)

Liquide pour inhalation 250 ml /

سائل للإستنشاق 250 ملل

FDG9117ALG

6 x 250 mL

Conserver a température
ambiante contrôlée 15°C-30°C

يخزن في درجة حرارة الغرفة مسيطر عليها من
15°م - 30°م

الفئة / Lot

Exp / إنتهاء الصلاحية 01 2021

Fab / التصنيع 02 2018

A049E811



<17> 210100<10> A049E811



<01> 5 0085412 30952 8<30> 0006

Fabricant / المصنع : Baxter Healthcare Corporation, Route N°3, KM 144.2, Guayama 00784, Puerto Rico-USA

Détenteur de D'AMM/DE / صاحب مقرر التسجيل : Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL 60015, USA

Algérie DE N° / رقم مقرر التسجيل الجزائر / 16/02 B 057/298

Maroc AMM N° / رقم مقرر التسجيل المغرب / 86/16 DPM/21/NNP

0494

07-06-72-293