

ACTA DE L'INSTITUT D'ANESTHÉSIOLOGIE

COURS SUPÉRIEUR D'ANESTHÉSIE

1952-1953

Professeur P. MOULONGUET : Introduction.

Professeur Wesley BOURNE : Enzymes et évolution.

Professeur Léon BINET : La réanimation.

M. BURSTEIN : La régulation du tonus artériel.

Daniel BARGETON : Le contrôle de la ventilation pulmonaire.

C. HEYMANS (Gand) : Les chimio-récepteurs en anesthésie.

C. HEYMANS (Gand) : Réviviscence des centres nerveux après arrêt de la circulation sanguine.

L. AMIOT : Les théories de l'anesthésie.

D. BRILLE : Étude de la fonction respiratoire en vue de la chirurgie thoracopulmonaire.

J. CHATEAUREYNAUD : L'anesthésie en chirurgie thoracique chez l'enfant.

N. DU BOUCHET et B. LATSCHA : Enregistrements électrocardiographiques au cours de la chirurgie du cœur.

Jean LE BRIGAND . Les facteurs de gravité dans la chirurgie des maladies cardiaques congénitales et acquises.

G. DELAHAYE : L'anesthésie dans les opérations cardiaques et les différentes interventions pour cyanose congénitale.

J. BOUREAU : L'anesthésie en psychiatrie.

M.-J. DALEMAGNE et E. PHILIPPOT (Liège) : La déconnexion neuro-musculaire.

J. CHEYMOL : Promenade parmi les curares de synthèse.

René HAZARD : Bases pharmacodynamiques de l'utilisation de la procaine en chirurgie.

X Jean BAUMANN : Choc opératoire.

X A. MONSAINGEON : Action des surrénales sur le métabolisme de l'opéré.

X J. GOSSET : Eau, électrolytes et réanimation.

M. LEGRAIN : L'insuffisance rénale aiguë post-opératoire.

X J. LASSNER : Le métabolisme du potassium, ses modifications chez les opérés.

J.-P. SOULIER : Indications et emploi des anticoagulants dans les suites opératoires et le post-partum.

X J. MOULLEC : Les accidents de la transfusion.

J. SCHNEIDER : Électro-encéphalographie et anesthésie.

Ernest KERN : L'hypotension contrôlée en pratique anesthésiologique.

A. JUVENELLE : Études expérimentales sur le refroidissement thérapeutique.

LES CHIMIO-RÉCEPTEURS EN ANESTHÉSIE

par C. HEYMANS (Gand)

La physiologie et la pharmacologie de la régulation de la respiration sont toujours des problèmes fondamentaux pour l'anesthésiologie. Les substances pharmacologiques diverses utilisées au cours de la période pré-opératoire, au cours de l'anesthésie elle-même et au cours des soins post-opératoires, peuvent en effet avoir, dans bien des cas, une influence importante sur la respiration, sur la ventilation pulmonaire et de la sorte sur les échanges gazeux au niveau des poumons et sur l'apport d'oxygène aux tissus.

Avant d'aborder l'aspect pharmacologique de la respiration, rappelons tout d'abord quelques faits fondamentaux de la physiologie de la régulation de l'activité respiratoire. La physiologie constitue, en effet, la base de l'interprétation des mécanismes d'action pharmacologique.

C'est un fait bien connu que la ventilation pulmonaire, que les mouvements respiratoires sont régis et coordonnés par un groupe de centres nerveux, généralement appelé le centre respiratoire. Ce centre respiratoire est constitué, suivant la conception de Hess, par un groupe de centre nerveux initiateurs, coordinateurs et moteurs des mouvements respiratoires. Suivant le schéma de Rylant, les centres nerveux initiateurs et coordinateurs de la respiration sont autonomes, tandis que les centres moteurs respiratoires sont dépourvus d'automatisme et se trouvent sous la dépendance des centres initiateurs et coordinateurs de la respiration.

Ces centres initiateurs, coordinateurs et moteurs de la respiration sont influencés et contrôlés par différents mécanismes.

Ces mécanismes régulateurs de la respiration peuvent être divisés en deux groupes.

Un premier groupe de mécanismes trouve son origine dans des excitants physiques, le second groupe comprend les stimulants chimiques.

Les excitants physiques de la respiration constituent le groupe important des réflexes proprioceptifs. Ces réflexes prennent surtout leur origine au niveau des poumons dont l'état de distension inspiratoire et expiratoire stimule des récepteurs intrapulmonaires et

déclenche des ripostes réflexes inspiratoires et expiratoires toniques et cinétiques. L'intensité de ces réflexes respiratoires proprioceptifs d'origine pulmonaire, qui influencent l'amplitude et la fréquence des mouvements respiratoires, peut être modifiée, inhibée ou stimulée, par différentes substances pharmacologiques. Des expériences récentes de Kraye, Dawes, Witteridge et de notre laboratoire ont en effet mis en évidence que des alcaloïdes du *veratrum*, des dérivés de la phényldiguanide, l'adénosine-triphosphate et le trichlor-éthylène peuvent agir au niveau des récepteurs pulmonaires et déclencher ainsi des stimulations ou des inhibitions réflexes respiratoires très marquées. Certaines formes d'apnée, de dyspnée et d'hyperpnée sont probablement dues à ce mécanisme.

Des réflexes proprioceptifs respiratoires trouvent également leur origine au niveau du diaphragme, de la plèvre, de la trachée, du larynx, des muscles respiratoires intercostaux et abdominaux, et des articulations costales. Ce sont surtout des réflexes à influences tonique et cinétique respiratoires, particulièrement bien étudiés et établis par Hess, Fleisch, Verzar et Rylant.

Le second groupe d'excitants respiratoires est constitué par les agents chimiques physiologiques et pharmacologiques.

Les agents chimiques physiologiques jouent surtout un rôle fondamental dans le contrôle de la respiration.

C'est un fait bien connu que la teneur du sang artériel en CO_2 et en oxygène régit, d'une manière primordiale, l'activité du centre respiratoire.

L'augmentation de la teneur du sang en CO_2 d'une part et la diminution de la tension d'oxygène dans le sang artériel d'autre part déclenchent une stimulation respiratoire, alors que le sang pauvre en CO_2 , le sang hypocapnique ou acapnique, détermine une inhibition, pouvant aller jusqu'à l'arrêt de l'activité du centre respiratoire.

Ces influences du CO_2 et de l'oxygène sanguins sur le centre respiratoire ont été attribuées pendant longtemps à une action exclusivement centrale directe.

Utilisant différentes techniques expérimentales, nous avons pu démontrer que le CO_2 agit sur l'activité du centre respiratoire non seulement d'une manière directe, mais également par un mécanisme réflexe. En ce qui concerne l'oxygène, ces mêmes expériences montrèrent que l'hypoxémie aiguë ne stimule pas, mais au contraire déprime d'une manière directe le centre respiratoire. L'hyperpnée déclenchée par le besoin aigu d'oxygène est d'origine réflexe. Cette stimulation réflexe du centre respiratoire par l'hypoxémie aiguë l'emporte généralement sur la dépression centrale directe déterminée par le besoin d'oxygène. Ces facteurs chimiques humoraux, régulateurs de l'activité du centre respiratoire, agissent d'une manière réflexe sur le centre respiratoire par leur action sur des terminaisons nerveuses chimio-sensibles, sur des chimio-récepteurs localisés au niveau des corpuscules ou gloméri aortiques et carotidiens.

En ce qui concerne l'importance respective du mécanisme central et du mécanisme réflexe dans la régulation de la respiration par le CO_2 et le besoin d'oxygène, la majorité des expérimentateurs

sont d'accord avec nous pour admettre que l'excitation respiratoire par le besoin aigu d'oxygène est essentiellement d'origine réflexe chimio-sensible en non pas d'origine centrale directe. L'hypoxémie aiguë déprime, par contre, d'une manière directe le centre respiratoire. Les travaux récents de Bjurstedt ont montré, en outre, qu'au cours de l'hypoxémie de longue durée, l'acidose créée par le besoin prolongé d'oxygène, peut stimuler également d'une manière directe le centre respiratoire. La stimulation centrale directe par l'acidose hypoxémique se superpose et s'ajoute alors à la stimulation réflexe du centre respiratoire par le besoin d'oxygène.

En ce qui concerne les mécanismes de la stimulation respiratoire par le CO_2 , de nombreux auteurs partagent notre opinion à savoir que le mécanisme réflexe chimio-sensible joue un rôle important dans la régulation physiologique de la respiration par le CO_2 . D'autres auteurs admettent, par contre, que l'action centrale directe du CO_2 l'emporte sur l'action réflexe dans les conditions physiologiques. Le mécanisme réflexe chimio-sensible n'interviendrait que dans les conditions d'hypercarbie physio-pathologique.

Remarquons toutefois, à ce propos, que nos expériences et celles de Liljestrand, von Euler et Zotterman qui enregistrèrent les courants d'action des chimio-récepteurs du corpuscule carotidien, mirent en évidence que ces chimio-récepteurs sont sensibles et réagissent aux moindres modifications physiologiques de la teneur du sang artériel en oxygène et en CO_2 . Cette grande sensibilité des chimio-récepteurs plaident en faveur de leur rôle important dans la régulation physiologique de la respiration.

L'action du besoin d'oxygène et du CO_2 au niveau des chimio-récepteurs détermine également une stimulation réflexe du centre vasomoteur. Le centre vasomoteur est également stimulé d'une manière directe par le CO_2 , l'anoxie et l'acidose.

Un autre groupe d'expériences nous a permis de mettre en évidence que les chimio-récepteurs aortiques et carotidiens sont également sensibles à différentes substances pharmacologiques, telles que l'acétylcholine, la lobéline, la nicotine, le cyanure, etc., qui stimulent, par cette voie réflexe, le centre respiratoire. L'action centrale directe de ces substances n'est pas stimulante, mais par contre inhibitrice de la respiration.

Quelles sont les applications à l'anesthésiologie de ces observations expérimentales concernant la physiologie et la pharmacologie de la respiration ?

Certaines substances narcotiques ou anesthésiantes telles que la morphine et ses succédanés, les barbituriques tels que le pentothal, l'amytal et d'autres, et le chloroforme à hautes doses, ainsi que l'hypoxémie et le collapsus circulatoire peuvent déprimer d'une manière directe les centres respiratoire et vasomoteur, et diminuer notablement leur sensibilité directe au CO_2 et à l'ion hydrogène. Dans ces conditions, l'activité du centre respiratoire et du centre vasomoteur est surtout, et parfois uniquement, maintenue et entretenue par des stimulations réflexes provoquées par le besoin d'oxygène, agissant au niveau des chimio-récepteurs. Si dans ces conditions de dépression respiratoire et circulatoire centrale, on

fait inhaler brusquement par le sujet de l'oxygène pur, la tension d'oxygène s'élèvera brusquement dans le sang, la stimulation réflexe du centre respiratoire et du centre vasomoteur par le besoin d'oxygène disparaîtra, et un arrêt brusque de la respiration avec un effondrement de la pression artérielle surviendra. Ces faits furent particulièrement bien mis en évidence par Schmidt, Binet et collaborateurs. En cas de dépression des centres respiratoires et vasomoteurs, et de besoin d'oxygène, il peut donc être contraindiqué et même dangereux d'administrer brusquement de l'oxygène pur. L'inhalation d'oxygène à 100 % peut en effet entraîner un arrêt brusque de la respiration et un collapsus circulatoire aigu. Il est indiqué, par contre, d'administrer, dans ces conditions, de l'oxygène d'une manière progressive et d'associer l'oxygène à des concentrations assez importantes de CO₂, tout en surveillant attentivement les réactions respiratoires et circulatoires du sujet.

Si l'administration préalable de 5 à 10 % de CO₂ dans de l'air, ne provoque pas de stimulation respiratoire, ce fait sera un précieux avertissement, car il indique que le centre respiratoire est notablement déprimé et que l'administration brusque de hautes concentrations d'oxygène peut être dangereuse.

Les mêmes conditions surviennent lorsqu'on utilise le cyclopropane ou le pentothal comme anesthésique. Ces deux anesthésiques peuvent déprimer en effet notablement le centre respiratoire et cette dépression respiratoire devient surtout évidente lorsqu'on administre en même temps de hautes concentrations d'oxygène. Il est donc parfois préférable de maintenir, dans ces conditions, un certain degré de besoin d'oxygène qui stimule le centre respiratoire par la voie des chimio-récepteurs, que d'administrer avec ces anesthésiques de hautes concentrations d'oxygène.

En cas d'inhalation d'un mélange gazeux à faible teneur en oxygène (10 à 16 %) ou d'inhalation d'air à la basse pression atmosphérique (3000 à 6000 m. d'altitude), le besoin d'oxygène provoquera de l'hyperpnée, qui à son tour entraîne une diminution du CO₂ sanguin. L'activité des centres respiratoire et vasomoteur est alors entretenue surtout d'une manière réflexe par la stimulation des chimio-récepteurs par l'hypoxémie. Dans ces conditions, l'inhalation brusque de 100 % d'oxygène supprimera brusquement le stimulant réflexe de la respiration et du tonus vasomoteur, et pourra provoquer un arrêt respiratoire et une chute profonde de la pression artérielle. Les noms de « oxygen apnea », de « oxygen blackout » et d'action paradoxale de l'oxygénothérapie ont été donnés à ce phénomène, dont nous possédons actuellement l'explication physio-pathologique.

Ajoutons que l'hypoxémie faible mais de longue durée crée un état comparable à celui provoqué par l'anoxie aiguë. Barac a observé que chez des sujets en conditions d'hypoxémie chronique (décompensation cardiaque, déficience circulatoire, bronchite chronique), l'inhalation de 100 % d'oxygène peut entraîner un état de stupeur, avec confusion mentale, qui se maintient pendant 1 à 5 jours. Ces malades ne présentent toutefois pas d'apnée après l'inhalation d'oxygène à 100 %, probablement parce que des réflexes d'ori-

gine pulmonaire continuent à stimuler leur centre respiratoire. Barac recommande donc de débiter le traitement de ces malades hypoxémiques chroniques par des inhalations de 30-40 % d'oxygène.

Les sujets présentant de l'hyperpnée ou de la dyspnée sans hypoxémie profonde, telle que la dyspnée et l'hyperpnée dite cardiaque, les cas d'asthme, d'emphysème, de congestion ou œdème pulmonaire, l'inhalation d'oxygène pur pourra bien diminuer ou supprimer l'hypoxémie et la cyanose, mais la dyspnée et l'hyperpnée ne seront toutefois que faiblement diminuées. D'autres stimulations respiratoires plus intenses, entre autres d'origine pulmonaire, peuvent en effet maintenir la dyspnée et l'hyperpnée indépendamment de l'hypoxémie, particulièrement lorsque la sensibilité des récepteurs pulmonaires qui stimulent le centre respiratoire, est accrue suite à des lésions broncho-pulmonaires.

Les réactions respiratoires et circulatoires d'un sujet hypoxémique lors de l'oxygène-thérapie sont donc variées et bien souvent imprévisibles. La connaissance des faits d'ordre physiologique et physio-pathologique que nous venons d'exposer brièvement, pourront toutefois guider et éclairer l'anesthésiste et le clinicien au cours de l'oxygène-thérapie.

Certaines substances utilisées en anesthésie peuvent également déprimer d'une manière sélective la sensibilité des chimio-récepteurs vis-à-vis des excitants physiologiques ou pharmacologiques. C'est ainsi que Dripps et Dumke ont observé que le cyclopropane et l'éther diminuent la sensibilité des chimio-récepteurs, alors que les autres narcotiques étudiés par ces auteurs, sont dépourvus de cette action.

Différents auteurs, ont affirmé que l'atropine et la scopolamine déprimaient la sensibilité des chimio-récepteurs. Nos expériences et celles de Schmidt et Comroe ont, par contre, démontré que ces alcaloïdes n'ont pas d'action dépressive directe au niveau des chimio-récepteurs.

Moe, Capo et Perelta, Douglas, Landgren, Liljestrand et Zotterman ont montré que les ganglioplégiques tels que le tétraéthylammonium et l'hexaméthonium peuvent déprimer ou paralyser la sensibilité des chimio-récepteurs vis-à-vis du besoin d'oxygène et de certaines substances pharmacologiques. Nos expériences montrèrent toutefois que seules de très grandes doses de ces ganglioplégiques peuvent déprimer les chimio-récepteurs. Nous ne croyons donc pas que cette action pharmacologique des ganglioplégiques soit importante ou même significative pour l'anesthésiologie.