



HAL
open science

Effets neuroprotecteurs et cardioprotecteurs des anesthésiques halogénés et leurs applications en médecine vétérinaire

Clémence Thiébaud

► **To cite this version:**

Clémence Thiébaud. Effets neuroprotecteurs et cardioprotecteurs des anesthésiques halogénés et leurs applications en médecine vétérinaire. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03979300

HAL Id: dumas-03979300

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03979300v1>

Submitted on 8 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

**EFFETS NEUROPROTECTEURS ET CARDIOPROTECTEURS
DES ANESTHÉSQUES HALOGÉNÉS ET LEURS
APPLICATIONS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 2 décembre 2022

par

Clémence, Faustine, Geneviève THIEBAUT

sous la direction de

Matthias KOHLHAUER

JURY

Présidente du jury :	Mme Fanny PILOT-STORCK	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Matthias KOHLHAUER	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Renaud TISSIER	Professeur à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Maufré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Mme Fanny PILOT-STORCK, Professeure à l'ENVA

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, de l'intérêt que vous portez à mon travail, et de m'avoir tant appris au cours des cinq dernières années.

A M. Renaud TISSIER, Professeur à l'ENVA

Merci d'avoir accepté de participer à la constitution de ce jury et pour votre investissement dans la relecture de ce manuscrit.

A M. Matthias KOHLHAUER, Maître de conférences à l'ENVA,

Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, de l'intérêt que vous y portez et de l'appui scientifique que vous m'avez fourni. Je vous suis profondément reconnaissante pour votre implication, les conseils et le soutien que vous m'avez apporté au cours de l'élaboration de ce manuscrit.

A ma famille, Mathieu, mes amis et mes nouveaux collègues

Je vous suis profondément reconnaissante pour votre patience et votre présence le long de l'écriture de cette thèse. Merci d'avoir cru en mes capacités et de m'avoir toujours présenté un soutien sans faille, je ne serais pas arrivée où j'en suis sans vous.

Table des matières

Liste des figures.....	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
Première partie : Revue des affections ischémiques, de leur physiopathologie et de leurs mécanismes moléculaires.....	13
1. Épidémiologie des affections impliquant une ischémie et une reperfusion.....	13
2. Rappel des mécanismes de mort cellulaire.....	15
A. Apoptose.....	16
B. Nécrose.....	17
C. Autophagie.....	17
D. Mort cellulaire et ischémie.....	18
3. Mécanismes moléculaires de l'ischémie-reperfusion.....	18
A. Rappels : la phosphorylation oxydative.....	18
B. Mécanismes moléculaires de l'ischémie.....	19
a. Modifications ioniques : surcharge calcique et sodique.....	20
b. Espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	22
C. La reperfusion.....	23
a. ERO et surcharge calcique.....	23
b. Production d'oxyde nitrique (NO).....	24
c. Phénomène immunitaire.....	25
d. Phénomène inflammatoire.....	26
e. Activation des plaquettes.....	27
f. Pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP).....	28
4. Impact tissulaire de l'ischémie-reperfusion sur le système nerveux central et le muscle cardiaque.....	30
A. Lésions du muscle cardiaque.....	31
B. Lésions du système nerveux central.....	32
Deuxième partie : Revue des anesthésiques halogénés et de leurs mécanismes d'action ..	35
1. Histoire des AH.....	35
2. Données pharmacologiques.....	36
A. Caractéristiques moléculaires des AH.....	36
B. Pharmacocinétique.....	36
a. Concentration alvéolaire minimale.....	36
b. Absorption : solubilité dans le sang et vitesse d'action.....	39
c. Distribution : liposolubilité.....	39
d. Métabolisme.....	44
e. Élimination.....	44
C. Pharmacodynamie.....	45
a. Lieu d'action.....	45
b. Mécanisme moléculaire.....	46
3. Méthode d'administration.....	47
4. Effets indésirables des AH.....	48
A. Effets cardiocirculatoires.....	48
a. Effets hémodynamiques.....	48
b. Rythmicité cardiaque.....	49
c. Effets sur la perfusion des organes.....	49
d. Effets sur l'hémostase sanguine.....	49

B. Effets sur la ventilation.....	50
C. Effets sur le système nerveux central.....	50
a. Seuil épileptogène.....	50
b. Modification du débit sanguin cérébral et de la consommation en oxygène.....	51
c. Effets sur le tracé encéphalographique.....	51
d. Tracé EEG et profondeur de l'anesthésie.....	51
D. Effets sur la fonction rénale.....	52
E. Effets sur la fonction hépatique.....	52
F. Effets émétisants.....	53
G. Risque d'hyperthermie maligne.....	53
H. Utilisation en obstétrique.....	53
I. Risques pour l'utilisateur.....	54
5. Utilisation pratique des anesthésiques halogénés.....	54
Troisième partie : Le conditionnement pharmacologique, ou l'utilisation des AH dans la lutte contre les lésions induites par l'ischémie-reperfusion.....	57
1. Les différents types de conditionnement.....	57
A. Pharmacologique ou ischémique.....	57
B. Pré- et post- conditionnement.....	57
C. Conditionnement à distance ou local.....	58
D. Préconditionnement précoce et tardif.....	58
2. Le conditionnement pharmacologique aux AH.....	59
3. Les mécanismes moléculaires du conditionnement anesthésique.....	60
A. Préconditionnement anesthésique.....	60
a. Canaux potassiques mitochondriaux sensibles à l'ATP.....	60
b. Pore de transition de perméabilité mitochondriale.....	61
c. ERO.....	61
d. Cytokines inflammatoires.....	62
e. Apoptose.....	62
f. Dépolarisation de propagation corticale.....	63
B. Postconditionnement anesthésique.....	63
a. Récepteurs couplés aux protéines G.....	63
b. mK _{ATP}	64
c. Voie RISK.....	64
d. Le pore de transition de perméabilité mitochondriale.....	64
e. ERO.....	65
f. Calcium.....	65
g. NO.....	65
h. Mort cellulaire.....	66
i. Inflammation.....	68
Quatrième partie : Applications cliniques de la cardioprotection et de la neuroprotection à la médecine vétérinaire.....	71
1. Données en médecine humaine.....	71
A. Affections cardiaques et implications cliniques de la cardioprotection induite par les AH en médecine humaine.....	71
a. Insuffisance cardiaque.....	71
b. Chirurgie cardiaque.....	72
c. Effet des AH en chirurgie cardiaque comparé aux anesthésiques injectables.....	72
d. Effet des AH sur les organes autres que le cœur lors d'une chirurgie cardiaque.....	74
e. Recommandations de l'American College of Cardiology.....	75
B. Affections touchant le système nerveux et implications cliniques de la neuroprotection induite par les AH en médecine humaine.....	75
a. Traumatisme crânien.....	75
b. Encéphalopathie hypoxique ischémique.....	76
c. Chirurgie du système nerveux central et périphérique.....	77

d. Effet neuroprotecteur des AH.....	77
2. Données en médecine vétérinaire	79
A. Affections cardiaques et implications cliniques de la cardioprotection induite par les AH en médecine vétérinaire.....	79
a. Insuffisance cardiaque	79
b. Chirurgie cardiaque.....	80
c. Données issues des études menées sur des animaux de laboratoire.....	81
d. Données manquantes dans la littérature	88
e. Application aux animaux de compagnie.....	89
B. Affections touchant le système nerveux et implications cliniques de la neuroprotection induite par les AH en médecine humaine	90
a. Traumatismes crâniens.....	90
b. Neurochirurgies.....	91
c. Données issues des études menées sur des animaux de laboratoire.....	92
d. Données manquantes dans la littérature	97
e. Application aux animaux de compagnie.....	97
Conclusion.....	99
Liste des références bibliographiques.....	101
Annexe 1	141

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme simplifié de la voie PI3K/Akt (Cianciulli et al., 2020).....	16
Figure 2 : Fonctionnement de la phosphorylation oxydative mitochondriale (Vickers, 2007)	19
Figure 3 : Modification des ions et des métabolites au cours de l'ischémie (Murphy et Steenbergen, 2008)	22
Figure 4 : Réactions d'oxydoréduction médiées par la xanthine oxydase	23
Figure 5 : Lien entre peroxy-nitrite et mort cellulaire (Novo et Parola, 2008).....	25
Figure 6 : Adhérence leucocytes–cellules endothéliales et transmigration après une ischémie–reperfusion (Collard et Gelman, 2001)	27
Figure 7 : Résumé des mécanismes clés intervenant dans le phénomène d'ischémie-reperfusion (Murphy et Steenbergen, 2008)	30
Figure 8 : Cinétique d'extension temporelle de l'infarctus du myocarde (Cour et Argaud, 2010) ...	31
Figure 9 : Évolution du centre ischémique (en rouge) et de la pénombre ischémique (en bleu clair) dans l'encéphale au cours du temps (Baron, 1999).....	33
Figure 10 : Formule moléculaire de l'halothane, du desflurane, du sévoflurane et de l'isoflurane .	36
Figure 11 : Relation entre MAC et coefficient de partage huile/gaz de différents anesthésiques volatils	40
Figure 12 : Analogie hydraulique de Mapleson (Odin et Nathan, 2005) ; A = agent anesthésique peu soluble ; B = agent anesthésique très liposoluble	41
Figure 13 : Temps nécessaire pour diminuer de 90% la concentration plasmatique (Bailey, 1997) de l'isoflurane, du desflurane, de l'enflurane et du sévoflurane en fonction de la durée de l'anesthésie	45
Figure 14 : Formule moléculaire du composé A (ether fluorométhyl-2,2-difluoro-1-(trifluorométhyl)vinyle) (National Center for Biotechnology Information, 2022).....	47
Figure 15 : Les différents types de conditionnement (Chiari <i>et al.</i> , 2019).....	59
Figure 16 : Préconditionnement anesthésique et voie PI3K/Akt dans les cardiomyocytes et les neurones (Chen <i>et al.</i> , 2018)	63
Figure 17 : Inhibition de l'ouverture du canal mPTP par la voie PI3K/Akt.....	64
Figure 18 : Les effets anti-apoptotiques du sévoflurane et du desflurane (Lemoine <i>et al.</i> , 2016) ..	67
Figure 19 : Les mécanismes du postconditionnement pharmacologique contre les lésions d'ischémie reperfusion du myocarde (Wu <i>et al.</i> , 2021)	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux mécanismes physiopathologiques de l'ischémie-reperfusion (Coquerel et Tamion, 2011).....	20
Tableau 2 : Comparaison des MAC de différents anesthésiques halogénés chez l'Homme, le chien, le chat et le cheval (Mama <i>et al.</i> , 2015).....	37
Tableau 3 : Influence de différents alpha2-agonistes sur la MAC des AH (Reed et Doherty, 2018)	38
Tableau 4 : Influence du propofol sur la MAC du sévoflurane	38
Tableau 5 : Caractéristiques physicochimiques de quatre anesthésiques halogénés (Patel et Goa, 1995 ; Boulestin, 2004 ; Odin et Nathan, 2005 ; Mama <i>et al.</i> , 2015)	42
Tableau 6 : Caractéristiques macroscopiques de quatre anesthésiques halogénés (Patel et Goa, 1995 ; Boulestin, 2004 ; Odin et Nathan, 2005 ; Mama <i>et al.</i> , 2015)	43
Tableau 7 : Taux de métabolisation des différents anesthésiques halogénés.....	44
Tableau 8 : Dose arythmogène à l'adrénaline chez le chien non prémédiqué ; la dose arythmogène correspond à la dose injectée d'adrénaline à partir de laquelle on observe au moins 4 contractions ventriculaires prématurées en 15 secondes (Pace <i>et al.</i> , 1979)	49

Liste des abréviations

AG : Anesthésie générale

AH : Anesthésique halogéné

AIV : Anesthésie intra-veineuse

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

CIA : Communication inter-atriale

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

CMR : Cardiomyopathie restrictive

HM : Hyperthermie maligne

IR : Ischémie-reperfusion

IV : Intra-veineuse

MAC : Concentration alvéolaire minimale

mK_{ATP} : Canaux mitochondriaux sensibles à l'ATP

mPTP : Pore de transition de perméabilité mitochondriale

NO : Oxyde nitrique

NOS : Oxyde nitrique synthase

PostC : Postconditionnement

PostCA : Postconditionnement anesthésique

PréC : Préconditionnement

PréCA : Préconditionnement anesthésique

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

SDTE : Syndrome dilatation torsion de l'estomac

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

TEAf : Thromboembolie aortique féline

Introduction

Les affections ischémiques représentent une entité à part entière en médecine humaine et vétérinaire compte tenu de leur grande diversité et de leurs impacts sur l'organisme. Ces affections sont susceptibles de toucher tous les tissus et tous les organes d'un individu, et leurs conséquences peuvent être majeures à court et long-terme. Les lésions engendrées sont directement liées aux mécanismes de l'ischémie et de la reperfusion. Ces mécanismes moléculaires sont toujours en cours d'étude et ne sont que partiellement identifiés.

De nombreuses études sont actuellement menées afin trouver des traitements neuroprotecteurs et cardioprotecteurs pour limiter les conséquences d'une ischémie touchant le myocarde ou le cerveau. Différentes stratégies sont explorées, et l'administration de gaz anesthésiques comme les gaz nobles ou les anesthésiques halogénés semble être une voie prometteuse.

Les anesthésiques halogénés ont été découverts dans les années 1960 et sont depuis couramment utilisés en médecine vétérinaire pour leurs propriétés anesthésiques (Nadal, 2014). Leurs capacités à protéger les organes ont été découvertes pour la première fois en 1973 mais les mécanismes d'action ne sont toujours pas clairement élucidés (Bland et Lowenstein, 1976).

L'objectif de ce manuscrit est de déterminer si les anesthésiques halogénés exercent effectivement un rôle cardioprotecteur et neuroprotecteur au cours d'une affection ischémique et si des applications peuvent émerger chez les animaux de compagnie et en particulier le chien et le chat. Ce travail s'attachera à faire une synthèse des données actuelles sur les effets cardioprotecteurs et neuroprotecteurs des anesthésiques halogénés après avoir présenté leur mécanisme d'action et leurs effets sur les mécanismes intervenant lors d'une affection ischémique. Enfin, nous terminerons en étudiant des applications possibles de ces données à la médecine vétérinaire.

Première partie : Revue des affections ischémiques, de leur physiopathologie et de leurs mécanismes moléculaires

Cette première partie a pour but de présenter globalement la physiopathologie de l'ischémie, la reperfusion et les grandes affections qui y sont associées en médecine humaine et vétérinaire. Dans un second temps, seront ensuite détaillés les mécanismes d'action de l'ischémie et de la reperfusion à l'échelle moléculaire et l'impact délétère pour les tissus concernés.

1. Épidémiologie des affections impliquant une ischémie et une reperfusion

L'**ischémie** est définie comme une diminution ou un arrêt de la circulation artérielle dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'un tissu (Larousse, 2022). Elle est responsable de lésions cellulaires irréversibles dès les premières minutes (Ludatscher *et al.*, 1984) et peut être responsable d'une perte fonctionnelle, voire d'entraîner la mort de tout le tissu concerné en quelques heures. Une étude menée chez le chien après un traumatisme aigu de la moelle épinière indique que le temps d'ischémie critique était de 3h (aucune récupération fonctionnelle après ce délai n'a été constatée) (Bitar Alatorre *et al.*, 2007).

La **reperfusion** correspond à la restauration du flux sanguin vers une zone ou une partie ayant subi une ischémie. Bien que la reperfusion soit incontournable et permette de limiter les lésions induites par l'ischémie, elle peut être à l'origine d'autres lésions dites « de reperfusion », ou « nécrose de reperfusion ». Ces lésions cellulaires ont été décrites dès 1960 par Jennings *et al.* (Jennings *et al.*, 1960).

Ce phénomène d'ischémie-reperfusion (IR) survient dans de nombreuses situations et a une place importante dans la médecine humaine et vétérinaire. En médecine humaine, l'ischémie est au centre de nombreuses publications car elle est impliquée dans les **accidents vasculaires cérébraux** et les **infarctus ischémiques du myocarde**. Ces deux affections (World Health Organization, 2021) constituent la première cause de mortalité et de morbidité humaine en France avec chaque année environ 80 000 infarctus du myocarde (Inserm, 2017a) et environ 140 000 accidents vasculaires cérébraux (Inserm, 2017b).

Les **infarctus du myocarde** sont très peu décrits en médecine vétérinaire car associés à un taux de mortalité très élevé, et ne sont généralement confirmés qu'à l'autopsie. En effet, ils surviennent principalement chez les animaux présentant une affection sous-jacente (cardiopathie, endocardite, trouble de la coagulation, tumeur, parasite vasculaire, hyperadrénocorticisme, insuffisance rénale, diabète sucré, hypothyroïdie), ou lors de coup de chaleur, défaillance respiratoire, hémorragie ou électrocution. Si le cœur repart, la reperfusion permet de limiter les

dégâts tissulaires mais les lésions sont en général très étendues, conduisant à une mort précoce de l'animal.

Les **accidents vasculaires cérébraux** sont décrits en médecine vétérinaire, bien que peu courants. Ils se manifestent par des signes nerveux variés, et peuvent évoluer vers une récupération clinique complète ou au contraire avoir des conséquences débilantes pour la vie de l'animal. Les AVC se produisent principalement chez des animaux ayant déjà des affections sous-jacentes comme une cardiopathie, de l'hypertension, un syndrome de Cushing, du diabète ou encore un trouble de la coagulation. Ils vont donc surtout toucher les races à risque de ces affections, comme les Cavaliers King Charles qui sont très sujets à la Maladie valvulaire dégénérative mitrale.

Bien que ces deux affections soient très peu décrites en médecine vétérinaire en comparaison à la médecine humaine, un phénomène ischémique peut survenir dans de nombreuses situations fréquentes chez les animaux de compagnie et ayant un impact clinique fort. Il s'agit en particulier de la thrombo-embolie aortique féline (TEAf) et de l'ischémie spinale associée à une hernie discale (HD) chez le chien par exemple.

La **TEAf** est décrite depuis 1930 (Collet, 1930) et se caractérise par la présence d'un thrombus dans une artère principale. Ce thrombus se loge dans 90% des cas au niveau de la trifurcation aortique, mais d'autres localisations sont possibles comme les artères brachiales. Cliniquement, elle se manifeste le plus souvent par une paralysie postérieure bilatérale aiguë (paralysie d'un membre antérieur lorsque le thrombus se loge dans une artère brachiale) associée à des signes cliniques caractéristiques : douleur aiguë, membres froids, coussinets pâles à cyanosés, absence de pouls fémoral et métatarsien, et parfois tachypnée et hypothermie (Smith *et al.*, 2003). Les TEAf surviennent principalement chez les chats présentant une maladie cardiaque, et en particulier une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) (Rodriguez et Harpster, 2002). En effet, lors de CMH, une stase veineuse survient dans l'atrium gauche et est associée à un état d'hypercoagulabilité permettant la formation de thrombus (Schober et Maerz, 2006). D'autres affections cardiaques (cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie hypertrophique obstructive) ou non (hyperthyroïdie, néoplasie) ont également été rapportées comme étant associées à certains cas de TEAf (Smith *et al.*, 2003). Les TEAf surviennent majoritairement chez les chats adultes, et certaines races pures semblent plus représentées comme les Abyssin, les Ragdoll et les Birman (Smith *et al.*, 2003). Les troubles cardiovasculaires concernent particulièrement les animaux vieillissants (Hoskins et McCurnin, 1997 ; Epstein *et al.*, 2005). Aucune prédisposition sexuelle n'est rapportée. Le thrombus est responsable d'une ischémie dans tous les territoires normalement desservis par l'artère concernée, pouvant entraîner des dégâts importants sur les membres à cause de l'arrêt d'apport en oxygène. Après stabilisation de l'animal, le traitement a pour but de lever l'obstruction afin de rétablir le flux sanguin.

Une ischémie spinale peut survenir chez le chien lors d'une **hernie discale** intervertébrale aiguë (principale cause), lors d'une embolie fibro-cartilagineuse ou lors d'un traumatisme à l'origine d'un hématome. Certaines races de chiens sont plus à risque de développer une hernie discale et en particulier les races chondrodystrophiques comme les Teckels, Bouledogues Français, Bouledogue Anglais, Basset Hound, Welsh Corgi ou les Pékinois chez qui le disque intervertébral dégénère très tôt dans la vie de l'animal (Goggin *et al.*, 1970 ; Priester, 1976). Chez le chat, on observe les mêmes affections mais les plus fréquentes sont les traumatismes et les événements thromboemboliques qui sont beaucoup plus communs que les hernies discales et les embolies fibrocartilagineuses (Olby, 2010). Aucune race de chat ne semble prédisposée (Munana *et al.*,

2001). Ces événements aigus entraînent une compression continue localement à l'origine d'un arrêt de l'apport sanguin, entraînant des lésions cellulaires conduisant à la mort cellulaire. Encore une fois, le but du traitement est de lever la compression le plus vite possible.

Des situations variées faisant intervenir un processus ischémique sont rapportées dans la bibliographie. Certains exemples sont listés ci-après.

- Un excès de serrage d'un bandage de Robert Jones peut entraîner un collapsus des vaisseaux par excès de pression, à l'origine d'une ischémie locale entraînant la mort cellulaire (Pien, 2021).
- La rhabdomyolyse d'effort chez le cheval est caractérisée par une nécrose ischémique des fibres musculaires à cause d'une baisse d'apport en oxygène et en nutriments dans les cellules (Dwyer *et al.*, 1985).
- Une ischémie musculaire post-anesthésique peut être rencontrée chez le cheval qui maintient un décubitus latéral trop longtemps, entraînant un collapsus des vaisseaux écrasés par le poids de l'animal (d'IETEREN *et al.*, 1983).
- Un syndrome dilatation torsion de l'estomac (SDTE) chez le chien entraîne une ischémie gastrique responsable d'une nécrose de la muqueuse gastrique puis de la musculature et de la séreuse par réduction voire arrêt de la perfusion sanguine lors de torsion (Pujol et Poncet, 2010).

De plus, si un phénomène ischémique peut se manifester spontanément dans l'organisme, il peut également survenir au cours d'une **chirurgie** et toucher n'importe quel organe. En effet, toute intervention chirurgicale nécessitant un clampage artériel induit une situation d'ischémie, qui est ensuite suivie d'une reperfusion au moment du déclampage. Le chirurgien tissulaire est donc confronté quotidiennement au phénomène d'ischémie-reperfusion. Concernant le muscle cardiaque, un phénomène ischémique est impliqué lors de **cardiopathies** et **d'insuffisance cardiaque** par exemple. Concernant le système nerveux central, les **traumatismes crâniens** et les neurochirurgies impliquent également une ischémie-reperfusion. Ces affections seront détaillées dans la dernière partie de ce manuscrit.

Il est intéressant de noter que les animaux de sexe féminin présentent une meilleure résistance aux lésions d'IR que les mâles en raison du rôle protecteur que jouent les oestrogènes vis-à-vis de l'ischémie. Cela a été mis en évidence chez le chien (Lee *et al.*, 2000), le rat (Brown *et al.*, 2005), la souris (Gabel *et al.*, 2005) et le lapin (Booth *et al.*, 2005).

L'importance clinique de ces affections impliquant une ischémie et une reperfusion découle des lésions tissulaires induites par la privation d'oxygène et de nutriments lors de l'arrêt de la circulation sanguine. Les cellules subissent des modifications moléculaires pouvant entraîner des dégâts réversibles ou non, pouvant aller jusqu'à la mort de la cellule.

2. Rappel des mécanismes de mort cellulaire

L'ischémie et la reperfusion peuvent conduire à des lésions tissulaires irréversibles en induisant la mort cellulaire par apoptose, nécrose et autophagie.

A. Apoptose

L'apoptose, également appelée « mort cellulaire programmée », est le processus par lequel les cellules déclenchent leur propre destruction via des voies physiologiques. Ce processus est indispensable à la survie de l'organisme en permettant son renouvellement cellulaire continu.

En condition apoptotique, la cellule exprime des molécules particulières sur sa membrane afin de déclencher sa phagocytose par les globules blancs. L'apoptose à l'échelle moléculaire, décrite à l'origine par Kerr *et al.* (Kerr *et al.*, 1972), se caractérise par une condensation et une fragmentation de la chromatine, un rétrécissement cellulaire et un bourgeonnement de la membrane plasmique avec libération de corps apoptotiques contenant les composants cellulaires qui sont phagocytés. Ainsi, l'apoptose ne déclenche pas de réponse inflammatoire car il n'y a pas de libération de composants intracellulaires, causant aux tissus environnants un minimum de dommages.

De plus, de nombreuses voies et facteurs interviennent dans le processus apoptotique, et en particulier la **voie PI3K/Akt**. Cette voie (figure 1) est activée par des signaux variés tels que les facteurs de croissance (GF), les lipopolysaccharides (LPS) et l'insuline (INS). Ces facteurs permettent la synthèse de molécules intermédiaires (IRS) qui vont activer les sous-unités p110 et p85 permettant de recruter la PI3K. PI3K va à son tour activer la sérine / thréonine kinase (Akt) qui va migrer vers le cytoplasme et le noyau où elle module de nombreuses protéines en aval. Les cibles protéiques de la voie PI3K/Akt sont impliquées dans plusieurs activités biologiques cellulaires tels que la synthèse des protéines, la prolifération cellulaire, la motilité cellulaire, le métabolisme, la croissance, mais aussi la survie et l'apoptose. L'activation de cette voie favorise la survie cellulaire, tandis que son inhibition aura un effet pro-apoptotique (Tsuruta *et al.*, 2002).

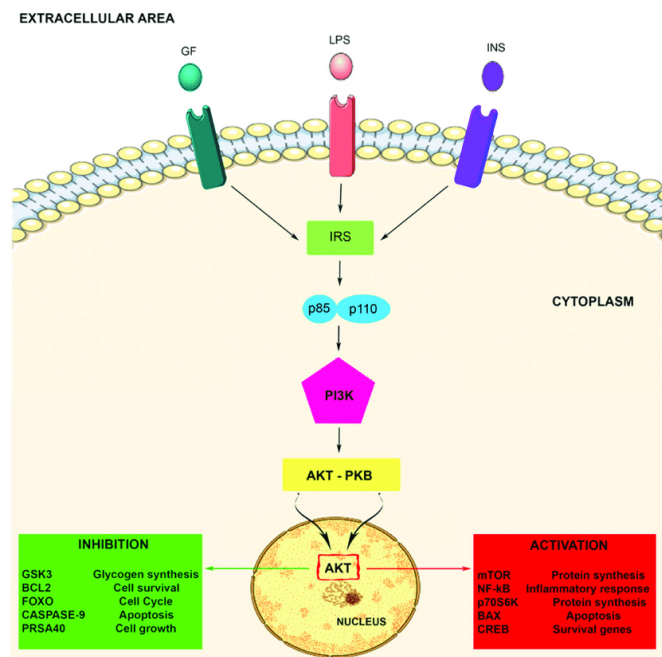


Figure 1 : Mécanisme simplifié de la voie PI3K/Akt (Cianciulli *et al.*, 2020)

L'apoptose a montré être impliquée dans les lésions d'ischémie-reperfusion dans de nombreuses études (Anversa *et al.*, 1998 ; Lee *et al.*, 2003 ; Crow *et al.*, 2004). Elle serait en particulier déclenchée par l'ischémie, mais la reperfusion accélérerait le processus (Zhao et Vinten-Johansen, 2002 ; Broughton *et al.*, 2009). L'importance de l'apoptose est dépendante de la durée de la reperfusion.

Il a été également démontré que la suppression des protéines pro-apoptotiques (Bax (Hochhauser *et al.*, 2003), Fas (Lee *et al.*, 2003), Tnf, Tnfrsf10b et Tp53 (Bedirli *et al.*, 2012)) ou l'augmentation de l'expression des protéines anti-apoptotiques (Bcl-2, Bcl2l2 et Prok2) (Chen *et al.*, 2001 ; Imahashi *et al.*, 2004 ; Bedirli *et al.*, 2012)) réduisent la mort cellulaire induite par l'ischémie-reperfusion.

En condition d'IR, le phénomène apoptotique est initié par la libération du cytochrome c et de la protéine AIF (*apoptosis inducing factor*) dans le cytosol au cours de la reperfusion principalement. Il est ensuite médié par des caspases (comme la calpaïne, libérée au cours de la reperfusion) qui clivent l'ADN et d'autres composants cellulaires et produisent les corps apoptotiques (Poon *et al.*, 2014). L'implication des **caspases** dans les lésions d'IR a été démontrée par plusieurs études qui ont rapporté que l'ajout d'inhibiteurs de caspases réduit la taille de l'infarctus (Yaoita *et al.*, 1998 ; Mocanu *et al.*, 2000 ; Stephanou *et al.*, 2001), suggérant un rôle important des caspases dans les lésions d'ischémie-reperfusion.

B. Nécrose

La mort cellulaire nécrotique ou « mort cellulaire incontrôlée » est déclenchée lors d'agression grave comme l'hypoxie. Elle est caractérisée par un gonflement cellulaire conduisant à une rupture irréversible de la membrane plasmique avec libération de composants cytosoliques. Cela entraîne une réponse inflammatoire et des dommages tissulaires importants (Polla *et al.*, 1998).

Le processus principal de la nécrose est la rupture de la membrane plasmique. Cette rupture peut être due à la combinaison d'une activation de protéase (calpaïne) avec une perte d'ATP (Lust *et al.*, 1975), une dérégulation ionique et un gonflement cellulaire. Soit autant de processus retrouvés au cours de l'ischémie (*cf.* I.3.B.).

Des études ont démontré que contrairement aux anciennes croyances, la nécrose est régulée et que certaines interventions peuvent la réduire (Zong et Thompson, 2006 ; Golstein et Kroemer, 2007).

C. Autophagie

L'autophagie est un mécanisme physiologique utilisé pour éliminer les organites endommagés, tels que les mitochondries ou le réticulum endoplasmique. Au cours de ce processus, les composants cellulaires sont séquestrés dans des lysosomes pour leur dégradation (Klionsky et Emr, 2000). Cependant, une autophagie étendue peut entraîner la mort cellulaire.

Le rôle de l'autophagie dans la mort cellulaire au cours de l'ischémie-reperfusion est encore quelque peu obscur. Néanmoins, il a été démontré qu'une augmentation du calcium, comme cela se produit au cours de l'ischémie (*cf.* I.3.B.), augmente l'autophagie (Høyer-Hansen *et al.*, 2007).

D. Mort cellulaire et ischémie

Bien que les trois voies de mort cellulaire aient été impliquées dans les lésions d'IR, la distinction entre les types de mort n'est pas importante car des données récentes suggèrent que les trois formes de mort cellulaire peuvent être régulées et sont **interdépendantes** (Nikoletopoulou *et al.*, 2013). En effet, les trois voies possèdent de nombreux facteurs en commun comme les **caspases**, justifiant une superposition et des croisements entre ces mécanismes. Par exemple, il a été rapporté que l'activation de la calpaïne, une protéase activée par le calcium, clivait Atg5, une protéine impliquée dans l'autophagie. Atg5 clivée se déplace vers les mitochondries où il est rapporté qu'elle se lie au facteur anti-apoptotique Bcl-2 et stimule ainsi l'apoptose (Hamacher-Brady *et al.*, 2006 ; Takagi *et al.*, 2007). Prises ensemble, ces données suggèrent qu'une augmentation du calcium activera l'autophagie et en même temps convertira une partie de la machinerie de l'autophagie en apoptose. De plus, le pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP), élément phare du mécanisme de l'ischémie-reperfusion (*cf.* I.3.C.), constitue une voie commune entre nécrose et apoptose (J.-S. Kim *et al.*, 2003). La bascule vers une voie ou l'autre dépend de la quantité d'ATP présente dans la cellule, l'apoptose nécessitant la présence d'ATP contrairement à la nécrose.

Quantitativement, la **nécrose** est le mécanisme majoritaire de mort des cardiomyocytes au cours de l'ischémie (Clavien *et al.*, 2001 ; Gujral *et al.*, 2001), conséquence directe d'une privation en oxygène. Néanmoins, un pourcentage important de cardiomyocytes disparaît secondairement à des phénomènes d'apoptose (Anversa *et al.*, 1998) et d'autophagie.

Certaines études ont déterminé une temporalité : pendant ou peu après l'hypoxie survient la mort cellulaire primaire (nécrose), puis la mort cellulaire secondaire par apoptose survient 8 à 72 heures après l'hypoxie (Beilharz *et al.*, 1995) ainsi que la mort par autophagie (Xu et Zhang, 2011). La survenue d'une mort cellulaire est expliquée par les modifications à l'échelle moléculaire touchant la cellule dans un contexte d'ischémie ou de reperfusion tissulaire.

3. Mécanismes moléculaires de l'ischémie-reperfusion

A. Rappels : la phosphorylation oxydative

La cellule est le lieu de synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), unité énergétique du métabolisme, produite par la phosphorylation oxydative. En biologie moléculaire, la phosphorylation oxydative est définie comme le processus permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP grâce à l'énergie libérée par l'oxydation de donneurs d'électrons dans la chaîne respiratoire. Ce processus est commun à tous les organismes aérobies. La phosphorylation oxydative se déroule dans la **mitochondrie** et met en jeu : le cycle de Krebs, la chaîne respiratoire mitochondriale et l'ATP synthase (figure 2).

Le **cycle de Krebs** est une voie métabolique dont la fonction est d'oxyder les groupes acétyl issus notamment de la dégradation des glucides, protéines et acides gras pour en produire des métabolites comme le succinate, une molécule d'ATP ou de GTP, des coenzymes comme le NADH et le FADH et des électrons. Ces électrons sont ensuite utilisés par la chaîne respiratoire pour former d'autres molécules d'ATP.

En effet, la **chaîne respiratoire** est une chaîne de transport d'électrons (Meister, 1956). Elle est constituée de quatre complexes (notés de I à IV) situés dans les crêtes mitochondriales de la membrane mitochondriale interne. Ces complexes sont composés d'enzymes et de transporteurs d'électrons (cytochrome c, quinones, flavoprotéines). Ils transfèrent des électrons depuis des donneurs d'électrons (réducteurs) vers des accepteurs d'électrons (oxydants) au cours de réactions d'oxydoréduction successives. Ces réactions sont possibles grâce au NADH et au succinate produits par le cycle de Krebs, et grâce à l'oxygène. Ces réactions libèrent de l'énergie, et cette énergie est utilisée pour transférer des protons dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Ce transfert de protons génère un gradient ($\Delta\Psi_m$) de concentration de protons à travers la membrane. Ce gradient fournit une énergie utilisée par l'ATP synthase qui va former de l'ATP à partir d'ADP via un rotor moléculaire (F0/F1-ATP-synthase).

Cette phosphorylation oxydative fonctionne donc comme un cycle permanent de couplage entre des réactions d'oxydoréduction et la synthèse d'ATP **indissociable de la présence d'oxygène** dans les cellules.

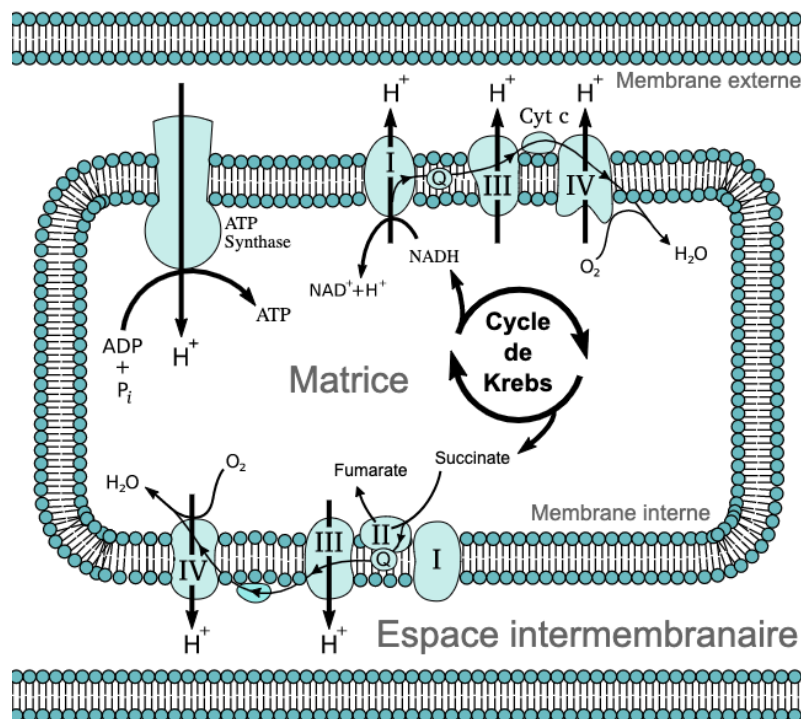


Figure 2 : Fonctionnement de la phosphorylation oxydative mitochondriale (Vickers, 2007)

B. Mécanismes moléculaires de l'ischémie

L'ischémie est définie comme une cessation des apports en oxygène (O_2) à un organe ou à un tissu. Or comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, le métabolisme énergétique de la cellule repose sur la présence d'oxygène car la production d'ATP est indissociable de la phosphorylation oxydative.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le processus de l'ischémie (tableau 1), et en particulier la surcharge calcique et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les effets cellulaires sont multiples et seront détaillés dans les paragraphes suivants.

Tableau 1 : Principaux mécanismes physiopathologiques de l'ischémie-reperfusion (Coquerel et Tamion, 2011)

mPTP = Pore de transition de perméabilité mitochondriale ; ERO = Espèces réactives de l'oxygène

Production excessive d'ERO
Altération du métabolisme du NO
Effets délétères du NO produit
Production accrue de peroxynitrite
Modifications ioniques
Concentration intracellulaire de Ca augmentée
Concentration intracellulaire de Na augmenté
Altération du pH intracellulaire
Dysfonction mitochondriale avec altération du pore mitochondriale : mPTP
Apoptose
Dysfonction endothéliale
Expression de nombreuses molécules d'adhésion
Agrégation plaquettaire
Activation du processus inflammatoire
Activation du complément
Expression des <i>toll-like receptor</i>
Accumulation de neutrophiles

a. Modifications ioniques : surcharge calcique et sodique

La surcharge intracellulaire en calcium a rapidement été identifiée comme un point central du mécanisme de l'ischémie. De nombreuses études ont montré qu'une **augmentation du calcium intracellulaire précède une lésion irréversible**, et que les mécanismes qui bloquent l'augmentation du calcium atténuent ou retardent l'apparition d'une lésion irréversible (Steenbergen *et al.*, 1987 ; Miyamae *et al.*, 1996 ; Namekata *et al.*, 2006) en condition d'ischémie.

Pour rappel, les ions calcium (Ca^{2+}) entrent passivement dans les cellules grâce au canal type L voltage-dépendant situé sur la membrane plasmique en suivant son gradient. L'homéostasie calcique repose essentiellement sur quatre pompes (Chernorudskiy et Zito, 2017) :

- Sur la membrane plasmique :
 - La pompe $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, ou NXC, qui permet l'entrée de trois ions Na^+ en échange de la sortie d'un ion Ca^{2+}
 - La pompe Ca^{2+} -ATP_{ase} qui permet l'entrée de deux ions H^+ en échange de la sortie d'un ion Ca^{2+} grâce à l'utilisation d'une molécule d'ATP.
- A la surface du réticulum sarcoplasmique (RS) : la pompe SERCA, également ATP-dépendante, qui internalise des ions Ca^{2+} dans le RS. Il s'agit probablement du mécanisme le plus important.

- Sur la membrane interne mitochondriale : la pompe F1/F0-ATPase qui permet l'entrée d'ions Ca^{2+} dans la mitochondrie.

Ces quatre pompes permettent de maintenir une concentration cytoplasmique faible en ions calcium.

Dès 1975, des études ont montré que la production d'ATP tombe à des niveaux très bas dans les 15 à 20 premières minutes d'ischémie dans un cortex cérébral de gerbille (Lust *et al.*, 1975). Cette chute précoce d'ATP s'explique car en l'absence d'oxygène, la chaîne respiratoire est à l'arrêt et la mitochondrie n'assure plus la phosphorylation oxydative (*cf.* I.3.A.). Le métabolisme cellulaire se tourne alors vers la **glycolyse anaérobie** (Das *et al.*, 1987). Cette voie permet de produire de l'ATP, mais en trop faible quantité pour satisfaire les besoins énergétiques de la cellule. Le déficit en ATP inhibe les transporteurs actifs ATP-dépendants comme le canal $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}_{\text{ase}}$. Cela entraîne une augmentation de la concentration cytoplasmique en ions sodium et une baisse de la concentration cytoplasmique en potassium. Le métabolisme anaérobie synthétise également du lactate (qui s'accumule dans la cellule), et entraîne une surcharge intracellulaire en protons. Ces perturbations ioniques sont à l'origine d'une acidose intracellulaire qui va activer des pompes à protons comme la pompe Na^+/H^+ (NXH) (Kalogeris *et al.*, 2012) ; la sortie de protons est alors couplée à une surcharge sodique intracellulaire.

Cette surcharge sodique associée à la dépolarisation de la membrane plasmique permet l'activation en mode inverse des pompes $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NXC) afin de rééquilibrer les taux de sodium (Imahashi *et al.*, 2005). C'est cette inversion associée à l'action des canaux type L qui entraîne une surcharge calcique intracellulaire en accélérant l'entrée d'ions calcium. Cette surcharge calcique est décuplée par le fait que l'entrée du calcium dans le réticulum endoplasmique est inhibée car dépendante de la pompe SERCA, elle-même ATP-dépendante.

L'intervention des pompes NXC et NXH a été établie par l'équipe de Mozaffari qui a démontré que leur inhibition a un effet protecteur sur les lésions d'IR myocardiques (Mozaffari *et al.*, 2013).

Le calcium cytoplasmique peut ensuite entrer dans la mitochondrie via le transporteur F1/F0-ATPase et activer le mPTP (Hausenloy et Yellon, 2016). Néanmoins, l'acidose cellulaire présente en condition d'ischémie inhibe l'ouverture de ce pore, qui ne s'ouvrira donc qu'à la reperfusion quand le pH sera rétabli (figure 3).

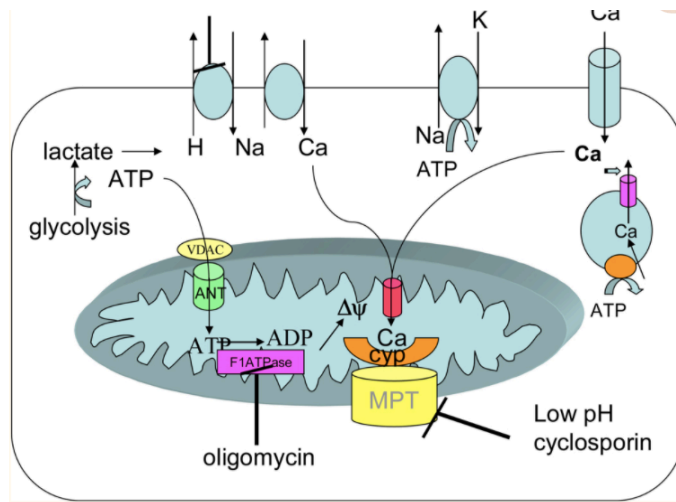


Figure 3 : Modification des ions et des métabolites au cours de l'ischémie (Murphy et Steenbergen, 2008)

La surcharge intracellulaire calcique entraîne une **entrée massive de calcium dans les mitochondries**, générant des dommages mitochondriaux irréversibles évoluant vers la mort cellulaire.

La surcharge calcique active certaines enzymes de dégradation comme la protéine kinase C (PKC) et la phospholipase A (PLA) qui détruisent le cytosquelette. La réaction produit des substances toxiques (acides gras libres, ERO, leucotriènes, prostaglandines...) qui entraînent un dysfonctionnement mitochondrial, augmentent la perméabilité membranaire et favorisent une apoptose des cellules (Siesjö et Bengtsson, 1989).

Si l'ischémie se poursuit, l'accumulation des protons et de lactate agit pour inhiber la glycolyse, aboutissant à une dépression du métabolisme anaérobie. Cela est responsable de l'arrêt total des pompes ATP-dépendantes et des troubles ioniques non compensés, conduisant vers des lésions cellulaires irréversibles (Coquerel et Tamion, 2011).

b. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la défense endogène antioxydante de l'organisme. Les ERO les plus souvent impliquées en pathologie humaine sont l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}).

Dès l'ischémie, un stress oxydant est présent et des ERO sont produits (Delay *et al.*, 2017), en majorité par les mitochondries (Hoek *et al.*, 1998). En effet, la surcharge calcique et le déficit énergétique en ATP activent la xanthine oxydase (XO) à partir des stocks intracellulaires de xanthine déshydrogénase. Comme schématisé figure 4, cette oxydoréductase catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine, puis de xanthine en acide urique, ces deux réactions étant couplées à la production d'ERO (Kalogeris *et al.*, 2012).

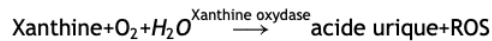


Figure 4 : Réactions d'oxydoréduction médiées par la xanthine oxydase

Cette production d'espèces réactives de l'oxygène est en faible quantité pendant l'ischémie, mais conduit néanmoins à la mise en place de réponses adaptatives à l'hypoxie responsables de l'aggravation des lésions endothéliales (Chan, 1996). Il est important de noter que la formation d'ERO est proportionnelle à la durée de l'ischémie (Delay *et al.*, 2017) car dépendante du fait que le fonctionnement des complexes de la chaîne respiratoire est réduit en l'absence d'oxygène (Thaveau *et al.*, 2007 ; Charles *et al.*, 2011).

Ces perturbations ioniques et électrolytiques provoquent une désorganisation cellulaire et entraînent une mort cellulaire ischémique. Néanmoins, les lésions cellulaires peuvent continuer de progresser au cours de la reperfusion, phénomène impliquant de nombreux autres acteurs moléculaires.

C. La reperfusion

La reperfusion consiste en la restauration du débit sanguin qui se caractérise donc par un afflux d'O₂ et de glucose notamment dans les tissus. La restauration rapide du flux sanguin élimine les ions hydrogène qui se sont accumulés dans l'espace extracellulaire pendant l'ischémie et fournit également l'oxygène et les substrats nécessaires à la génération d'ATP aérobie. La reperfusion précoce est le meilleur moyen de limiter les dégâts tissulaires. Cependant, comme indiqué pour la première fois par Jennings et son équipe il y a plus de 60 ans (Jennings *et al.*, 1960), la reperfusion n'est pas sans danger. Cette étude a mis en évidence que la reperfusion accélérât le développement de la nécrose myocardique. Cela a conduit au concept de « lésion de reperfusion » ou au « paradoxe de l'oxygène » (Jolly *et al.*, 1984) signifiant que la reperfusion n'est pas entièrement bénéfique car elle est à l'origine d'événements pathologiques spécifiques.

Plusieurs facteurs interviennent au cours de la reperfusion : une explosion de la synthèse d'ERO, la production d'oxyde nitrique, l'activation du système du complément, des neutrophiles et des plaquettes, ainsi que l'ouverture du mPTP.

a. ERO et surcharge calcique

De nombreuses études ont mis en évidence une **production d'ERO très intense** dès les premières minutes de reperfusion (Arroyo *et al.*, 1987 ; Garlick *et al.*, 1987 ; Zweier *et al.*, 1987 ; Bolli *et al.*, 1988 ; Zweier, 1988).

L'afflux d'oxygène majore le stress oxydant qui va dépasser les capacités anti-oxydantes des systèmes cellulaires déjà lésés par l'ischémie. La cause de cette majoration du stress oxydant est un échappement d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale lésée pendant l'ischémie pour former des ERO (Rouslin, 1983 ; Lesnefsky *et al.*, 1997 ; Lesnefsky *et al.*, 2001). Au bout d'un certain temps, les pompes ioniques sont réactivées car la synthèse d'ATP reprend

normalement du fait de l'apport d'oxygène. Cela corrige l'acidose mais la surcharge calcique et sodique reste très importante. En effet, si au cours de l'ischémie la concentration calcique mitochondriale augmente de 50 %, elle augmente quatre à cinq fois plus lors de la reperfusion (Wilson *et al.*, 1984). L'excès de calcium conduit à l'activation de diverses enzymes (protéases, lipases, NO synthétase, déshydrogénases...) responsables d'une production accrue d'ERO (Coquerel et Tamion, 2011).

Ce taux calcique mitochondrial est maintenu au-delà de la correction de la concentration cytoplasmique. Cette perturbation de la distribution calcique corrélée à la forte production d'ERO est un élément majeur des dommages cellulaires en stimulant l'ouverture du mPTP (Orrenius *et al.*, 2003).

Cette production massive d'ERO a des effets délétères pour le fonctionnement cellulaire et entraîne des lésions des membranes cellulaires, une stimulation indirecte de l'inflammation par recrutement de leucocytes (activation, adhérence leucocyte-cellule endothéliale), la stimulation de production de cytokines, une peroxydation des acides gras (AG) polyinsaturés de la membrane cellulaire, une carboxylation des protéines et dommages au niveau de l'ADN (Delay *et al.*, 2017). Ces modifications conduisent à des lésions cellulaires très avancées débouchant vers la mort cellulaire.

b. Production d'oxyde nitrique (NO)

La NO synthase (NOS) est une oxydoréductase qui permet la formation de monoxyde d'azote ou oxyde nitrique ($^{\circ}\text{N}=\text{O}$). On la trouve dans diverses cellules de l'organisme comme les cellules endothéliales, myocardiques, musculaires lisses, les plaquettes, lymphocytes et les cellules du système nerveux central et périphérique. Il existe dans l'organisme trois isoformes de cette oxydoréductase (Förstermann et Sessa, 2012) :

- La forme neuronale (nNOS) dont l'expression est dépendante du calcium mais indépendante de toute stimulation. Le NO qu'elle produit possède un rôle neuromodulateur (intervient dans la plasticité synaptique).
- La forme inductible (iNOS) dont l'activité est induite par des cytokines et des endotoxines. Cette iNOS est présente dans les macrophages et est impliquée dans les mécanismes d'apoptose en situation physiologique. Lors d'inflammation pathologique, la forte production de cytokines active l'expression de iNOS qui va produire de grosses quantités de NO. Cette NO possède des effets cytotoxiques importants.
- La forme endothéliale (eNOS) est liée aux membranes cellulaires et son expression est dépendante du calcium. La NO produite possède un effet vasodilatateur.

Lors de la reperfusion après un phénomène ischémique, le phénomène inflammatoire induit une **surexpression de la iNOS et une production accrue de NO**. Cela génère des quantités massives de **peroxynitrite** (ONOO^-) par réaction entre le NO et l'ion superoxyde O_2^- produit par le stress oxydatif (Schulz *et al.*, 2004). En conditions physiologiques, le peroxynitrite est produit en quantités modérées et son action est contrôlée par les défenses antioxydantes de l'organisme (Saraiva et Hare, 2006). Mais dans les conditions pathologiques mentionnées ci-dessus, la production de peroxynitrite dépasse les défenses de l'organisme et son **action cytotoxique** conduit à la mort cellulaire par apoptose et nécrose (figure 5).

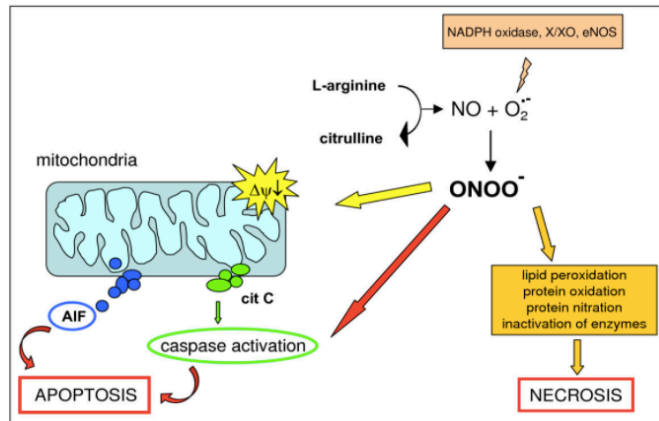


Figure 5 : Lien entre peroxynitrite et mort cellulaire (Novo et Parola, 2008)

Les mécanismes de ces altérations sont très nombreux et comprennent l'oxydation directe ainsi que des réactions de nitration radicalaire. Cela débouche sur la dégradation de la structure des membranes cellulaires par la peroxydation des lipides, l'altération des fonctions mitochondriales et l'altération irréversible des acides nucléiques (Pacher *et al.*, 2007).

Enfin, le rôle du stress oxydatif a été démontré sur l'activité des NOS (Dumitrescu *et al.*, 2007). Les différentes isoformes de NOS agissent en convertissant la L-arginine en L-citrulline et NO et nécessitent pour cela la présence de substrats (NADPH et oxygène) ainsi que la présence de leur cofacteur : la tétrahydrobioptérine (BH₄). Lors du stress oxydatif, il a été démontré une altération de ce cofacteur BH₄. Dans ces conditions, la eNOS induit la formation non plus de NO mais de peroxynitrite, créant un véritable cercle vicieux dans la production d'ERO. Ainsi, les NOS constituent un élément clé dans le mécanisme de la reperfusion.

c. Phénomène immunitaire

Hill et Ward furent les premiers à décrire l'**activation du complément** suivant une ischémie-reperfusion myocardique (Hill et Ward, 1971).

Des études menées sur des lapins déficients génétiquement en protéines du complément montrent une nette réduction de la taille de l'infarctus consécutif à des manœuvres d'ischémie-reperfusion (Yasojima *et al.*, 1998). En effet, l'IR entraîne l'activation du complément et la formation de plusieurs médiateurs pro-inflammatoires qui modifient l'homéostasie vasculaire en initiant une réponse inflammatoire. Les anaphylatoxines C3a et C5a (le plus puissant) et les composants du complément iC3b et C5b-9 sont particulièrement importants.

Il a été démontré que le C5a exerce de nombreux effets pro-inflammatoires tels qu'un effet chimiotactique sur les neutrophiles par production du CINC (*cytokine-induced neutrophil chemoattractant*) (Shin *et al.*, 1968 ; Collard *et al.*, 1999) qui déversent par la suite des protéases et des ERO, la libération par les cellules phagocytaires d'enzymes granulaires (Goldstein et Weissmann, 1974), la production de diverses cytokines, la production du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFalpha), d'IL-1 et IL-6, la production dans les neutrophiles d'ERO (anion superoxyde) (Sacks *et al.*, 1978), la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire

(Schumacher *et al.*, 1991). Il a été démontré que C5b-9 a une contribution majeure aux lésions tissulaires médiées par le complément après ischémie-reperfusion (Ito *et al.*, 1996 ; Zhou *et al.*, 2000), et provoque la relaxation des artères coronaires (Stahl *et al.*, 1995).

Les données expérimentales ont révélé très tôt que les produits du complément de la voie classique étaient associés à des lésions cardiaques ischémiques aiguës chez le rat (Tuboly *et al.*, 2016), la souris (Kusakabe *et al.*, 2020), le lapin (Rossen *et al.*, 1985) et chez l'Homme (Pinckard *et al.*, 1975).

Au sein de l'endothélium, l'ischémie favorise l'expression de certains produits géniques pro-inflammatoires (la P-sélectine impliquée dans l'adhésion des leucocytes (Lefer *et al.*, 1994), des cytokines) et des agents bioactifs (*par exemple* : endothéline, thromboxane A2), tout en réprimant les autres produits de gènes dits « de protection » (*par exemple* : NOS constitutive, thrombomoduline) et des agents bioactifs (*par exemple* : la prostacycline, l'oxyde nitrique). Ainsi, l'ischémie induit un état pro-inflammatoire qui augmente la vulnérabilité des tissus à d'autres lésions lors de la reperfusion.

d. Phénomène inflammatoire

L'inflammation joue un rôle clé dans la pathogenèse des lésions d'ischémie-reperfusion, notamment via la production de cytokines pro-inflammatoires, l'activation des leucocytes, l'adhésion leucocyte/cellule endothéliale et la transmigration des neutrophiles.

Des **cytokines pro-inflammatoires** comme TNF- α et IL-1 sont produites au cours de la reperfusion. Ces cytokines induisent la phosphorylation et l'activation du facteur nucléaire κ B (NF- κ B), lui-même responsable de l'activation d'autres facteurs inflammatoires comme des cytokines, des chimiokines (IL-8, I-NOS), et des molécules d'adhésion endothéliales des leucocytes (Valen *et al.*, 2001 ; Zhong *et al.*, 2004). Dans le cerveau, le récepteur TLR4 est responsable de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (Hyakkoku *et al.*, 2010). En amont de ce récepteur a été identifié le facteur nucléaire NF- κ B (Xiao *et al.*, 2015), qui de même que dans le cœur, permet à terme l'activation de médiateurs pro-inflammatoires et conduit à des lésions neuronales.

Le rôle des **leucocytes** a été mis en évidence grâce à des études canines démontrant que la déplétion leucocytaire améliore le flux sanguin coronaire et diminue la taille de l'infarctus du myocarde (Romson *et al.*, 1983). En effet, les leucocytes sont **activés par les ERO**. Ils interagissent ensuite avec l'endothélium vasculaire par une cascade de réactions en 3 étapes schématisées figure 6 (Collard et Gelman, 2001). Premièrement, grâce à la présence de l'anion superoxyde, l'ischémie-reperfusion induit l'augmentation de l'expression de la P-sélectine à la surface endothéliale. Cette glycoprotéine interagit avec son homologue leucocytaire, le ligand glycoprotéine 1 de la P-sélectine (PGSL-1). Cette interaction entraîne une liaison leucocyte/cellule endothéliale intermittente caractérisée par un « roulement » des leucocytes : il s'agit de la première étape de la diapédèse leucocytaire. Secondairement, les leucocytes vont interagir avec la molécule d'adhésion intercellulaire endothéliale (ICAM-1) via les intégrines β des leucocytes CD11a/CD18. Cette adhésion stoppe le mouvement leucocytaire en provoquant une adhérence ferme avec la cellule endothéliale. Enfin la diapédèse des leucocytes dans le compartiment interstitiel est facilitée par la molécule d'adhésion cellulaire plaquettaire-endothéliale 1 (PECAM-1) dans les jonctions cellulaires endothéliales.

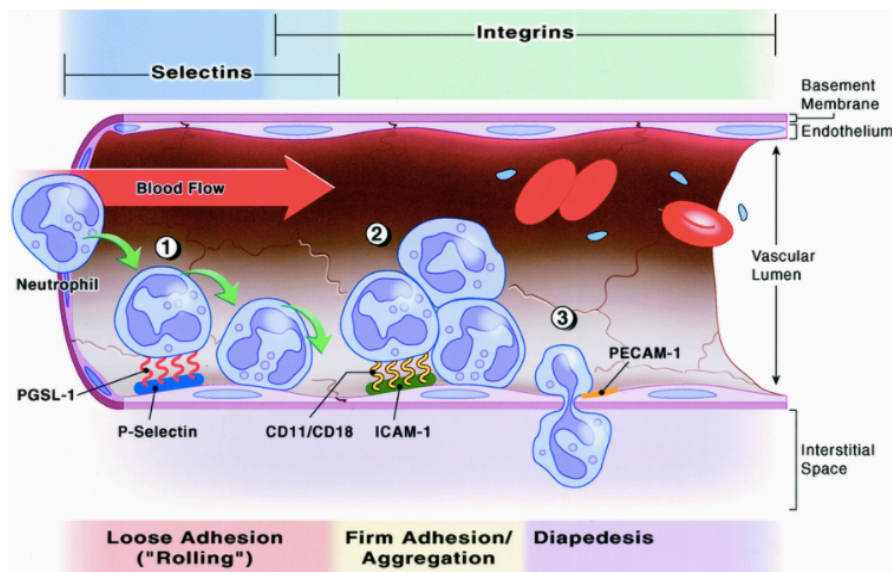


Figure 6 : Adhérence leucocytes–cellules endothéliales et transmigration après une ischémie–reperfusion (Collard et Gelman, 2001)

Les leucocytes contiennent la myéloxyperoxydase, source très agressive de production d'ERO (Klebanoff, 2005). Une fois dans l'espace interstitiel, les leucocytes agissent donc en déversant des protéases et des ERO, entraînant des dommages cellulaires irréversibles.

Le phénomène inflammatoire participe notamment au phénomène du « *no-reflow* ». Une observation clinique fréquente est que la perfusion du système microvasculaire vers un organe ischémié n'est souvent pas complètement restaurée après la libération d'une occlusion vasculaire et la restauration du flux sanguin artériel : c'est ce que l'on appelle le « *no reflow* ». Ce phénomène a été observé dans plusieurs organes tels que le cœur, le cerveau mais aussi le foie et les reins et ne semble pas lié à une mauvaise cicatrisation de l'infarctus. Le mécanisme comprend plusieurs volets : augmentation de l'adhésion leucocyte/cellule endothéliale et agrégation plaquette/leucocyte (Ritter *et al.*, 2000 ; Ren *et al.*, 2016), accumulation de liquide interstitiel et vasoconstriction (Granger et Kvietys, 2017). Ainsi dans les premières minutes de reperfusion, un déséquilibre entre agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs microvasculaires dû à des troubles de l'hémostase comme une augmentation de l'agrégation plaquettaire augmente le tonus vasomoteur et prolonge donc l'ischémie (Favreau *et al.*, 2013). Tout cela entraîne une obstruction mécanique du flux sanguin dans la microcirculation responsable du retard de reperfusion sanguine.

e. Activation des plaquettes

Il a été montré que les **plaquettes** sont activées par ischémie-reperfusion via une cascade complexe et s'accumulent dans les lits vasculaires très précocement après la reperfusion (Zeller *et al.*, 1999).

Lors de leur activation, les plaquettes génèrent des radicaux oxygène et libèrent des facteurs pro-inflammatoires tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), les métabolites de l'acide arachidonique, le thromboxane A₂, la sérotonine et le facteur plaquettaire 4 (PF4). De nombreuses études ont montré que l'accumulation des plaquettes sur les cellules endothéliales et leur interaction avec celles-ci est dépendante de la P-sélectine (Massberg *et al.*, 1998) et liée au phénomène inflammatoire (Alfonso et Angiolillo, 2013).

Un autre facteur important dans l'activation des plaquettes est le facteur d'activation plaquettaire (PAF) dont des études ont mis en évidence ses effets délétères dans des modèles d'ischémie cérébrale induit chez le rat (Oberpichler *et al.*, 1990). Plus précisément, la production de PAF était diminuée après une ischémie prolongée mais augmentée après reperfusion impliquant un rôle bien distinct dans les lésions de reperfusion (Umemura *et al.*, 1997).

De plus, une étude plus récente menée par Toscano et son équipe (Toscano *et al.*, 2016) montre que le récepteur du facteur d'activation des plaquettes (RFAP) joue également un rôle crucial dans les lésions globales d'ischémie-reperfusion. Dans cette étude, les souris déficientes en RFAP présentaient une diminution significative de l'infarctus cérébral et une amélioration des résultats neurologiques après ischémie-reperfusion.

Il est intéressant de noter que l'activation plaquettaire est également impliquée dans l'infiltration des leucocytes, car les plaquettes activées adhèrent aux cellules endothéliales microvasculaires, provoquant la libération par ces dernières de molécules chimiotactiques, de médiateurs pro-inflammatoires et de facteurs de croissance. Ainsi les plaquettes régulent la chimiotaxie et l'infiltration des leucocytes dans la paroi vasculaire, exacerbant ainsi la cascade inflammatoire (Alfonso et Angiolillo, 2013).

f. Pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP)

Le mPTP est une protéine qui se forme sur la membrane mitochondriale interne en situation pathologique comme lors d'un accident vasculaire cérébral. L'ouverture de ce pore est reconnue comme constituant la dernière étape du mécanisme de reperfusion en induisant la mort cellulaire.

La nature moléculaire du mPTP est à ce jour encore mal connue, mais on pense qu'il s'agit d'un assemblage multiprotéique dont le seul constituant certain est une protéine de la matrice mitochondriale appelée cyclophiline D (Gomez *et al.*, 2009). Son ouverture permet le passage de molécules de poids moléculaire <1,5kDa, et est donc responsable du phénomène de « transition de perméabilité » (Keith et Bhatnagar, 2010).

La transition de perméabilité correspond à la **perte de l'imperméabilité constitutionnelle de la membrane mitochondriale interne par ouverture du mPTP**. Ce phénomène implique une communication libre entre matrice mitochondriale et cytosol car le passage des petites molécules entraîne un gonflement de la matrice par entrée d'eau dans la mitochondrie (« *swelling* »), une inhibition de la chaîne respiratoire, un effondrement du gradient de protons $\Delta\Psi_m$ et une libération d'ions Ca²⁺ dans le cytosol (Piot *et al.*, 2008) conduisant à une rupture de la membrane mitochondriale externe. Cette rupture membranaire permet la libération du AIF (« *apoptosis inducing factor* ») et du cytochrome c dans le cytosol (Kroemer *et al.*, 1998). Le cytochrome c est normalement un partenaire de la chaîne respiratoire, mais une fois libéré dans le cytosol il possède des propriétés pro-apoptotiques (Narita *et al.*, 1998 ; Hausenloy et Yellon, 2003). Dans ces conditions, ces molécules activent des caspases (3, 8 et 9) qui exécutent la voie finale de la mort cellulaire programmée, ou apoptose (Morciano *et al.*, 2017). De plus, la membrane

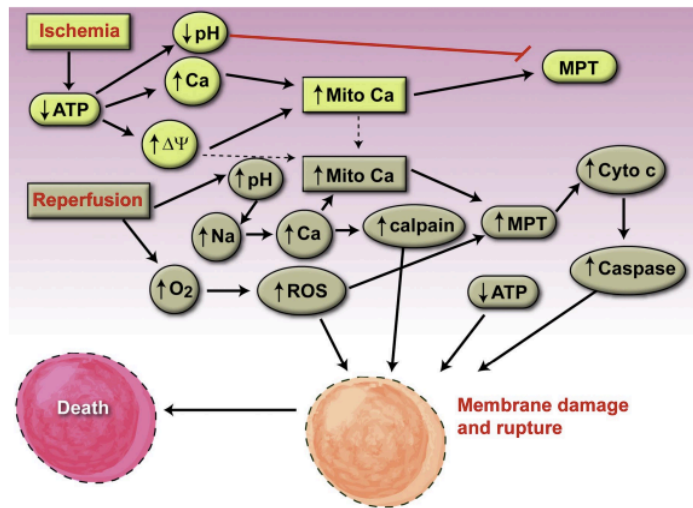
mitochondriale interne devient librement perméable aux protons donc les mitochondries se dépolarisent, provoquant une inhibition de la phosphorylation oxydative et une stimulation de l'hydrolyse de l'ATP. Dans de telles conditions, les concentrations d'ATP intracellulaire diminuent rapidement, entraînant la perturbation de l'homéostasie ionique et métabolique et l'activation d'enzymes de dégradation telles que les phospholipases, les nucléases et les protéases. A moins que le pore ne se referme, ces modifications entraîneront une mort cellulaire nécrotique (J. S. Kim *et al.*, 2003 ; Xu *et al.*, 2019). Même si la fermeture du mPTP se produit, le gonflement mitochondrial et la rupture de la membrane externe peuvent être suffisants pour déclencher la cascade apoptotique (Halestrap *et al.*, 2004).

Finalement, l'ouverture du mPTP est responsable de la mort cellulaire par nécrose ou par apoptose selon le stock cellulaire énergétique. Si les niveaux d'ATP chutent profondément, une mort nécrotique s'ensuit ; si les niveaux d'ATP sont au moins partiellement maintenus, l'apoptose suit l'ouverture du mPTP. Les caractéristiques cellulaires de l'apoptose et de la nécrose se produisent fréquemment ensemble après des signaux de mort et des stress toxiques. Un nouveau terme, la nécrapoptose, décrit de tels processus de mort qui commencent par un signal de stress ou de mort commun, progressent par des voies partagées, mais aboutissent soit à la lyse cellulaire (nécrose) soit à la résorption cellulaire programmée (apoptose) en fonction de facteurs modificateurs tels que l'ATP (Lemasters *et al.*, 1999).

L'ouverture du mPTP est principalement conditionnée par une surcharge calcique ou un stress oxydatif (libération d'ERO), mais également d'une déplétion en nucléotides adényl et de la correction d'une acidose, soit d'autant de facteurs que l'on retrouve lors de la reperfusion (Crompton, 2000 ; J. S. Kim *et al.*, 2003 ; Wong *et al.*, 2012).

De plus, le lien entre ERO et mPTP a été établi par l'équipe de Paradies *et al.* (Paradies *et al.*, 2000). Ils ont montré que les ERO initient un processus de peroxydation des acides gras insaturés, et que ce mécanisme permet la séparation entre la protéine hémique et la cardiolipine mitochondriale (Petrosillo *et al.*, 2003). Or c'est cette séparation qui permet la sortie du cytochrome c dans le cytosol par le mPTP.

Les mitochondries ont donc un rôle clé dans les altérations liées à l'IR ce qui en fait une cible privilégiée pour lutter contre les lésions d'IR. La figure 7 résume les mécanismes clés intervenant dans le phénomène d'ischémie-reperfusion.



11. Pathways leading to cell death in ischemia-reperfusion.

Figure 7 : Résumé des mécanismes clés intervenant dans le phénomène d'ischémie-reperfusion (Murphy et Steenbergen, 2008)

4. Impact tissulaire de l'ischémie-reperfusion sur le système nerveux central et le muscle cardiaque

Bien que la restauration du flux sanguin vers un organe ischémié soit essentielle pour prévenir des lésions tissulaires irréversibles et limiter la taille finale de ces lésions (Maroko *et al.*, 1972), la reperfusion en soi entraîne une réponse inflammatoire qui peut produire des lésions tissulaires supérieures à celles produites par l'ischémie seule (Eltzschig et Collard, 2004 ; Yellon et Hausenloy, 2007).

Le modèle le plus étudié pour caractériser la cinétique des lésions (figure 9) est l'infarctus du myocarde consécutif à une occlusion coronaire prolongée suivie d'une reperfusion spontanée ou progressive. Le seuil d'occlusion coronaire correspond à la durée à partir de laquelle un infarctus va se développer dans la zone à risque (dès 20min dans certaines études) (Jennings et Ganote, 1974). Sous ce seuil, les lésions sont totalement réversibles. Au-delà de ce seuil, la progression de l'infarctus va suivre une cinétique de type sigmoïde qui dépend principalement de la durée d'ischémie (Cour et Argaud, 2010) (Figure 9).

Plusieurs études ont mis en évidence que les modifications histologiques lésionnelles après 3h d'ischémie hépatique ou intestinale suivies d'1h de reperfusion sont bien pires que les modifications observées après 4h d'ischémie seule (Parks et Granger, 1986 ; Varadarajan *et al.*, 2004).

La preuve de cette « nécrose de reperfusion » a pu être apportée en mettant en évidence que des interventions qui n'ont lieu qu'au moment de la reperfusion sont capables de réduire considérablement la taille de l'infarctus (Zhao *et al.*, 2003 ; Argaud *et al.*, 2005a). On sait

aujourd'hui que la reperfusion est à l'origine d'une extension des lésions cellulaires qui pourrait compter pour 50% de la taille finale de l'infarctus (Cour et Argaud, 2010) (figure 8).

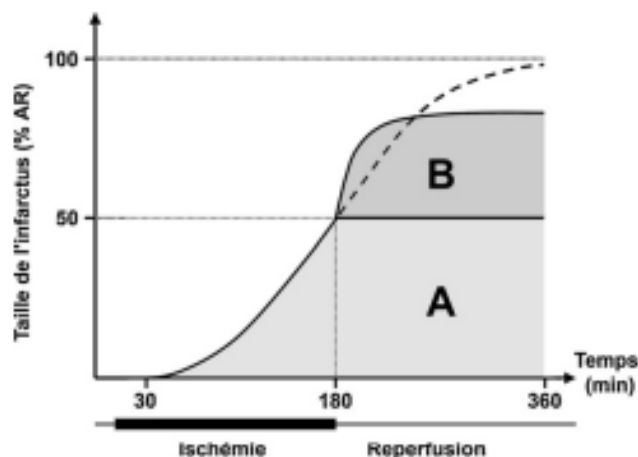


Figure 8 : Cinétique d'extension temporelle de l'infarctus du myocarde (Cour et Argaud, 2010)

La zone A correspond aux lésions déterminées par l'ischémie, et la zone B aux lésions uniquement dépendantes de la reperfusion. Le trait en pointillés représente les lésions en absence de reperfusion.

Dans les conditions sévères, les lésions d'ischémie-reperfusion peuvent entraîner une dysfonction organique multiple (MODS) et la mort.

A. Lésions du muscle cardiaque

Plusieurs lésions surajoutées dues à la reperfusion peuvent avoir un effet néfaste sur le myocarde (Yellon et Hausenloy, 2007 ; Ivanes *et al.*, 2019).

Les **arythmies ventriculaires** dites « de reperfusion » sont fréquentes et peuvent être une cause de mort subite après soulagement de l'ischémie coronarienne, justifiant une surveillance aux soins intensifs plusieurs jours après un infarctus du myocarde (Manning et Hearse, 1984). Il s'agit principalement de **RIVA** (rythme idioventriculaire accéléré) qui est de bon pronostic. Néanmoins, une **tachycardie ventriculaire** ou une **fibrillation ventriculaire** peuvent également être observés après une IR myocardique chez les animaux avec des artères coronaires normales, en particulier si la reperfusion se produit brusquement après 15 à 20 min d'ischémie (Yamazaki *et al.*, 1986). Les arythmies de reperfusion peuvent être en partie dues à un changement soudain de concentration ionique dans les tissus ischémiques lors de la reperfusion. Une reperfusion progressive ou une reperfusion acide transitoire peuvent réduire l'incidence des arythmies malignes (Yamazaki *et al.*, 1986). En revanche, les études sur le traitement thrombolytique chez les patients atteints d'infarctus du myocarde aigu démontrent clairement une incidence plus faible d'arythmies malignes chez les patients traités par rapport aux patients non traités, ce qui suggère que la reperfusion réduit le risque global de mort subite (Maxwell et Lip, 1997).

La sidération myocardique (« *stunning* ») peut être définie comme une dysfonction myocardique observée dans la zone à risque après la reperfusion malgré l'absence de lésions irréversibles. Le dysfonctionnement contractile est transitoire et entièrement réversible en quelques jours, bien qu'un soutien inotrope ou mécanique temporaire puisse être nécessaire (Bolli et Marbán, 1999). Les mécanismes de sidération myocardique peuvent inclure une diminution de la resynthèse de l'ATP, un spasme ou une obstruction de la microvascularisation coronaire, des lésions cytotoxiques induites par les ERO et une altération de la libération et de l'absorption du calcium intracellulaire (Maxwell et Lip, 1997 ; Li et Jackson, 2002).

La nécrose de reperfusion correspond à un surcroît significatif de mort cellulaire qui joue un rôle déterminant dans la taille finale de l'infarctus (jusqu'à 50% selon les espèces) (voir paragraphe précédent).

Enfin, l'obstruction microvasculaire est un dysfonctionnement endothélial responsable du phénomène de « *no reflow* », défini comme l'absence de rétablissement immédiat de la perfusion coronaire au sein d'un territoire myocardique préalablement ischémique, alors même que l'artère coronaire est ouverte. Cette lésion est de mauvais pronostic.

Il est également intéressant de noter que dans le cœur, les lésions tissulaires apparaissent d'abord sur l'endocarde et progressent vers l'épicarde, ce qui est cohérent avec le débit sanguin collatéral (Cour et Argaud, 2010).

B. Lésions du système nerveux central

Une particularité du phénomène ischémique cérébral est ce qu'on appelle la « **pénombre ischémique** », schématisée figure 9. Lors d'AVC notamment, la région cérébrale hypoperfusée en périphérie du centre ischémique correspond à la « pénombre ischémique ». Elle représente la taille maximale que pourra prendre le centre ischémique au cours de sa progression car les neurones de cette zone vont progressivement mourir, proportionnellement à la durée de l'ischémie. Il s'agit donc de la zone cérébrale dans laquelle on peut espérer « sauver » des neurones après un AVC, notamment avec la mise en place précoce de la reperfusion.

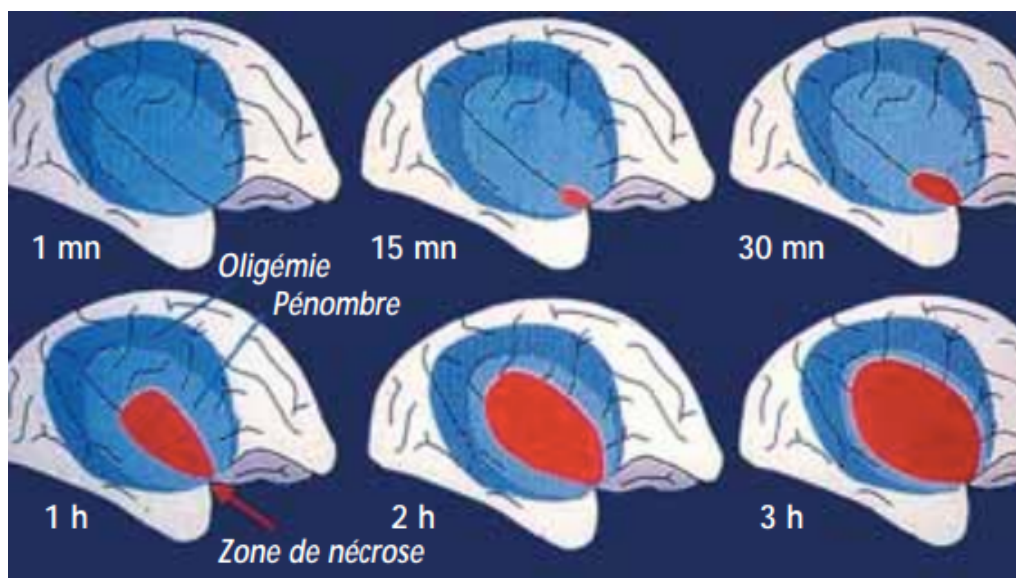


Figure 9 : Évolution du centre ischémique (en rouge) et de la pénombre ischémique (en bleu clair) dans l'encéphale au cours du temps (Baron, 1999)

La **perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE)** est une caractéristique physiopathologique courante dans les lésions d'ischémie-reperfusion cérébrale, et concourt notamment à la morbidité et à la mortalité des accidents vasculaires cérébraux et des traumatismes crâniens. L'accumulation de preuves expérimentales suggère qu'il s'agit du résultat de tous les mécanismes de lésion d'ischémie-reperfusion susmentionnés, notamment le stress oxydatif, l'infiltration de leucocytes, l'activation des plaquettes et l'activation du complément, conduisant finalement à un œdème ou transformation hémorragique (HT) dans le cerveau (Lin *et al.*, 2016). Une perturbation de la BHE entraîne un œdème cérébral, une augmentation de la pression intracrânienne et une transmigration des leucocytes dans les tissus cérébraux environnants (Collard *et al.*, 2002). La diapédèse des neutrophiles dans l'espace extravasculaire permet la production de métalloprotéinases matricielles (MMP) et d'ERO entraînant une augmentation de la perméabilité microvasculaire, un œdème, une thrombose et la mort des cellules parenchymateuses responsables de la dégradation de la pénombre ischémique. De plus, en raison d'une perte de vasoréactivité cérébrale, une hyperémie réactive peut survenir qui peut aggraver l'œdème cérébral.

Ainsi, les lésions d'IR du SNC peuvent se manifester cliniquement par une dégradation des fonctions sensorielles, motrices ou cognitives et la mort (*cf.* partie IV).

L'ischémie et la reperfusion ont une importance majeure en médecine car elles sont impliquées dans un grand nombre de d'affections et entraînent des lésions tissulaires importantes. Ces lésions sont causées par des modifications moléculaires provoquées dans les cellules par l'arrêt de la circulation sanguine localement. Ces modifications surviennent en particulier dans les mitochondries, où l'on constate la production massive d'ERO, la surcharge mitochondriale en calcium, l'activation de la NOS et la production de peroxy-nitrites, l'activation du système du complément, des leucocytes et des plaquettes, et l'ouverture du mPTP. Ces modifications peuvent entraîner la mort de la cellule et impacter à terme le fonctionnement du tissu. On note notamment la survenue d'arythmies de reperfusion, et de perturbations de la barrière hématoencéphalique. A cause de l'importance de ces affections ischémiques, de nombreuses publications étudient les moyens de protéger les organes contre ces lésions. De nombreuses pistes sont suivies, parmi lesquelles l'utilisation d'anesthésiques halogénés (AH). Depuis de nombreuses années, les anesthésiques halogénés sont étudiés pour leurs effets protecteurs d'organes. La partie suivante se concentre sur les AH, leur histoire, leur pharmacologie et leur utilisation en pratique.

Deuxième partie : Revue des anesthésiques halogénés et de leurs mécanismes d'action

1. Histoire des AH

Le premier anesthésique inhalé, l'**Ether**, fut probablement découvert en 1275 par l'alchimiste Raymond Lulle. Il fallut attendre 1540 pour que Theophrastus Bombastus von Hohenheim découvre ses propriétés analgésiques. Il ne fut réellement utilisé pour l'anesthésie qu'à partir de la moitié du 19^e siècle. C'est W.T.G. Morton à Boston qui l'utilisa en premier lors d'une chirurgie tissulaire (Jackson, 1861). Cependant, son caractère très inflammable, sa grande toxicité, le risque de dépendance et les nausées qu'il engendrait le firent rapidement passer au second plan en médecine humaine.

Le **chloroforme** fut découvert en 1831, et prit le relai de l'éther dès 1847 grâce à J.Y. Simpson qui fit la démonstration de ses effets lors d'un accouchement (Alston, 2016). Sa découverte constitua une énorme avancée en chirurgie, puisqu'à l'époque l'absence de perte de conscience constituait le principal frein à la réalisation d'une chirurgie, avec les infections. Mais les effets secondaires marqués (troubles respiratoires et cardiaques, lésions hépatiques, coma, syncopes mortelles) justifèrent son abandon progressif en médecine (Whitaker et Jones, 1965).

Le **protoxyde d'azote**, découvert en 1772 puis tombé dans l'oubli, fut utilisé pour la première fois en obstétrique en 1961. Malgré le risque d'hypoxie, il remplaça progressivement l'éther et le chloroforme.

Il fallut attendre les années 60 pour que les anesthésiques halogénés (AH) soient découverts. L'**halothane**, premier des AH, fut mis sur le marché en 1956, suivi de l'**isoflurane** en 1985, et du **sévoflurane** et du **desflurane** dans les années 90. Ce n'est qu'à partir des années 2000 que l'isoflurane et le sévoflurane furent réellement utilisés en médecine vétérinaire en France. Leur utilisation s'est rapidement démocratisée au sein des cliniques vétérinaires. Ainsi, 71% des vétérinaires déclaraient posséder une machine d'anesthésie volatile en 2013 (Nadal, 2014).

Les gaz anesthésiques sont à distinguer des vapeurs anesthésiques. Le terme de vapeur anesthésique correspond aux agents volatils inhalés tels que l'éther, le chloroforme, et plus récemment l'halothane, l'enflurane, le desflurane, l'isoflurane, le sévoflurane et le méthoxyflurane. Le protoxyde d'azote (de formule N₂O) est un gaz anesthésique et ne permet pas à lui seul de réaliser l'anesthésie (Barre *et al.*, 1998). Nous ne traiterons pas des gaz par la suite, afin de nous focaliser sur les vapeurs anesthésiques, également appelées vapeurs halogénées ou anesthésiques halogénés (AH). Lorsque le terme de gaz sera employé par la suite, ce sera par abus de langage.

Il existe en réalité une vingtaine d'anesthésiques halogénés, mais seulement quelques-uns sont utilisés en médecine vétérinaire : l'halothane, l'isoflurane, le sévoflurane, le desflurane, l'enflurane et le méthoxyflurane. Ce dernier est totalement abandonné depuis de nombreuses années en raison de sa néphrotoxicité à dose anesthésique, mais continue à être employé dans certains pays pour ses propriétés analgésiques à faible dose (Blair et Frampton, 2016). L'enflurane a quant à lui été abandonné à cause de sa toxicité hépatique. Nous nous focaliserons sur le desflurane, l'isoflurane, le sévoflurane, et dans une moindre mesure l'halothane, car ce sont les halogénés les plus utilisés en médecine vétérinaire.

2. Données pharmacologiques

A. Caractéristiques moléculaires des AH

Tous les agents anesthésiques volatils vétérinaires sont des composés organiques, aliphatiques présentant un groupement éther et des atomes de la famille des halogénés (chlore, brome ou fluor) (figure 10).

Les propriétés physicochimiques et la liposolubilité des AH dépendent de leur composition moléculaire, et en particulier du nombre, de la position et de la nature des atomes halogènes (Odin et Nathan, 2005). Les atomes de brome et à moindre degré de chlore augmentent la liposolubilité de l'anesthésique dans l'organisme mais impactent le stockage de l'anesthésique en diminuant sa stabilité (augmentent sa décomposition par la lumière), tandis que l'atome de fluor augmente la stabilité du composé au stockage mais diminue sa liposolubilité. L'halothane est donc plus liposoluble que l'isoflurane car il contient un atome de brome, et l'isoflurane qui contient un atome de chlore est plus liposoluble que le sévoflurane et le desflurane qui ne contiennent que des atomes de fluor.

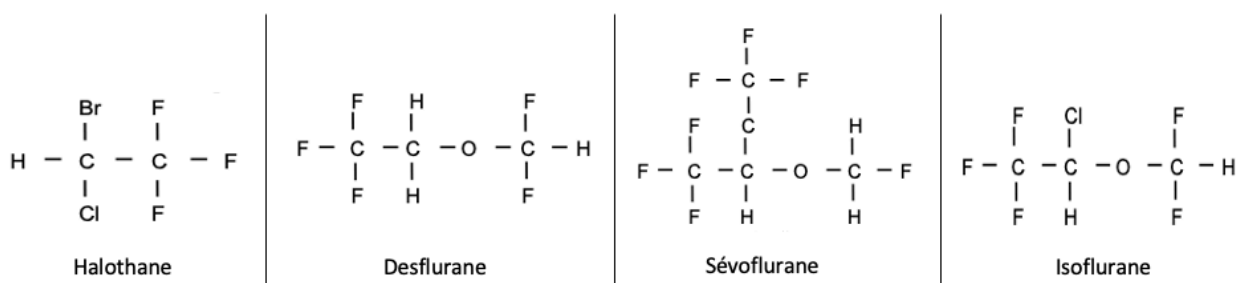


Figure 10 : Formule moléculaire de l'halothane, du desflurane, du sévoflurane et de l'isoflurane

B. Pharmacocinétique

a. Concentration alvéolaire minimale

L'effet d'un anesthésique volatil est caractérisé par sa concentration alvéolaire minimale (MAC). La MAC est la concentration alvéolaire nécessaire pour supprimer toute réaction réflexe à un stimulus nociceptif chez 50% des sujets. Elle est utilisée pour comparer la puissance de plusieurs AH entre eux (Tableau 2). Plus adaptée aux objectifs cliniques, la MAC95 représente la concentration pour

laquelle 95 % des patients ne présentent pas de mouvement lors de l'incision chirurgicale. La MAC95 peut représenter 1,2 à 1,3 MAC suivant les molécules et les espèces considérées.

Tableau 2 : Comparaison des MAC de différents anesthésiques halogénés chez l'Homme, le chien, le chat et le cheval (Mama *et al.*, 2015)

	Halothane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
MAC Homme	0,76% vol.	1,2% vol.	1,93% vol.	6,99% vol.
MAC chien	0,87% vol.	1,3% vol.	2,34 % vol.	7,2% vol.
MAC chat	1,19% vol.	1,63% vol.	2,58% vol.	9,8% vol.
MAC cheval	0,88% vol.	1,31% vol.	2,34% vol.	7,23% vol.

L'utilisation de combinaisons de molécules sédatives avec un anesthésique halogéné a pour effet d'obtenir un effet synergique qui diminue la MAC. C'est le cas, par exemple, des molécules utilisées couramment en prémédication lors d'une anesthésie. Une étude réalisée en 2017 (Williamson *et al.*, 2017) sur des chiens de race Beagle d'environ 1 an et en bonne santé avait pour but de quantifier les effets de l'administration de fentanyl sur la MAC d'isoflurane. Cette étude a montré que la MAC de l'isoflurane diminuait de $42,3 \pm 9,4$ % chez les animaux ayant reçu du fentanyl à faible dose (33 µg/kg en dose de charge, puis 0,2 µg/kg/minute), et de $76,9 \pm 7,4$ % chez les animaux ayant reçu du fentanyl à forte dose (102 µg/kg en dose de charge, puis 0,8 µg/kg/minute), indiquant un effet additif de l'association d'un opiacé agoniste µ sur la MAC d'un anesthésique halogéné. Une publication de 2019 (Thengchaisri et Mahidol, 2019) a démontré l'effet d'une perfusion continue de tramadol et de tramadol-lidocaïne sur la MAC du sévoflurane, et que l'effet d'épargne de MAC de la perfusion tramadol-lidocaïne était supérieur à celui du tramadol seul ($8,2 \pm 8,9$ % contre $30,1 \pm 10,7$ %). Un grand nombre d'études ont également étudié les effets d'autres combinaisons entre différents opioïdes et différents AH (Sebel *et al.*, 1992 ; Steffey *et al.*, 1994 ; Katoh et Ikeda, 1998 ; Muir III *et al.*, 2003 ; Abreu *et al.*, 2012), et elles semblent toutes diminuer la MAC des AH.

Une revue publiée en 2018 par R. Reed et T. Doherty résume les effets des alpha2-agonistes (Tableau 3) et du propofol (Tableau 4) sur la MAC des AH en médecine vétérinaire (Reed et Doherty, 2018). Ces classes pharmaceutiques semblent avoir également un effet de diminution de la MAC des AH.

Tableau 3 : Influence de différents alpha2-agonistes sur la MAC des anesthésiques halogénés (Reed et Doherty, 2018)

E = Enflurane ; H = Halothane ; I = Isoflurane

Molécule	Dose de charge (mg/kg)	Perfusion	Effet sur la MAC	Référence
Xylazine	1,1	/	↓38% (H)	(Tranquilli <i>et al.</i> , 1984)
Médétomidine	0,01	/	↓ > 90% (H)	(Vickery et Maze, 1989)
Médétomidine	0,005	/	↓40% (H)(I)	(Lerche et Muir, 2006)
Dexmédétomidine	0,0001	/	↓9% (E)	(Salmenperä <i>et al.</i> , 1994)
	0,0003	/	↓17% (E)	
	0,001	/	↓35% (E)	
	0,003	/	↓53% (E)	
	0,01	/	↓81% (E)	
Dexmédétomidine	0,0005	0,5	↓18% (I)	(Pascoe <i>et al.</i> , 2006)
	0,003	3	↓59% (I)	
Dexmédétomidine	/	0,5	↓30% (I)	(Ebner <i>et al.</i> , 2013)
Dexmédétomidine	0,002	2	↓43–44% (I)	(Acevedo-Arcique <i>et al.</i> , 2014)

Tableau 4 : Influence du propofol sur la MAC du sévoflurane

Molécule	Perfusion continue (mg/kg/h)	Effet sur la MAC sévoflurane	Référence
Propofol	4,9	21%	(Singsank-Coats <i>et al.</i> , 2015)
	9	43%	
	18	68%	
Propofol	9	48%	(Johnson <i>et al.</i> , 2016)

Les benzodiazépines, et en particulier le midazolam, ont également été étudiées pour leurs effets sur la MAC des AH (Reed et Doherty, 2018). Il a été démontré que l'administration de midazolam à des doses comprises entre 10 et 80 µg/kg/min réduisait significativement la MAC de l'isoflurane (jusqu'à 32%). Pour des doses cliniques, la réduction de la MAC semble négligeable (12% pour 5µg/kg/min) (Hall *et al.*, 1988 ; Seddighi *et al.*, 2011).

Certaines données liées au patient entrent également en compte comme **l'âge** (la MAC diminue avec l'âge du patient chez l'Homme) (Katoh *et al.*, 1993) et les **affections intercurrentes** (la MAC est plus faible chez le porc atteint de sepsis que chez le porc sain) (Allaouchiche *et al.*, 2001).

b. Absorption : solubilité dans le sang et vitesse d'action

La **solubilité sanguine** (évaluée par le coefficient de partage sang/gaz) d'un anesthésique influence sa **vitesse d'induction et de réveil**.

Le coefficient de partage sang/gaz désigne la capacité des AH à se dissoudre dans le sang à partir d'une administration alvéolaire. Si ce coefficient est faible (et donc que la molécule est peu soluble dans le sang), l'équilibre air/sang est rapidement atteint permettant une induction rapide. De plus, le gradient entre l'air alvéolaire et le sang est important donc un faible changement de concentration alvéolaire entrainera un changement rapide de la concentration plasmatique. Les animaux présentent donc un réveil plus rapide à l'arrêt de l'administration.

Le desflurane constitue l'agent le moins soluble dans le sang (coefficient sang/gaz le plus faible), et présente donc théoriquement la vitesse d'induction et de réveil la plus rapide. Néanmoins, une étude menée en médecine humaine a démontré que la vitesse de réveil est globalement équivalente pour l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane, malgré leur différence de solubilité (Gupta *et al.*, 2004). Cette absence de différence peut être imputée à la difficulté de comparer les protocoles anesthésiques (influence de la prémédication, *etc.*).

c. Distribution : liposolubilité

La loi de Meyer-Overton, décrite au début du 20^e siècle, stipule que la puissance d'un anesthésique est directement proportionnelle à sa solubilité dans l'huile, et ainsi que la puissance anesthésique serait donc seulement dépendante de la liposolubilité de la molécule. Cette loi admet plusieurs exceptions : elle n'est pas valable pour les énantiomères (molécules dont seule la structure tridimensionnelle varie mais dont les propriétés physico-chimiques sont identiques : enflurane et isoflurane par exemple), et n'explique pas qu'une molécule ayant un squelette hydrocarbure très long verra sa puissance anesthésique diminuer. Cette théorie est donc remise en cause à cause de ses multiples incohérences. Néanmoins, le postulat disant que **la puissance anesthésique augmente avec la liposolubilité** (évaluée par le coefficient de partage huile/gaz) reste valable dans la majorité des cas, bien que le mécanisme sous-jacent mis en avant soit réexaminé. Cette observation correspondait au fait que les molécules les plus liposolubles ont une meilleure distribution au système nerveux central et seront donc plus fortement concentrées à la biophase pour une même concentration plasmatique.

Cela se traduit donc par une corrélation positive entre la liposolubilité et la MAC d'un anesthésique. En effet, la MAC est inversement proportionnelle au coefficient de partage huile/gaz (figure 11).

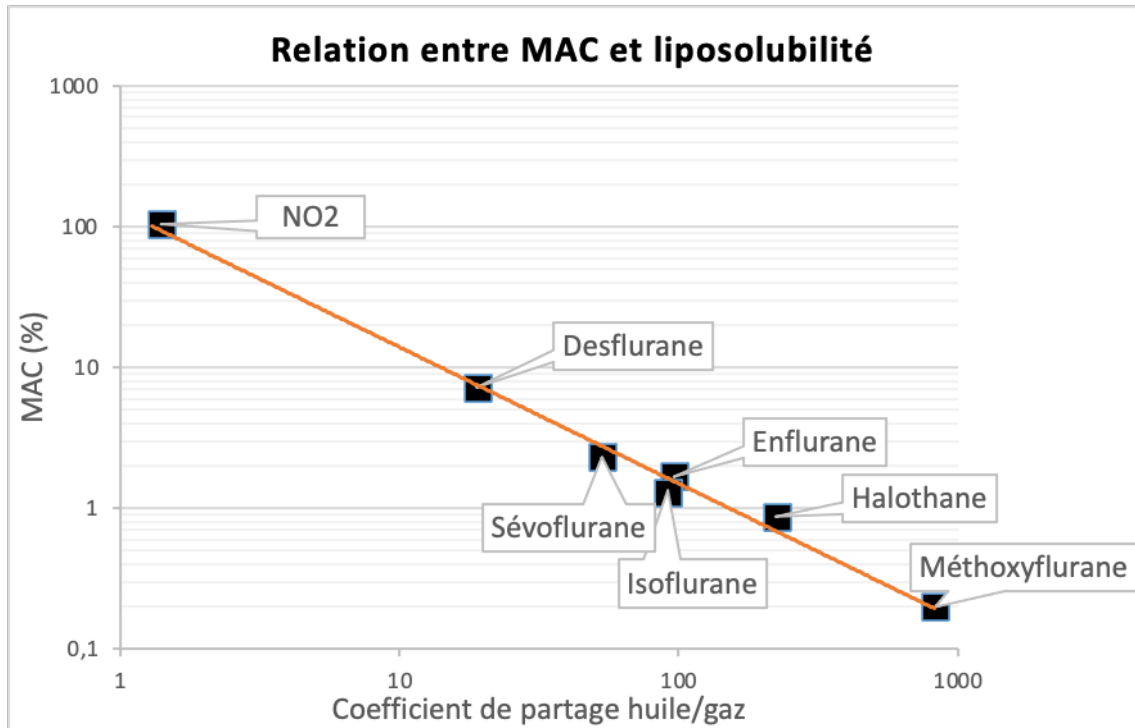


Figure 11 : Relation entre MAC et coefficient de partage huile/gaz de différents anesthésiques volatils

Graphique créé via l'application Excel, valeurs en annexe 1

Lors de l'administration d'un AH, la concentration alvéolaire augmente progressivement jusqu'à atteindre un plateau en quelques minutes, au fur et à mesure que l'air contenu dans les poumons est renouvelé. Progressivement, les concentrations en anesthésique vont s'équilibrer entre le sang et les différents tissus en lien avec la distribution de la molécule dans l'organisme. Les organes très vascularisés (cœur, cerveau, rein, foie) vont rapidement arriver à saturation puis les organes de plus grand volume mais plus faible débit sanguin (muscles, peau) vont constituer une zone de stockage rapide de l'anesthésique, et enfin le tissu graisseux de grand volume de distribution mais très peu vascularisé et qui ne va s'enrichir en anesthésique que très lentement. Le tissu adipeux constitue donc un compartiment de stockage virtuellement infini. Moins l'AH est soluble dans le sang (faible coefficient de partition huile/sang), plus il passera vite dans le sang et ira vers les différents tissus. Inversement, un agent avec un fort partition de coefficient huile/sang mettra plus de temps à s'équilibrer avec le sang et sera moins accumulé dans les tissus initialement. Ce système représenté figure 12 a été décrit par Mapleson au milieu du 20^{ème} siècle qui l'a schématisé sous forme de compartiments de remplissage (Mapleson, 1972).

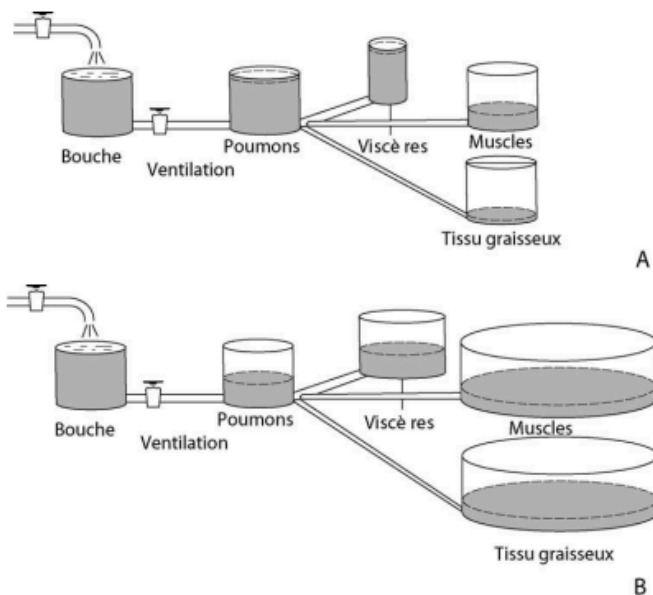


Figure 12 : Analogie hydraulique de Mapleson (Odin et Nathan, 2005) ; A = agent anesthésique peu soluble ; B = agent anesthésique très liposoluble

La distribution des AH dans les différents tissus est donc évaluée grâce au coefficient de partage tissu/sang (tableau 5). Plus ce coefficient est élevé, plus la molécule va être stockée dans le tissu concerné. Ainsi, les AH sont moins rapidement stockés dans le tissu adipeux, contrairement aux viscères et à la peau/muscles dans une moindre mesure. Compte tenu de sa faible solubilité et par conséquent sa moindre accumulation dans les tissus gras, le desflurane est donc un AH de choix lors de l'induction de patients obèses en médecine humaine (Juvin *et al.*, 2000).

Le tableau 5 détaille les caractéristiques physicochimiques des quatre principaux AH et le tableau 6 récapitule leurs caractéristiques macroscopiques.

Tableau 5 : Caractéristiques physicochimiques de quatre anesthésiques halogénés (Patel et Goa, 1995 ; Boulestin, 2004 ; Odin et Nathan, 2005 ; Mama *et al.*, 2015)

λ_{hg} = Coefficient de partage huile/gaz ; λ_{sg} = Coefficient de partage sang / gaz ; λ_{ts} = Coefficient de partage tissu/sang ; PVS = Pression de vapeur saturante

		Halothane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
λ_{sg}		2,54	1,46	0,68	0,42
λ_{hg}		224	91	53	27
λ_{ts}	Viscères	2,5	2,44	1,7	1,3
	Muscles et peau	3,5	4	3,6	2,3
	Graisses	60	45	55	30
Poids moléculaire (da)		197	185	200	168
Point d'ébullition (°C)		50°	49°	59°	23°
PVS à 20° (mmHg)		244	239	160	664

Tableau 6 : Caractéristiques macroscopiques de quatre anesthésiques halogénés (Patel et Goa, 1995 ; Boulestin, 2004 ; Odin et Nathan, 2005 ; Mama *et al.*, 2015)

VRS = Voies respiratoires supérieures

	Halothane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Odeur	Douce	Acre	Douce	Acre
Vitesse d'induction	Rapide	Longue	Rapide	Moyenne
Vitesse de réveil		Accumulation forte dans les tissus proportionnelle à la durée de l'anesthésie Moyennement rapide	Accumulation modérée dans les tissus proportionnelle à la durée de l'anesthésie Rapide	Ne s'accumule pas dans les tissus Très rapide
Irritation des VRS	-	++	-	+++ Irritation, l'hypersécrétion, toux, blocage inspiratoire, laryngospasme)
Utilisation en induction	Oui	Non	Oui	Non
Utilisation en médecine humaine	Non	Oui	Oui	Oui Contre-indiqué chez l'enfant

d. Métabolisme

Le taux de métabolisation des AH (tableau 7) est un pourcentage de la dose inhalée et dépend notamment des caractéristiques intrinsèques des molécules comme leur solubilité dans le sang et les tissus.

Tableau 7 : Taux de métabolisation des différents anesthésiques halogénés

Taux de métabolisme	
Halothane	20%
Isoflurane	0,2%
Sévoflurane	3-5%
Desflurane	0,01%

Le lieu principal du métabolisme de l'halothane, du sévoflurane, de l'isoflurane et du desflurane est le **foie**, où l'agent subit une désalkylation et une déshalogénéation aboutissant à un composé inactif, et des ions fluorures (ainsi que de brome et chlore pour l'halothane) et d'un métabolite intermédiaire dénué d'activité hypnotique. Ce métabolite est l'hexafluoro-isopropanol (HFIP) pour le sévoflurane, et l'acide trifluoroacétique pour l'halothane, l'isoflurane et le desflurane. Ces métabolites sont éliminés par voie urinaire après avoir subi une réaction de conjugaison. Les ions fluorures sont principalement fixés à l'os, et une plus faible portion est éliminée par voie rénale. La quantité de métabolites formés est proportionnelle au pourcentage de l'anesthésique métabolisé.

En situation d'hypoxie, l'halothane est le seul AH qui peut également subir une réaction de réduction libérant des radicaux libres, pouvant expliquer un aspect de sa toxicité hépatique (*cf.* II.4.E).

e. Élimination

Les AH sont principalement éliminés par **expiration pulmonaire**. L'arrêt d'apport de gaz anesthésique fait rapidement diminuer la pression partielle gazeuse dans l'air alvéolaire. Le gradient de pression partielle entre l'alvéole et le sang est alors favorable à l'élimination pulmonaire de l'anesthésique, et ce d'autant plus rapidement que le coefficient de partition sang/gaz est faible et donc que l'équilibre est atteint rapidement.

La vitesse de réveil dépend donc du coefficient de sang/gaz de l'agent anesthésique (voir plus haut). Néanmoins, la durée de l'anesthésie influe aussi sur la vitesse de réveil, en raison de la liposolubilité de ces molécules qui se stockent dans les graisses. Ainsi le coefficient de partage huile/sang contribue aussi à la vitesse d'élimination en raison du relargage possible de ces molécules à partir du tissu adipeux appelé « redistribution ». Un dernier facteur qui influence l'élimination des AH est la durée totale de l'anesthésie. En effet, plus une anesthésie dure dans le temps, plus l'agent s'accumule dans les différents tissus (notamment adipeux) et plus son élimination sera longue. Une étude publiée en 1997 (Bailey, 1997) s'est intéressée au temps de diminution (c'est-à-dire de diminution de la concentration alvéolaire) de 90% de la concentration initiale d'AH en fonction de la durée de l'anesthésie (figure 13) et a montré qu'après 90 min

d'anesthésie, le temps de diminution du sévoflurane devient significativement plus long que celui du desflurane, et que l'isoflurane a le temps de diminution le plus long. Cela est expliqué par la faible solubilité du desflurane par rapport au sévoflurane et à l'isoflurane, qui s'accumule donc moins dans les tissus et est éliminé plus rapidement.

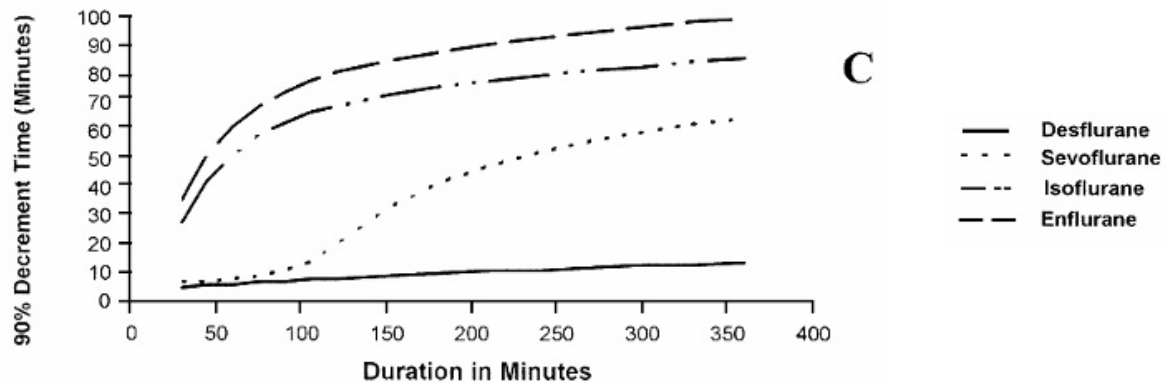


Figure 13 : Temps nécessaire pour diminuer de 90% la concentration plasmatique (Bailey, 1997) de l'isoflurane, du desflurane, de l'enflurane et du sévoflurane en fonction de la durée de l'anesthésie

C. Pharmacodynamie

a. Lieu d'action

La loi de Meyer-Overton a longtemps servi à expliquer le mécanisme d'action des AH. Celle-ci supposait qu'ils agissaient en se liant à la bicouche lipidique membranaire grâce à leurs propriétés liposolubles, permettant d'en modifier les propriétés sans faire intervenir de récepteur protéique particulier. Cette loi admettait néanmoins de nombreuses exceptions ayant remis en question ce mécanisme. Aujourd'hui, de nombreuses cibles cellulaires ont été identifiées, et notamment le récepteur GABA_A, les canaux potassiques et le récepteur NMDA.

Une étude menée en 2000 (Alkire *et al.*, 2000) s'est intéressée à la diminution du métabolisme cérébral du glucose lors d'une anesthésie générale à l'halothane ou à l'isoflurane. Cette étude a mis en évidence que les AH entraînent une diminution globale du métabolisme cérébral, et que certaines régions sont encore moins actives que d'autres. Ces régions sont celles qui sont les plus affectées par les AH. Il s'agit principalement des thalamus, ainsi que de la formation réticulaire du mésencéphale, du prosencéphale basal, du cervelet et du cortex occipital. Ainsi, l'inconscience impliquerait le cerveau sous-cortical et en particulier les **thalamus**. Le lien avec la boucle cortico-thalamique impliquée dans le sommeil physiologique a rapidement été suspecté, c'est-à-dire que l'inconscience était produite par la suppression de l'activité dans les circuits thalamocorticaux. De plus, en 1997, Antognini et son équipe (Antognini *et al.*, 1997) ont montré que le cortex est le seul à être impacté lors de l'administration d'AH à faible dose,

contrairement aux thalamus qui nécessitent de plus fortes doses d'agent volatil pour voir leur activité diminuer. **Le cortex, zone du cerveau responsable de la conscience, est également incriminé dans la perte de conscience induite par les AH lors d'une AG.**

Néanmoins, ces données n'expliquent pas la suppression du mouvement en réponse à un stimulus nociceptif. En effet, il a été démontré expérimentalement que la simple dépression corticale ne permet pas de supprimer les mouvements (Rampil et Laster, 1992). Or chez les animaux, **les AH inhibent le mouvement en réponse à une stimulation nociceptive via une action dans la moelle épinière (Antognini et Schwartz, 1993) et dans les thalamus (Detsch *et al.*, 1999).** Une étude en médecine humaine menée en 2007 (Velly *et al.*, 2007) a permis de relier les thalamus à l'immobilité lors de stimuli nociceptif grâce à l'implantation d'électrodes profondes pour la chirurgie de la maladie de Parkinson. Cette étude a montré que l'effet du sévoflurane apparaît plus tardivement sur les structures sous-corticales (ici les thalamus) en comparaison avec le cortex, que l'inconscience est dépendante du cortex, et que l'absence de mouvement suite à un stimulus douloureux est dépendante des structures sous-corticales (thalamus en particulier).

Les AH ont un effet sur la moelle épinière par suppression de la réponse motrice aux stimulations douloureuses grâce à une action sur de nombreux récepteurs et canaux (Sonner *et al.*, 2003). Cette suppression du mouvement persiste chez le rat décérébré (Rampil, 1994). De plus, la MAC augmente lorsque la circulation spinale est isolée et non soumise à l'effet des AH (Antognini et Schwartz, 1993).

b. Mécanisme moléculaire

Plusieurs auteurs se sont penchés sur les cibles moléculaires des AH. En effet, les agents halogénés modifient le fonctionnement physiologique des neurones via une action sur plusieurs cibles cellulaires bien identifiées : les récepteurs GABA, les récepteurs NMDA et les canaux potassiques 2P (K2P).

Les **récepteurs GABA de type A** (GABA_A) sont des récepteurs-canaux aux ions chlorure présents sur les membranes cellulaires. Ces récepteurs membranaires sont notamment présents sur les neurones et activés par la fixation du GABA, ou acide γ -aminobutyrique. Cette molécule est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. On trouve ces récepteurs dans la plupart des aires cérébrales, mais ils sont plus abondants dans le cortex que dans les thalamus (McKernan et Whiting, 1996 ; Gründer *et al.*, 2001). Les récepteurs GABA_A sont la principale cible de l'action des AH. Ils **potentialisent l'effet inhibiteur** du GABA en augmentant leur sensibilité à leurs agonistes et en prolongeant leur désensibilisation, ce qui **réduit l'excitabilité des neurones** (Antkowiak, 1999). A forte dose, les AH peuvent activer ces récepteurs même en absence du ligand (Yang *et al.*, 1992 ; Jia *et al.*, 2008). Les récepteurs du GABA_A appartiennent à la même famille que les récepteurs à la glycine et à l'acétylcholine, qui sont également sensibles à l'action des AH.

Les **canaux potassiques 2 pores** (2P) sont un sous-type de canal potassium (au même titre que les canaux K⁺ voltage-dépendant). Ils sont notamment présents dans les synapses. Le rôle de ces canaux est de contrôler le potentiel de repos et donc l'excitabilité des cellules. Ces canaux sont **activés par les AH** (Patel *et al.*, 1999), et en particulier certains sous-types (dont TREK-1, TREK-2, TASK-1, TASK-3 et TRESK) (Patel *et al.*, 1999 ; Liu *et al.*, 2004). L'activation de ces canaux entraîne une **hyperpolarisation membranaire**.

Les **canaux NMDA** (N-méthyl-D-aspartate) sont des canaux calciques présents en pré-synaptique et en post-synaptique. Ils interviennent dans la transmission synaptique de l'influx

nerveux. Les AH **inhibent** ces canaux de façon dose-dépendante (Hollmann *et al.*, 2001 ; Solt *et al.*, 2006).

Les AH agissent donc en inhibant la transmission de l'influx dans la synapse en potentialisant l'effet d'inhibition du GABA, mais également en provoquant une hyperpolarisation membranaire qui réduit les effets des courants excitateurs, et en inhibant la propagation axonale de l'influx nerveux via l'inhibition des récepteurs NMDA.

Le mécanisme n'est toujours pas clairement élucidé, et d'autres effecteurs moléculaires semblent impliqués dans le mode d'action des AH. C'est le cas des récepteurs à la glycine (Downie *et al.*, 1996 ; Mascia *et al.*, 1996), certains sous-types de canaux Na⁺ (OuYang et Hemmings, 2007) ou des récepteurs à l'acétylcholine (Flood *et al.*, 1997 ; Alkire et Haier, 2001). Les récepteurs à la glycine semblent notamment avoir un rôle inhibiteur proche de celui des récepteurs A du GABA. De plus, on trouve ces deux récepteurs dans le cerveau et dans la moelle épinière, et plus précisément aux mêmes localisations dans les membranes cellulaires des axones de la moelle épinière (Bohlhalter *et al.*, 1994).

3. Méthode d'administration

Les AH sont liquides à température et pression ambiante, et doivent donc être vaporisés pour être utilisés. Pour cela, différentes machines d'anesthésie existent et sont chacune adaptées à un seul type d'anesthésique volatil. En effet, la pression de vapeur saturante, c'est-à-dire la capacité d'un anesthésique halogéné à s'évaporer dépend de la nature de celui-ci (tableau 5).

Le circuit doit également être choisi avec soin, en particulier lors d'utilisation de sévoflurane. En effet, le **composé A** (ou ether fluorométhyl-2,2-difluoro-1-(trifluorométhyl) vinylique) (figure 14) est issu de la dégradation du sévoflurane chauffé au contact de la chaux sodée, élément essentiel des circuits anesthésiques. Ce composé est néphrotoxique chez le rat, voire létal à fortes doses. C'est ce composé qui a essentiellement limité l'utilisation du sévoflurane après sa découverte. Néanmoins, plusieurs études se sont penchées sur le sujet, et l'effet néphrotoxique du sévoflurane sur l'Homme semble minime (Kenna et Jones, 1995 ; Kharasch *et al.*, 1995 ; Bito *et al.*, 1997). L'utilisation de circuits ré-inhalatoires est néanmoins peu recommandée afin de réduire l'accumulation de métabolites toxiques (Mama *et al.*, 2015).



Figure 14 : Formule moléculaire du composé A (ether fluorométhyl-2,2-difluoro-1-(trifluorométhyl)vinylique) (National Center for Biotechnology Information, 2022)

4. Effets indésirables des AH

Bien que les AH soient considérés comme sûrs, certains effets indésirables sont à connaître et surveiller. Les principaux effets secondaires sont les effets cardiocirculatoires et respiratoires.

A. Effets cardiocirculatoires

Les manifestations cardiaques des différents agents ont été analysées en détail dans plusieurs études (Harkin *et al.*, 1994 ; Kawasaki *et al.*, 1994 ; Sousa *et al.*, 2008) qui ont observé une **dépression cardiaque significative** dès que la MAC est atteinte, chez tous les agents halogénés. Les agents anesthésiques induisent une baisse de la pression artérielle systémique et de la résistance vasculaire systémique ainsi qu'une chute du débit cardiaque et une dépression myocardique à doses plus élevées, entraînant une hypotension artérielle systémique corrélée à la profondeur de l'anesthésie.

a. Effets hémodynamiques

- *Inotropie cardiaque*

L'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane ont un **effet inotrope négatif** similaire (Pagel *et al.*, 1991 ; Harkin *et al.*, 1994 ; Hanouz, 1999). L'halothane quant à lui semble posséder un effet inotrope négatif supérieur à celui de l'isoflurane (Marano *et al.*, 1997).

Il est important de noter que la baisse de la contractilité cardiaque peut se manifester par une tachycardie compensatrice, en particulier chez le jeune (Eger, 1984).

- *Chronotropie cardiaque*

Plusieurs études menées sur des humains volontaires et chez le porc indiquent que le sévoflurane et l'isoflurane semblent conserver la fréquence cardiaque (Holaday et Smith, 1981 ; Manohar et Parks, 1984 ; Sousa *et al.*, 2008). Mais des études chez le chien ont montré une **augmentation de la fréquence cardiaque** sous isoflurane et sévoflurane (Bernard *et al.*, 1990 ; Merin *et al.*, 1991 ; Harkin *et al.*, 1994 ; Mutoh *et al.*, 1997), ainsi que sous halothane (Hartman *et al.*, 1992).

Le desflurane quant à lui peut également initier une forte hausse de la fréquence cardiaque chez l'Homme (Ebert et Muzi, 1993 ; Weiskopf *et al.*, 1994) et le chien (Merin *et al.*, 1991 ; Hartman *et al.*, 1992 ; Clarke *et al.*, 1996). Cette tachycardie survient lorsque la dose administrée de desflurane augmente rapidement ou dépasse la dose de 1,25 MAC (Ebert et Muzi, 1993 ; Moore *et al.*, 1994). Elle fut d'abord imputée à une forte activation sympathique par l'agent halogéné (Ebert et Muzi, 1993), mais d'autres études semblent indiquer qu'elle serait d'avantage due à une inhibition vagale chez le chien (Picker *et al.*, 2003).

Néanmoins, tous ces résultats sont variables et les études ne sont pas unanimes. Plusieurs facteurs semblent entrer en jeu, comme l'espèce, la MAC atteinte, la rapidité d'induction ou encore les molécules utilisées lors de la prémédication.

- *Effet sur la pression artérielle, résistance vasculaire périphérique et débit cardiaque*

La pression artérielle (PA) est liée à la fréquence cardiaque (FC), au volume d'éjection systolique (VES) et aux résistances veineuses périphériques (RVP) par la relation suivante :

$$PA = FC \times VES \times RPV$$

Les AH entraînent une **vasodilatation**. Cela se traduit par une **diminution dose-dépendante de la RVP et de la PA** lors d'administration de sévoflurane, d'isoflurane, d'halothane ou de desflurane (Merin *et al.*, 1991 ; Mutoh *et al.*, 1997 ; Hikasa *et al.*, 1997). Cette baisse de PA est similaire entre les 4 agents anesthésiques.

b. Rythmicité cardiaque

Les AH sensibilisent le myocarde à l'activité arythmogène des catécholamines.

L'administration d'halothane est associée à un risque de survenue **d'arythmies**, et en particulier des extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires peropératoires plus élevées que lors d'utilisation d'isoflurane (Purchase, 1966 ; Courtinat *et al.*, 1986). Bien que tous les AH soient susceptibles de produire des arythmies, **le seuil arythmogène semble beaucoup plus élevé pour le sévoflurane, le desflurane et l'isoflurane que pour l'halothane** (Sumikawa *et al.*, 1983 ; Hayashi *et al.*, 1988 ; Moore *et al.*, 1993 ; Mutoh *et al.*, 1997) (Tableau 8).

Tableau 8 : Dose arythmogène à l'adrénaline chez le chien non prémédiqué ; la dose arythmogène correspond à la dose injectée d'adrénaline à partir de laquelle on observe au moins 4 contractions ventriculaires prématurées en 15 secondes (Pace *et al.*, 1979)

	Dose arythmogène (µg/kg/min)	Référence
Halothane	2,18	(Sumikawa <i>et al.</i> , 1983)
Isoflurane	9,81	(Hayashi <i>et al.</i> , 1988)
Sévoflurane	8,57	

c. Effets sur la perfusion des organes

La perfusion des organes pendant une anesthésie utilisant des agents halogénés a été étudiée. Les résultats suggèrent que le desflurane maintient le flux sanguin myocardique, hépatique, intestinal et musculaire squelettique, l'isoflurane diminue la perfusion myocardique, intestinale et musculaire squelettique mais pas la perfusion hépatique, et l'halothane diminue la perfusion tissulaire de tous ces organes (Hartman *et al.*, 1992). La perfusion rénale quant à elle n'est pas affectée à dose thérapeutique par l'administration de desflurane, de sévoflurane, d'halothane ou d'isoflurane (Priano, 1985 ; Merin *et al.*, 1991 ; Conzen *et al.*, 1992).

d. Effets sur l'hémostase sanguine

Certains AH ont également des effets sur la coagulation plaquettaire. En effet, Dogan *et al.* ont démontré *in vitro* que le sévoflurane a un **effet inhibiteur significatif sur l'agrégation plaquettaire** peropératoire et postopératoire précoce, alors que l'isoflurane n'a aucun effet (Dogan *et al.*, 1999). De plus, le temps de saignement est augmenté lors d'une anesthésie au sévoflurane mais pas à l'isoflurane (Yokubol *et al.*, 1999). L'halothane inhibe également l'agrégation plaquettaire et augmente le temps de saignement *in vivo* et *in vitro* (Gibbs, 1991), bien plus que

l'isoflurane (Bertrand *et al.*, 1987). Par conséquent, l'isoflurane peut être préféré comme anesthésique général chez les patients présentant une tendance hémorragique per-opératoire.

Globalement, les effets cardiocirculatoires sont comparables d'un anesthésique halogéné à l'autre (Grosenbaugh et Muir, 1998). Cependant, l'isoflurane semble produire la plus faible dépression cardiaque (Clarke, 1999). Ces modifications de la fonction myocardique doivent être soigneusement prises en compte lorsque les AH sont utilisés chez des chiens ayant une faible réserve cardiovasculaire.

B. Effets sur la ventilation

Les AH induisent une inhibition des centres respiratoires, d'où une nécessité de surveiller le patient pendant tout le temps de l'anesthésie et jusqu'au réveil. Les agents provoquent une **dépression respiratoire** pouvant entraîner une hypoxie (baisse de la PaO₂), une acidose et une hypercapnie (Jones, 1990 ; Warltier et Pagel, 1992) voire évoluer vers une apnée stricte. Une **bronchodilatation** peut également être observée, associée à une altération des réflexes (toux, spasmes) (Clarke, 1999).

Le desflurane, lorsqu'utilisé en induction chez l'Homme, cause une augmentation des sécrétions bronchiques, de la toux et des apnées, justifiant que cet agent n'est pas acceptable en induction chez l'Homme. Chez le chien, une induction au masque utilisant des doses élevées ne semble pas provoquer de problème (Hammond *et al.*, 1994 ; McMURPHY et Hodgson, 1995).

C. Effets sur le système nerveux central

a. Seuil épileptogène

Chez l'Homme, des mouvements pseudo-convulsifs et des tracés EEG épileptiformes ont été observés lors d'anesthésie au **sévoflurane** chez des patients sains (Adachi *et al.*, 1992 ; Yli-Hankala *et al.*, 1999). Le potentiel épileptiforme du sévoflurane est dose-dépendant (Jääskeläinen *et al.*, 2003). L'hypocapnie est également un facteur de risque. Cet agent est déconseillé à des doses supérieures à 1,5 MAC chez les patients épileptiques ou lors d'hyperventilation (Constant *et al.*, 2005).

Le desflurane et l'halothane ne semblent pas produire d'activité épileptiforme chez l'Homme, même à forte dose et en hypocapnie (Joas *et al.*, 1971 ; Rampil *et al.*, 1991 ; Murao *et al.*, 2002). L'isoflurane et le desflurane possèdent un effet antiépileptique chez l'Homme chez qui il peut être utilisé lors d'état de mal épileptique (Kofke *et al.*, 1989 ; Sharpe *et al.*, 2002 ; Mirsattari *et al.*, 2004).

Les publications portant sur le chien ne rapportent **pas d'activité épileptogène du sévoflurane et de l'isoflurane** excepté de très rares cas (Scheller *et al.*, 1990). D'autres animaux ont été étudiés comme le lapin et le porc, et ne témoignent pas non plus d'une activité épileptogène induite par l'isoflurane ou le sévoflurane (Scheller *et al.*, 1988 ; Rampil *et al.*, 1988). Néanmoins, une étude récente menée chez le **cheval** fait opposition à ces constatations. En effet, cette publication indique que l'isoflurane et l'halothane peuvent entraîner un tracé épileptiforme dans cette espèce (Williams *et al.*, 2016). Les auteurs déconseillent l'emploi de ces agents anesthésiques chez le cheval.

b. Modification du débit sanguin cérébral et de la consommation en oxygène

Le territoire cérébral est affecté par une modification de la perfusion sanguine pendant une anesthésie aux AH. Plusieurs études se sont penchées sur la modification du débit sanguin cérébral (*Cerebral Blood Flow, CBF*) et de la consommation cérébrale en oxygène lors de chirurgies sous différents AH. Il est aujourd'hui acquis que tous les AH semblent provoquer une augmentation dose-dépendante du CBF (Cucchiara *et al.*, 1974 ; Matta *et al.*, 1995 ; Matta *et al.*, 1999). Cette augmentation du CBF est régionalisée : elle est plus importante dans les thalamus et le cervelet que dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex moteur, le cortex préfrontal médial et le caudé (C.-X. Li *et al.*, 2013), ce qui semble cohérent avec les lieux d'action cérébraux des AH (cf. II.2.C.a).

Plusieurs chercheurs ont comparé les effets sur le CBF et la consommation d'O₂ lors d'une anesthésie sous sévoflurane, sous isoflurane et sous desflurane. Elles indiquent que les trois agents **augmentent le débit sanguin cérébral et diminuent la consommation cérébrale d'oxygène** (Lutz *et al.*, 1990 ; Scheller *et al.*, 1990 ; Oshima *et al.*, 2003). L'halothane quant à lui semble avoir des effets moins vasodilatateurs que l'isoflurane et le desflurane (Matta *et al.*, 1995). L'augmentation du CBF semble dépendre principalement de deux facteurs : la vasodilatation du territoire cérébral (couplage flux-métabolisme) et la réduction du métabolisme local responsable d'une vasoconstriction (couplage débit-métabolisme) (Hansen *et al.*, 1989 ; Matta *et al.*, 1995).

c. Effets sur le tracé encéphalographique

Les observations électroencéphalographiques réalisées sur des animaux sous anesthésie générale aux AH témoignent que pour des doses croissantes d'anesthésiques volatils, le rythme α (éveil) évolue en une diminution de la fréquence et une augmentation de l'amplitude des ondes et est progressivement remplacé par des ondes δ (stade 3 du sommeil lent) (Lutz *et al.*, 1990 ; Rampil *et al.*, 1991 ; Kameyama, 1994). Lorsque la dose d'anesthésique inhalé augmente trop, une suppression des rafales est observée. Ces observations sont similaires avec tous les agents volatils. De plus, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane ne sont pas associés à une activité convulsive à quelque dose que ce soit, contrairement à l'enflurane (Scheller *et al.*, 1990).

d. Tracé EEG et profondeur de l'anesthésie

Bien que le tracé EEG soit corrélé à l'état d'inconscience, celui-ci ne permet pas de prédire la profondeur de l'anesthésie ou la nociception subie par l'animal (Dwyer *et al.*, 1994). Plusieurs indicateurs développés dans le but d'évaluer la profondeur anesthésique et la nociception existent en médecine humaine. De nombreux auteurs se sont penchés sur ces indicateurs et ont cherché à les appliquer à la médecine vétérinaire. C'est en particulier le cas de l'indice bispectral (BIS), de l'entropie spectrale et de l'indice qNOX.

L'indice bispectral (BIS) est basé sur l'observation du tracé de l'EEG et est utilisé dans le but de mesurer l'effet hypnotique des médicaments anesthésiques chez l'Homme. Il s'agit d'un nombre compris entre 0 et 100 (0 signifiant l'absence totale d'activité sur l'encéphalogramme et 100 représentant une conscience complète) (March et Muir, 2005). Le BIS a été utilisé lors de l'anesthésie de porcs (Haga *et al.*, 1999 ; Martín-Cancho *et al.*, 2003 ; Martín-Cancho *et al.*, 2006), chevaux (Haga et Dolvik, 2002 ; Williams *et al.*, 2016), chèvres (Antognini *et al.*, 2000), veaux (Deschk *et al.*, 2016), chiens (Morgaz *et al.*, 2009 ; Bleijenbergh *et al.*, 2011) et chats (March et Muir, 2003). Ces nombreuses études indiquent que l'indice bispectral n'est **pas fiable** pour évaluer

la profondeur de l'anesthésie chez l'animal, ni pour monitorer la nociception au cours d'une anesthésie générale.

L'entropie spectrale et l'indice qNOX ne sont pas applicables en médecine vétérinaire et ne seront pas développés.

D. Effets sur la fonction rénale

Les AH ne possèdent **pas de toxicité rénale directe**. Le méthoxyflurane et le sévoflurane possèdent une toxicité indirecte via les métabolites produits lors de leur dégradation dans l'organisme. En effet, les biotransformations des AH produisent des ions fluorures inorganiques, et il fut suspecté pendant longtemps que ces ions étaient à l'origine d'une néphrotoxicité. Néanmoins, les études menées sur l'animal et l'Homme n'ont pas montré de toxicité rénale, même au-delà de la concentration plasmique théoriquement toxique de 50µmol/L (Cook *et al.*, 1975a ; Cook *et al.*, 1975b).

De même, la néphrotoxicité du composé A produit par la dégradation du sévoflurane dans la machine d'anesthésie (*cf.* II.3.) semble minime chez l'Homme et le chien (Malan, 1995 ; Smith *et al.*, 1996 ; Bito *et al.*, 1997), bien qu'elle induise une nécrose tubulaire chez le rat (Gonsowski *et al.*, 1994).

E. Effets sur la fonction hépatique

Les AH présentent une toxicité hépatique non négligeable. Il existe deux types d'hépatotoxicité induite par les AH : non immuno-allergique (type I), et immuno-allergique (type II).

La toxicité hépatique **d'origine immunoallergique** (type II) est liée à la production d'acide trifluoroacétique lors du métabolisme de l'halothane, de l'isoflurane et du desflurane. Ce métabolite se comporte comme un haptène qui se lie avec certaines protéines hépatiques et forme un néoantigène. Celui-ci stimule la production d'auto-anticorps de type IgG spécifiquement dirigés contre ce néoantigène (Sato *et al.*, 1985). Il a été démontré que plus le métabolisme de l'agent halogéné est important, plus la quantité de néoantigènes formés est importante, augmentant le risque d'hépatite fulminante (Njoku *et al.*, 1997). **L'halothane** étant métabolisé à 20% (tableau 6), cela en fait l'agent le plus associé à un risque d'hépatite, bien que cela reste exceptionnel. Le type II provoque une hépatite dite fulminante, aiguë et mortelle dans la plupart des cas. En cas de survenue d'une hépatite fulminante (caractérisée par une nécrose hépato-cellulaire aiguë), il est impossible d'utiliser par la suite un AH en raison du caractère immunologique de cette réaction. Seul le sévoflurane pourrait être utilisé car son métabolite est différent (hexafluoro-isopropanol) et théoriquement non immunisant (Kharasch *et al.*, 1995 ; Odin et Nathan, 2005).

L'halothane est le seul AH responsable d'une hépatotoxicité directe, **non immunologique** (type I). Cet agent induit une cytolysse hépatique biologique et est lié à la synthèse de radicaux libres en quantité excessive lors du métabolisme anaérobie (Nielsen *et al.*, 1997). L'hépatite de type I est légère, associée à peu de symptômes.

F. Effets émétisants

Les AH sont aussi connus pour induire une excitation du centre du vomissement. Ils possèdent donc un **effet nauséux et émétisant post-opératoire** chez l'Homme pouvant toucher jusqu'à 32% des patients lors de chirurgie couplée à l'utilisation d'opioïdes (Ræder *et al.*, 1997 ; LORNE, 2004). Chez des humains volontaires sans utilisation concomitante d'autres molécules, l'incidence de ces nausées et vomissements est assez faible (Eger *et al.*, 1997). Les animaux et en particulier le chien semblent également susceptibles de présenter des nausées et vomissements au réveil d'anesthésie (Tsai *et al.*, 2007 ; Lozano *et al.*, 2009).

G. Risque d'hyperthermie maligne

Enfin, tous les AH sont susceptibles d'être déclencheurs d'hyperthermie maligne (HM) (Dépret et Krivosic-Horber, 2001). Mais l'**halothane** est le principal agent responsable du développement de cette affection (même si certains cas sont décrits avec l'isoflurane) (Wedel *et al.*, 1993).

L'HM se caractérise par une augmentation rapide de la température corporelle, une sudation, une polypnée, une tachycardie, une acidose métabolique sévère, une hypo ou une hypertension, une rigidité musculaire et des troubles cardiaques (Odin et Nathan, 2005 ; Blot, 2005). Cette hyperthermie peut se manifester plusieurs heures après l'anesthésie (Wedel *et al.*, 1993) et est mortelle si aucun traitement n'est mis en place (Dantrolène). Cette myopathie se développe notamment chez les patients atteints d'une mutation du RYR1 (récepteur 1 à la ryanodine) (Roberts *et al.*, 2001). Cette mutation est autosomique récessive chez le porc (Fujii *et al.*, 1991), autosomique dominante chez le chien (O'Brien *et al.*, 1983) et suspectée chez le cheval (Aleman *et al.*, 2004 ; Aleman *et al.*, 2009). De plus, elle semble toucher principalement les chiens de race croisé, malgré l'étude de certaines races pures comme le Greyhound (Cosgrove *et al.*, 1992).

En cas de survenue d'une hyperthermie, le risque de récurrence contre-indique absolument tous les anesthésiques par inhalation.

H. Utilisation en obstétrique

Les anesthésiques volatils **traversent la barrière placentaire**. Leurs effets sur les fœtus sont comparables à ceux qu'ils exercent sur la mère. En effet, le degré de dépression chez les fœtus et les nouveau-nés est proportionnel à la profondeur de l'anesthésie de la mère : **plus l'anesthésie de la mère est profonde, plus la dépression fœtale est importante** (Ryan et Wagner, 2006 ; Traas, 2008 ; Smith, 2012). La respiration étant la principale méthode d'élimination de l'isoflurane et du sévoflurane, les nouveau-nés apnéiques auront des difficultés à éliminer ces molécules.

De plus, les AH entraînent une diminution de la fréquence cardiaque du fœtus et une baisse de la pression artérielle moyenne maternelle à 2MAC d'isoflurane et de sévoflurane (Palahniuk *et al.*, 1974 ; Okutomi *et al.*, 2009). Ils provoquent également une diminution de la perfusion utérine et une acidose métabolique chez le fœtus après 15min à 2MAC d'isoflurane (Palahniuk et Shnider, 1974). Néanmoins, l'ensemble des mesures effectuées ont montré que l'anesthésie n'était pas à l'origine d'une hypoxie cérébrale fœtale.

Il est recommandé de **préférer l'utilisation de l'isoflurane ou du sévoflurane** à celle de l'halothane (Palahniuk et Shnider, 1974 ; Okutomi *et al.*, 2009) et d'administrer l'anesthésique

volatil dans un mélange gazeux contenant au minimum 50 % d'oxygène. Cela permet d'optimiser l'oxygénation des fœtus en cas de bradypnée ou d'apnée maternelle (Bille, 2013).

I. Risques pour l'utilisateur

Les vétérinaires sont couramment exposés à l'inhalation des AH (GARDNER *et al.*, 1991). Les risques pour la santé des cliniciens sont élevés : troubles neurologiques, cancérogénèse, génotoxicité, effets sur le système immunitaire, sur la reproduction et atteintes hépatiques (hépatite à l'halothane) principalement (Roussel et Barret, 2003).

La manipulation des AH est donc une action à risque en médecine vétérinaire qu'il ne faut pas négliger et est fortement contre-indiquée lors d'une grossesse.

Les différents agents doivent être utilisés de façon raisonnée en tenant compte de leurs effets sur l'organisme, ainsi que de leurs caractéristiques intrinsèques.

5. Utilisation pratique des anesthésiques halogénés

Les AH appartiennent à la grande famille des anesthésiques généraux. Ils sont donc capables d'induire une **narcose** caractérisée par une inconscience profonde non réversible par un stimulus nociceptif. Ils présentent également de bonnes capacités de **myorésolution**. Leur effet **analgésique** est faible.

Les AH sont aujourd'hui utilisés couramment en médecine vétérinaire pour leur facilité d'emploi (induction rapide, maintien facile) et leur sécurité. Ils sont principalement utilisés en **relai anesthésique au cours de la phase d'entretien** de l'anesthésie après une induction réalisée par voie intraveineuse avec un hypnotique injectable tel que le propofol. Néanmoins, certains d'entre eux peuvent également être utilisés en induction, au masque ou en cage à induction, principalement pour gérer les animaux agressifs, mais également pour endormir les nouveaux animaux de compagnie (NAC) et les animaux pour lesquels la pose d'une voie intraveineuse est difficile. Il est indispensable de rappeler que leur utilisation dans ce but n'est pas considérée comme une bonne pratique vétérinaire. Si besoin est, il est alors préférable d'utiliser du sévoflurane car il provoque moins d'irritation des voies respiratoires supérieures contrairement à l'isoflurane, à l'halothane et au desflurane (Doi et Ikeda, 1993) (Tableau 6). Le sévoflurane est également l'agent permettant une vitesse d'endormissement la plus rapide. Il est intéressant de noter que le desflurane est contre-indiqué en induction chez les enfants en médecine humaine à cause de ses complications directement liées à son âcreté : toux, hypersécrétions, laryngospasme, hypoxie.

En pratique, la principale différence justifiant le choix d'un agent préférentiellement à un autre réside dans son prix. En effet, **l'isoflurane est le moins cher des anesthésiques halogénés**. Vient ensuite le sévoflurane dont le prix est accessible pour les pays riches, et enfin le desflurane (120€ pour 25 centilitres). Le prix d'achat de plusieurs machines anesthésiques est également à prendre en compte.

Aujourd'hui, l'isoflurane est l'AH le plus utilisé en France grâce à sa sécurité et à son faible coût. Néanmoins, il tend à être remplacé par le sévoflurane et le desflurane, notamment dans les pays de l'est. Au Japon, le sévoflurane est l'anesthésique inhalé le plus utilisé depuis de nombreuses années (Brown, 1995).

Les AH sont utilisés couramment en médecine vétérinaire et humaine depuis de nombreuses années, et leur mécanisme d'action anesthésique est relativement bien connu, ainsi que leurs effets bénéfiques et indésirables. Depuis plusieurs dizaines d'années, ces agents volatils ont révélé leur potentiel protecteur d'organe lorsqu'ils sont utilisés dans un contexte d'ischémie : c'est ce qu'on appelle le conditionnement anesthésique. La troisième partie se concentre sur les différents types de conditionnement, et les mécanismes moléculaires par lesquels les AH modulent les effets délétères de l'IR sur les tissus pour produire un effet protecteur d'organe.

Troisième partie : Le conditionnement pharmacologique, ou l'utilisation des AH dans la lutte contre les lésions induites par l'ischémie-reperfusion

1. Les différents types de conditionnement

A. Pharmacologique ou ischémique

Le conditionnement **ischémique** est un phénomène par lequel de courtes séquences d'ischémie-reperfusion appliquées à un organe confèrent un certain degré de **protection** contre des atteintes ischémiques prolongées. L'objectif est de **réduire les lésions tissulaires** survenant à la suite d'une ischémie prolongée. Le conditionnement ischémique a beaucoup été étudié pour ses effets sur le myocarde car sa plus grande application est la prise en charge de l'infarctus du myocarde chez l'Homme. Néanmoins, ce phénomène s'applique à tous les organes, et notamment le rein et le cerveau.

Le conditionnement ischémique peut être imité grâce à certaines molécules **pharmacologiques**, comme les anesthésiques halogénés qui ont tous prouvé avoir un effet protecteur d'organe *in vitro* (Pagel et Crystal, 2018).

B. Pré- et post- conditionnement

Plusieurs types de conditionnement existent. La première distinction à faire concerne le préconditionnement (PréC) et le postconditionnement (PostC).

Le **préconditionnement** a été décrit pour la première fois par Murry et son équipe en 1986 (Murry *et al.*, 1986). Celui-ci a montré que la taille de l'infarctus du myocarde induit par une occlusion coronarienne prolongée était très diminuée lorsque cet infarctus était précédé de plusieurs épisodes brefs d'ischémie-reperfusion. Ainsi, le PréC peut être ischémique, ce qui consiste à réaliser de brefs épisodes d'ischémie-reperfusion **avant** une ischémie prolongée. Mais il peut également être mimé par des molécules comme le nicorandil (Imagawa *et al.*, 1998), la morphine (Schultz *et al.*, 1996), des donneurs de monoxyde d'azote (Tissier *et al.*, 2003), et les AH. On parle de **PréC pharmacologique ou anesthésique**. D'autres formes de préconditionnement existent, comme le PréC à l'exercice physique (Yamashita *et al.*, 1999) ou lors d'un choc thermique (Yamashita *et al.*, 1998).

Le **postconditionnement** a été décrit 17 ans plus tard (Zhao *et al.*, 2003). Le PostC peut être ischémique ce qui consiste à réaliser de brefs épisodes d'ischémie-reperfusion **après** une ischémie prolongée. De même que le PréC, le PostC peut être mimé par des molécules comme l'insuline (associée à l'administration de glucose et de potassium) (Díaz *et al.*, 1998), l'érythropoïétine (Parsa *et al.*, 2004), la ciclosporine (Piot *et al.*, 2008), et les AH. On parle alors de **PostC pharmacologique ou anesthésique**.

Certains auteurs s'accordent à dire qu'il n'y aurait pas d'effet additif du PréC et du PostC (Halkos *et al.*, 2004 ; Tsang *et al.*, 2004), mais les résultats ne sont pas univoques (Obal *et al.*, 2005).

En médecine vétérinaire, on s'intéresse surtout aux effets du postconditionnement car le préconditionnement est difficilement applicable en pratique, excepté dans le cadre d'une chirurgie.

C. Conditionnement à distance ou local

Le conditionnement ischémique **local** correspond au conditionnement « classique », et consiste donc à appliquer de brefs cycles d'ischémie-reperfusion à un organe afin de protéger **ce même organe** contre une ischémie prolongée à venir.

Le conditionnement ischémique **à distance** est une méthode par laquelle de brefs cycles d'ischémie-reperfusion dans un organe confèrent une protection contre une ischémie prolongée dans **d'autres organes**. Przyklenk et son équipe ont montré en 1993 chez le chien que la réalisation d'un PréC ischémique au niveau de l'artère circonflexe protégeait d'une ischémie sévère au niveau de l'artère interventriculaire antérieure et diminuait de 63% la taille de l'infarctus du myocarde (Przyklenk *et al.*, 1993). De la même manière, il a été montré chez le lapin que la réalisation d'ischémies itératives au niveau de la patte avant un infarctus expérimental entraînait une diminution significative de la taille de l'infarctus (65%) chez les animaux traités (Birnbbaum *et al.*, 1997). Des résultats semblables ont été obtenus chez le porc (Andreka *et al.*, 2007), chez le rat (Ren *et al.*, 2009), chez l'Homme (Loukogeorgakis *et al.*, 2007). Le conditionnement à distance concerne le PréC et le PostC, et semble avoir des propriétés protectrices des organes aussi importantes que le conditionnement local (Gho *et al.*, 1996 ; Kerendi *et al.*, 2005 ; Gritsopoulos *et al.*, 2009).

Un effet additif du conditionnement local et du conditionnement à distance a été rapporté dans la bibliographie (Xin *et al.*, 2010).

D. Préconditionnement précoce et tardif

Deux fenêtres de protection ont été identifiées après la réalisation d'un préconditionnement ischémique. En effet, le PréC agit de façon biphasique et on distingue donc : le préconditionnement **précoce** (ou classique), qui dure 1 à 2h juste après les épisodes d'ischémie-reperfusion (Murry *et al.*, 1991), et le préconditionnement **tardif** (ou retardé) qui apparaît 24h après les épisodes d'ischémie-reperfusion et dure jusqu'à 48-72h (Szekeres *et al.*, 1993).

La figure 15 récapitule les différents types de conditionnement décrits précédemment.

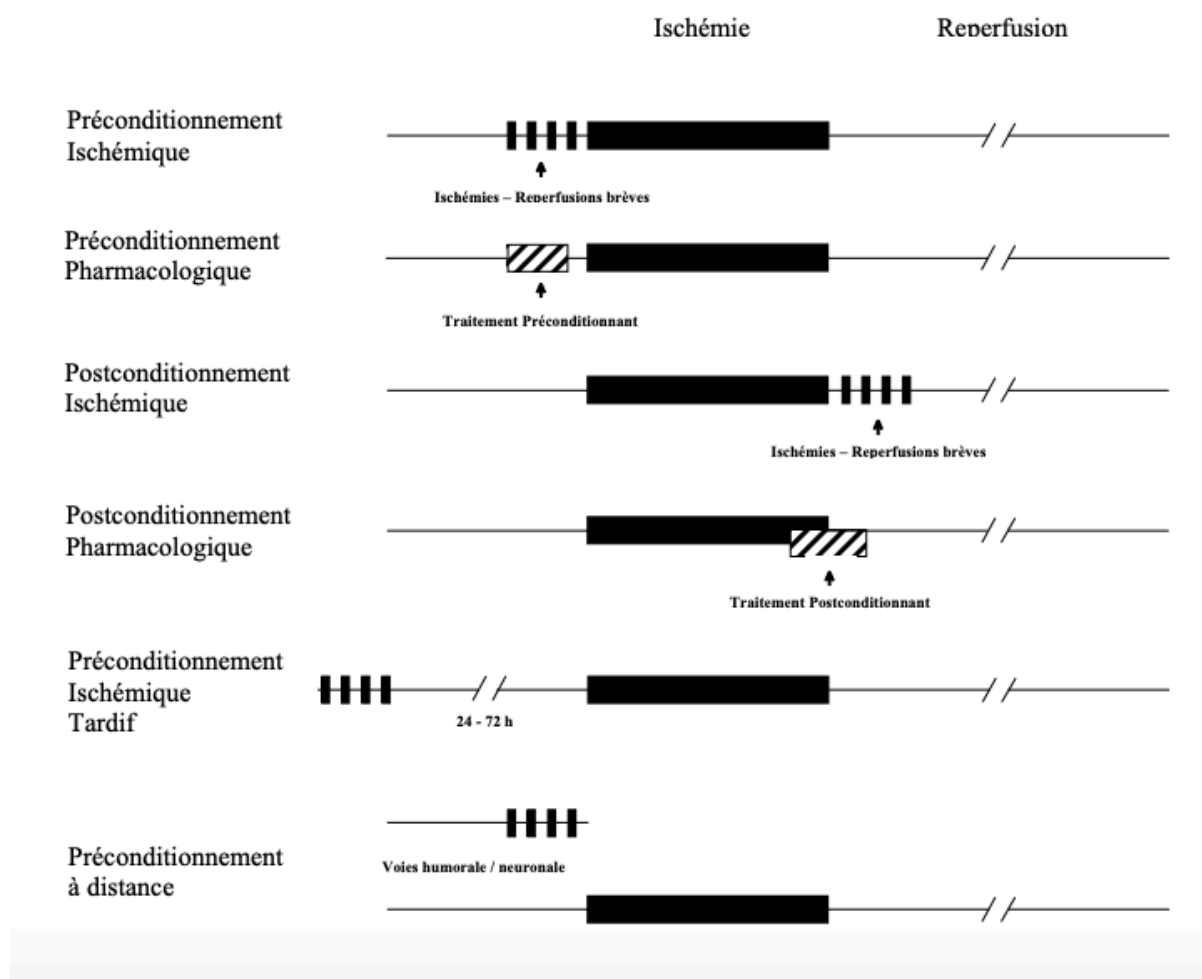


Figure 15 : Les différents types de conditionnement (Chiari *et al.*, 2019)

Les blocs blancs avec des rayures obliques représentent la période d'administration continue de l'AH ; les traits noirs verticaux représentent la réalisation de multiples épisodes d'ischémie brève itératives ; les blocs noirs représentent la durée de l'ischémie

2. Le conditionnement pharmacologique aux AH

Les effets protecteurs des agents halogénés ont été étudiés dès 1973. Bland J et Loewenstein ont été les premiers à décrire que l'halothane diminue la sévérité de l'ischémie myocardique induite expérimentalement chez des chiens dont l'artère coronaire était temporairement occluse (Bland et Loewenstein, 1976). De nombreuses publications ont ensuite montré que tous les AH présentent des effets protecteurs des organes, mimant le phénomène de conditionnement ischémique, qu'ils soient utilisés en **PréC** ou en **PostC**. Les AH ont également une cinétique d'action biphasique et sont responsables d'une **protection précoce et tardive** (Lutz et Liu, 2004 ; Takahashi *et al.*, 2004). Enfin, l'effet protecteur des AH est **dose dépendant** (Kehl *et al.*, 2002 ; Ludwig *et al.*, 2003), et **s'exprime mieux chez le jeune** que chez l'animal âgé (Sniecinski et Liu, 2004).

Nous nous limiterons par la suite au PréC et au PostC anesthésique, et en particulier à leurs effets en termes de cardioprotection et de neuroprotection.

L'effet protecteur des AH a été étudié afin de mieux le comprendre dans le but de s'en servir en médecine dans un contexte faisant intervenir une affection ischémique. Les mécanismes moléculaires sont donc investigués, mais il semblerait que les AH permettent en partie de moduler les effets néfastes pour la cellule, causés par l'ischémie et la reperfusion, et agiraient en partie sur d'autres effecteurs moléculaires.

3. Les mécanismes moléculaires du conditionnement anesthésique

Le PréC et le PostC procurent tous les deux une protection contre l'ischémie, mais les mécanismes en jeu présentent des différences.

A. Préconditionnement anesthésique

Trouver le mécanisme d'action du conditionnement et expliquer son action protectrice sur plusieurs organes en même temps a constitué un défi pendant de nombreuses années. Ce mode d'action n'est pas totalement élucidé ce jour, mais il est aujourd'hui acquis qu'il fait intervenir de nombreuses voies de signalisation et de facteurs moléculaires. Les cardiomyocytes et les neurones, deux types cellulaires très différents et séparés par la barrière hémato-encéphalique, sont sujets au conditionnement anesthésique et les effets protecteurs sont expliqués par de nombreux mécanismes moléculaires communs, et notamment la médiation de la fonction mitochondriale, la libération de cytokines inflammatoires et l'apoptose cellulaire (figure 19).

a. Canaux potassiques mitochondriaux sensibles à l'ATP

Les mitochondries sont responsables de la majeure partie de la production d'ATP et d'ERO lors d'une lésion d'ischémie-reperfusion (*cf.* 1.3.), et sont impliquées dans le mécanisme protecteur du preconditionnement anesthésique (PréCA) grâce aux **canaux potassiques mitochondriaux sensibles à l'ATP** (mK_{ATP}). Certaines études ont montré que les AH comme le sévoflurane, le desflurane, l'halothane et l'isoflurane protègent le myocarde et le cerveau en jouant sur l'activation de ce canal (Zaugg *et al.*, 2002 ; Obal *et al.*, 2005). Son **ouverture** entraîne un afflux de potassium (Jiang *et al.*, 2007), empêche la contraction du volume de la matrice mitochondriale (Riess *et al.*, 2008), un ralentissement de la surcharge en calcium dans les mitochondries, la production d'ERO et l'activation de plusieurs kinases comme PKC et son sous-groupe PKC ϵ (Zaugg *et al.*, 2002 ; Churchill et Mochly-Rosen, 2007 ; Z. Ye *et al.*, 2012 ; Li et Lang, 2015 ; C. Wang *et al.*, 2015) responsables de la protection cardiaque. Il s'agit d'une étape critique dans le mécanisme du PréCA.

L'implication de ces canaux dans le mécanisme protecteur a été démontré dans le **myocarde** par des chercheurs qui ont prouvé que la cardioprotection par le PréCA est bloquée par des inhibiteurs du canal mK_{ATP} , tels que le 5-hydroxydécanoate (5-HD) et le glibenclamide (Garlid *et al.*, 2003 ; Swyers *et al.*, 2014).

Ces canaux mK_{ATP} sont présents en quantité bien plus importante dans le **cerveau** que dans le cœur (les mitochondries du cerveau de rat contiennent une concentration six fois plus élevée de canaux mK_{ATP} par milligramme de protéine mitochondriale que le cœur) (Bajgar *et al.*, 2001), et sont également impliqués dans la neuroprotection induite par le PréCA (Xiong *et al.*, 2003 ; Kehl *et al.*, 2004).

b. Pore de transition de perméabilité mitochondriale

Les pores de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) ont un rôle avéré dans le mécanisme de l'ischémie-reperfusion (*cf.* I.3.). C'est pourquoi l'étude de leur rôle dans le PréC a été rapidement étudié.

Leur implication dans le mécanisme de protection **myocardique** lors d'un PréCA a été démontrée grâce à l'utilisation d'un inhibiteur pharmacologique de ces pores. En effet, Argaud et son équipe ont montré en 2005 que l'administration d'un dérivé non immunosuppresseur de ciclosporine A (NIM811), un inhibiteur spécifique des mPTP, au moment de la reperfusion après une lésion d'ischémie-reperfusion atténue l'apoptose et la nécrose du myocarde, et diminuait significativement la taille de l'infarctus du myocarde (Argaud *et al.*, 2005b). Les anesthésiques volatils agissent sur ces pores en **retardant ou en inhibant leur ouverture** (Sepac *et al.*, 2010 ; Onishi *et al.*, 2012).

Les mêmes observations ont été réalisées dans le **cerveau**, et en particulier que les agents halogénés inhibent l'ouverture des mPTP dans les mitochondries cérébrales après une ischémie-reperfusion (R. Ye *et al.*, 2012).

c. ERO

La surproduction d'ERO par les mitochondries lors de stress oxydatif (induit par l'ischémie puis par la reperfusion par exemple) est un phénomène central dans les lésions endothéliales et la mort cellulaire (*cf.* I.3.).

Certains chercheurs s'accordent néanmoins à dire que les ERO auraient un rôle dans le mécanisme protecteur **myocardique** du PréCA (Hoek *et al.*, 1998 ; Tanaka *et al.*, 2002a). Une étude menée en 2002 par Müllenheim et son équipe a montré que l'administration de capteurs de radicaux libres (MPG et MnTBAP) a aboli l'effet protecteur du PréC induit par l'isoflurane, ce qui implique que le préconditionnement induit par l'isoflurane est directement dépendant de la libération d'ERO (Müllenheim *et al.*, 2002). Le rôle des ERO dans le PréC a également été étudié lors de l'utilisation d'autres AH comme le sévoflurane et le desflurane, et les mêmes conclusions ont été tirées (Hanouz *et al.*, 2007 ; Sedlic *et al.*, 2009).

Les ERO ont également un rôle dans la **neuroprotection** induite par le PréCA. C'est notamment le cas de l'isoflurane et du sévoflurane qui induisent la libération d'ERO qui semble indissociable de la neuroprotection induite par ces agents (Sang *et al.*, 2006 ; Velly *et al.*, 2009).

Le lien entre protection induite par le PréCA et production d'ERO est établi. Néanmoins, certains points sont toujours à éclaircir, et notamment afin d'expliquer le double effet des ERO : leur implication dans les mécanismes protecteurs lors de PréCA, ou à l'opposé leur capacité à provoquer de sérieuses lésions endothéliales entraînant la mort cellulaire. Une hypothèse repose sur le **découplage mitochondrial** : les AH sont responsables d'une diminution partielle du potentiel de membrane mitochondriale (Bains *et al.*, 2006 ; Ljubkovic *et al.*, 2007), ce qui atténue la

libération d'ERO mitochondriales dans les cardiomyocytes, à l'origine d'un retard d'ouverture du mPTP et d'une augmentation de la survie cellulaire (Sedlic *et al.*, 2010). A l'inverse, lors de reperfusion cellulaire, la production d'ERO est excessive et non contrôlée, entraînant des lésions cellulaires irréversibles.

Un dernier point intéressant à soulever est qu'il a été observé une diminution de la production d'ERO en réponse à une administration d'isoflurane chez le cœur de rat âgé (Nguyen *et al.*, 2008). Cela peut en partie expliquer la baisse d'efficacité du conditionnement anesthésique chez l'animal vieillissant (*cf.* partie IV).

d. Cytokines inflammatoires

Des cytokines pro-inflammatoires sont produites au cours de la reperfusion, notamment grâce à l'activation du facteur de transcription **NF-κB** (*cf.* I.3.C). En effet, il a été démontré que ce facteur nucléaire participe à la protection **myocardique** car son inhibition abolit la cardioprotection induite par les AH (C. Wang *et al.*, 2010). Les AH comme l'isoflurane et le sévoflurane induisent une cardioprotection en diminuant l'activité de NF-κB (Li *et al.*, 2015), **diminuant ainsi la synthèse de facteurs pro-inflammatoires** dépendant de ce facteur comme TNF-alpha et IL-1, ainsi que la synthèse de ICAM-1, la molécule d'adhésion intercellulaire endothéliale, réduisant finalement les lésions cellulaires (Zhong *et al.*, 2004).

Le facteur NF-κB a également été identifié comme participant au mécanisme de **neuroprotection** induit par le sévoflurane, qui agit en inhibant son activation dans le cortex et le striatum et la production de cytokines pro-inflammatoires (Wang *et al.*, 2011).

e. Apoptose

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'apoptose (*cf.* I.2.A.), et notamment le facteur anti-apoptotique Bcl-2, le facteur pro-apoptotique Bax et la voie PI3K/Akt. Raphaël et son équipe ont démontré que le préconditionnement à l'isoflurane atténue la taille de l'infarctus et l'apoptose **myocardique** après une ischémie-reperfusion via la signalisation PI3K/Akt et la modulation des protéines pro-apoptotique (Bax) et anti-apoptotique (Bcl-2) (Raphael *et al.*, 2006).

Plusieurs études récentes ont montré que la **voie PI3K-Akt** joue un rôle majeur dans la cardioprotection induite par le PréC (Bhuiyan *et al.*, 2011 ; Rossello *et al.*, 2018) (figure 16). En effet, son activation semble fortement liée à la tolérance ischémique induite par le PréC dans les neurones (Y. Chen *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2015) et le cœur (Ravingerová *et al.*, 2007). En outre, il a été démontré que l'activation du facteur nucléaire NF-κB entraîne une production accrue de Bcl-2, à l'origine d'une **diminution significative de l'apoptose** (Misra *et al.*, 2003 ; Choi *et al.*, 2006 ; C. Wang *et al.*, 2010).

L'effet anti-apoptotique du PréCA a également été observé dans les **neurones**. En effet, l'administration de sévoflurane et d'isoflurane régule à la baisse les molécules pro-apoptotiques et régule à la hausse les molécules anti-apoptotiques (Bedirli *et al.*, 2012), et en particulier de Bcl-2 (Zhao *et al.*, 2007 ; Wang *et al.*, 2016).

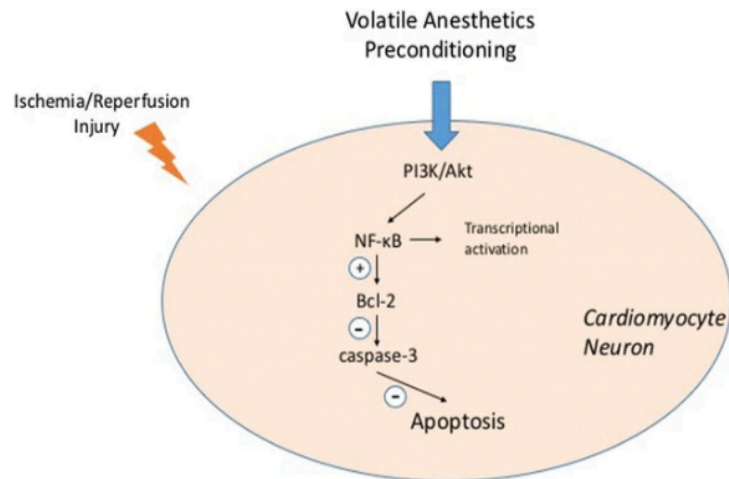


Figure 16 : Préconditionnement anesthésique et voie PI3K/Akt dans les cardiomyocytes et les neurones (Chen *et al.*, 2018)

f. Dépolarisation de propagation corticale

La dépolarisation de propagation corticale (DPC) est un mécanisme récemment découvert spécifique au système nerveux central. Il s'agit d'une onde de dépolarisation dans la matière grise cérébrale qui se propage à travers le cerveau à une vitesse lente en inhibant l'activité électrique pendant plusieurs minutes. Cette onde se produit spontanément en condition ischémique et est responsable de **lésions cérébrales retardées** (Hartings *et al.*, 2011) en augmentant la consommation d'oxygène par le tissu cérébral tout en réduisant son apport, en entraînant une défaillance de l'homéostasie cérébrale, en modifiant le flux sanguin cérébral et en augmentant le métabolisme énergétique (Bosche *et al.*, 2010).

Deux études menées en 2013 et 2014 ont démontré que l'isoflurane permet de réduire l'apparition des DPC et de réduire leur vitesse de propagation (Kudo *et al.*, 2013 ; Takagaki *et al.*, 2014).

B. Postconditionnement anesthésique

Le mécanisme du PostC aux anesthésiques halogénés est encore mal connu, et les données de la littérature manquent à ce sujet. Ce mécanisme diffère de celui du Préc car comme mentionné plus haut, le PostC est mis en place au moment de la reperfusion, et doit donc lutter contre ses mécanismes spécifiques (importante libération d'ERO, ouverture du mPTP, libération de facteurs apoptotiques etc.).

a. Récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G font partie intégrante des mécanismes de cardioprotection. Certains récepteurs en particulier ont été étudiés et semblent impliqués dans la cardioprotection comme les récepteurs beta-adrénergiques (Lange *et al.*, 2009), les récepteurs à l'adénosine et à la bradykinine (Lemoine *et al.*, 2010a). Leur activation leur permet de moduler l'activité de certaines protéines G intracellulaires conduisant à l'activation de PKC. Certaines études ont démontré que l'activation de PKC permet d'induire l'ouverture des canaux mK_{ATP} .

b. mK_{ATP}

L'implication des canaux mK_{ATP} dans la cardioprotection induite par le PostC aux agents halogénés a été étudiée par de nombreux chercheurs (Hoek *et al.*, 2000 ; Obal *et al.*, 2005 ; J.-K. Wang *et al.*, 2015). Ces canaux sont également impliqués dans la neuroprotection (Adamczyk *et al.*, 2010).

Les conséquences de l'ouverture des canaux mK_{ATP} lors du PostC sont semblables à celles lors du PréC (*cf.* II.3.A.). En particulier, l'ouverture des canaux mK_{ATP} lors de la reperfusion précoce semble inhiber directement l'ouverture du mPTP. L'ouverture de ces canaux est également impliquée dans la réduction du stress oxydatif via la réduction de la synthèse d'ERO lors de la reperfusion (Jiang *et al.*, 2016).

c. Voie RISK

L'activation de la voie « *Reperfusion Injury Salvage Kinase* » (voie RISK) joue un rôle clé dans la cardioprotection induite par le PostC (Hausenloy et Yellon, 2004). Cette voie regroupe notamment deux voies de signalisation moléculaire : PI3K-Akt, et MEK/ERK1/2. Celles-ci interagissent avec de nombreux effecteurs moléculaires et interviennent dans la cardioprotection post-ischémique (Yu *et al.*, 2010a ; Yt *et al.*, 2010 ; J. Zhang *et al.*, 2014) via leurs cibles en aval, et en particulier en provoquant la phosphorylation de GSK-3 β (Fang *et al.*, 2010). La phosphorylation de ce facteur entraîne son inhibition et est à l'origine de **l'inhibition de la transition de perméabilité et de l'ouverture du canal mPTP** (Feng *et al.*, 2005 ; Gomez *et al.*, 2008 ; Yao *et al.*, 2009) (figure 17).

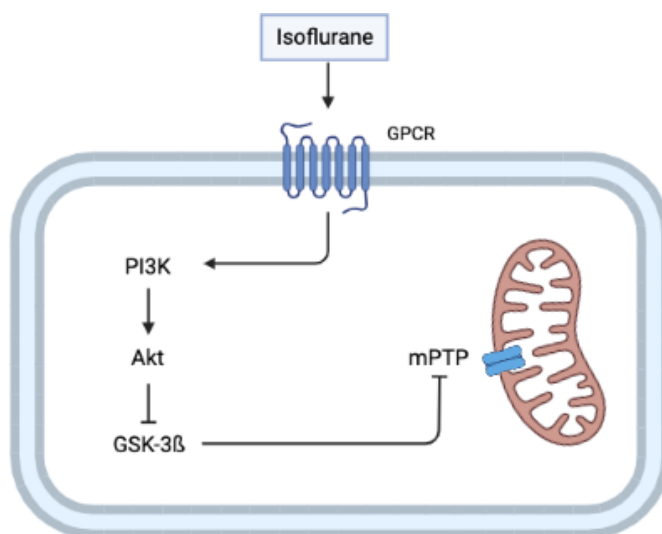


Figure 17 : Inhibition de l'ouverture du canal mPTP par la voie PI3K/Akt

GPCR = récepteur couplé aux protéines G ; icones obtenus via l'application Biorender

d. Le pore de transition de perméabilité mitochondriale

Le mPTP s'ouvre en condition d'ischémie-reperfusion (*cf.* I.3.). L'implication du mPTP dans le mécanisme du postconditionnement par les anesthésiques volatils est avérée par de nombreuses publications (J.-K. Wang *et al.*, 2015 ; Qiao *et al.*, 2019). Plus précisément, le PostC anesthésique au desflurane **inhibe l'ouverture du mPTP au début de la reperfusion** (Lemoine *et al.*, 2010b).

L'ouverture de ce pore dépend de nombreux facteurs et voies. Il est avéré qu'elle est reliée à l'activation de la voie RISK via l'inhibition de GSK-3 β comme mentionné dans le paragraphe précédent. Sa fermeture semble de plus dépendante de mécanismes locaux comme l'acidification du pH mitochondrial, la surcharge calcique et la dépolarisation des mitochondries (Pravdic *et al.*, 2010) comme c'est le cas lors de l'ouverture des canaux mK_{ATP}. L'ouverture du mPTP est également indirectement modulée par le facteur anti-apoptotique bcl2 lors du postconditionnement (Wang *et al.*, 2006). La fermeture de ce pore permet de diminuer la surcharge calcique et la mort cellulaire.

e. ERO

Les ERO sont produits en grande quantité lors de la reperfusion et peuvent entraîner des lésions irréversibles à l'ADN mitochondrial et provoquer la mort cellulaire. Néanmoins, la production d'une petite quantité d'ERO lors de la reperfusion semble avoir un effet protecteur, et pourrait même participer au déclenchement du PostC. En effet, les effets cardioprotecteurs du PostC par le desflurane ont été abolis dans le myocarde humain isolé en présence d'un piègeur de ERO, ce qui suggère que la présence d'ERO pourrait déclencher le PostC induit par le desflurane (Lemoine *et al.*, 2010a).

De plus, une augmentation de la production d'ERO précède l'ouverture du canal mK_{ATP}, en réponse à l'exposition au desflurane dans les cardiomyocytes ventriculaires du rat *in vitro* (Sedlic *et al.*, 2009). En outre, les ERO empêchent l'ouverture du mPTP et diminuent ainsi la surcharge calcique mitochondriale.

f. Calcium

Le PostC **supprime le courant calcique** dans les canaux de type L (Gong *et al.*, 2012a).

g. NO

Le PostC au sévoflurane est responsable d'une cardioprotection dans le cœur de rat dans des conditions d'IR via un mécanisme NO-dépendant. L'administration d'un inhibiteur de la NOS en même temps que l'administration de desflurane abolit son effet cardioprotecteur (Lemoine *et al.*, 2010b). La présence d'un postconditionnement dans le cœur de lapin *in vivo* dépend de l'activation de la NOS dans les premières minutes de reperfusion (Smul *et al.*, 2009). Dans les cœurs de cobayes isolés, la production de NO après reperfusion était plus élevée dans les cœurs exposés au PostC avec du sévoflurane que dans les cœurs non traités (Inamura *et al.*, 2009).

Prises ensemble, ces données indiquent que le NO semble participer de près au mécanisme du postconditionnement par les halogénés, bien que ce mécanisme soit encore mal connu. Cela se traduit par une augmentation de la phosphorylation de eNOS et nNOS, une augmentation de la teneur en NO et de la production de NO (Qiao *et al.*, 2019).

L'effet protecteur du NO peut s'expliquer par plusieurs actions : activation des canaux mK_{ATP}, inhibition du flux calcique via les canaux type L, effet anti-oxydant et anti-apoptotique. De plus, une concentration élevée en NO semble ouvrir le mPTP tandis qu'une concentration physiologique plus faible favoriserait la fermeture du mPTP (Brookes *et al.*, 2000 ; Ohtani *et al.*, 2012).

h. Mort cellulaire

- ***Apoptose***

L'équipe de Yu a démontré en 2010 (Yu *et al.*, 2010a) que l'application de sévoflurane au début de la reperfusion d'un myocarde isolé de rat augmentait la phosphorylation du facteur anti-apoptotique Bcl-2, d'Akt et diminuait l'expression du facteur pro-apoptotique Bax. Depuis, d'autres auteurs sont arrivés aux mêmes conclusions avec le sévoflurane (Wu *et al.*, 2017).

L'équipe de Stumpner s'est intéressé à la kinase Pim-1, une kinase qui agit en aval d'Akt et améliore la survie des cardiomyocytes (Muraski *et al.*, 2007, p. 1). Ils ont démontré que dans le cœur de souris *in vivo*, la phosphorylation de Bcl-2 induite par le desflurane semble impliquer l'activation de cette kinase (J Stumpner *et al.*, 2012).

L. Zhang et son équipe ont également montré que le sévoflurane, quand utilisé en postconditionnement au début de la reperfusion, permet **d'augmenter l'expression de Bcl-2 et de diminuer l'expression de Bax**, et a ainsi des effets neuroprotecteurs dans des cerveaux de rats (L. Zhang *et al.*, 2020).

D'autres facteurs de mort cellulaire ont été impliqués dans la réduction de l'apoptose lors de PostC anesthésique. C'est notamment le cas des **caspases 3 et 9 dont l'activation est bloquée** lors d'administration de sévoflurane en début de reperfusion dans des cœurs isolés de cobayes (Inamura *et al.*, 2010). Cet effet anti-apoptotique semble médié par Akt et ERK. L'expression de la caspase 3 est également inhibée dans le cerveau de rat (L. Zhang *et al.*, 2020).

Le cytochrome c, facteur responsable du déclenchement de l'apoptose lorsqu'il est libéré dans le cytosol (*cf.* I.2.A.) voit également sa libération impactée lors de PostC anesthésique. En effet, un PostC au sévoflurane **diminue la concentration de cytochrome C** dans le cytosol de cellules myocardiques de cœurs de rats isolés (Chen *et al.*, 2008). La même observation a été réalisée dans le cerveau de rat (L. Zhang *et al.*, 2020).

Les effets anti-apoptotiques sont résumés figure 18.

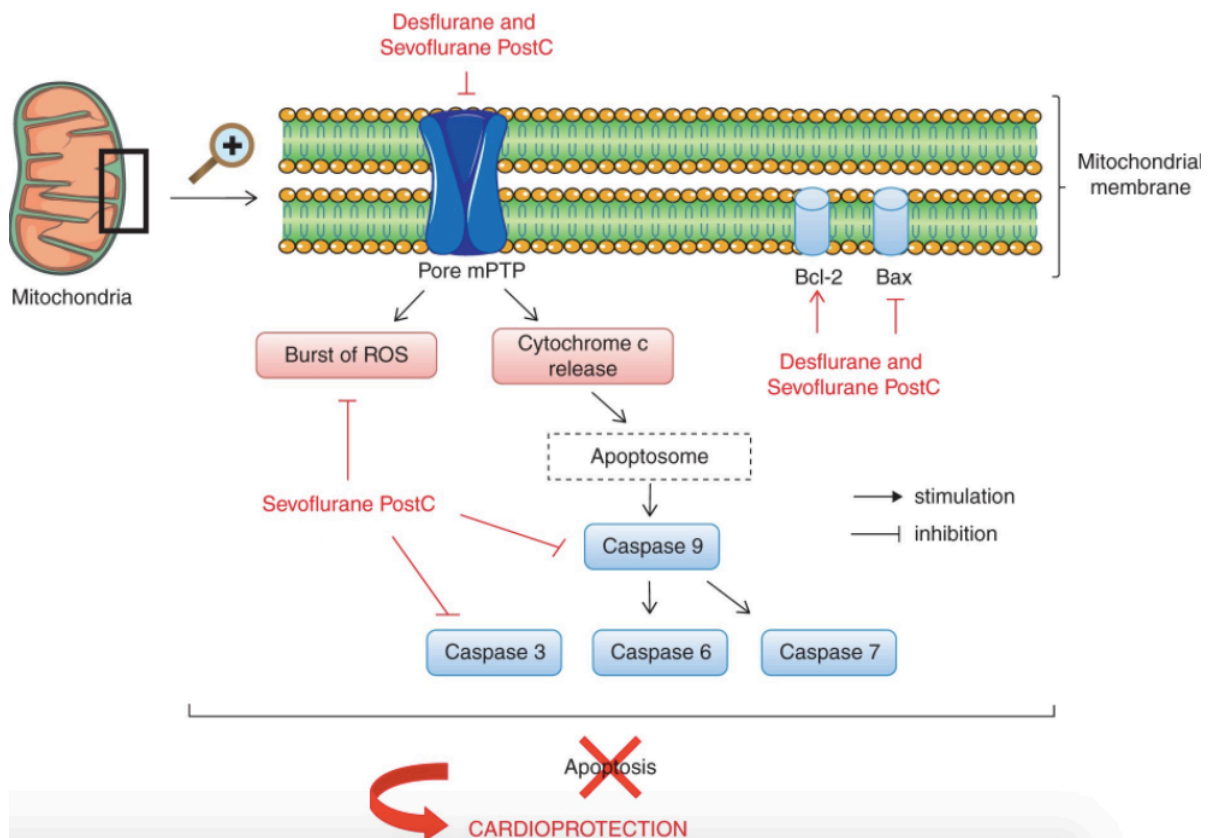


Figure 18 : Les effets anti-apoptotiques du sévoflurane et du desflurane (Lemoine *et al.*, 2016)

- *Autophagie*

L'autophagie joue un rôle bénéfique contre le stress ischémique. Au cours de la reperfusion, de grandes quantités d'ERO sont produites, et les organites subissent des dommages importants. L'autophagie permet de dégrader les protéines et organites endommagés.

Y. Zhang et son équipe se sont intéressés au flux autophagique dans les tissus myocardiques lors de PostC au sévoflurane chez le rat (Y. Zhang *et al.*, 2014). Ils ont montré que le PostC **restaure le flux autophagique** dans le cœur de rat *in vivo* ayant subi une IR et un PostC au sévoflurane. Ce phénomène est lié à une diminution de plusieurs facteurs comme LC3B-II (indicateur de la formation d'autolysosomes), p62 (protéine qui favorise la dégradation des autolysosomes, son augmentation est un marqueur fiable d'un flux autophagique altéré) et Beclin-2 (gène intervenant dans l'autophagie et la dégradation lysosomale), ainsi qu'à une amélioration de la fonction lysosomale.

La restauration du flux autophagique semble dépendre d'un mécanisme dépendant du NO dans le myocarde de rat (Qiao *et al.*, 2019).

i. Inflammation

Le PostC aux anesthésiques halogénés permet de diminuer l'inflammation en diminuant la sécrétion de cytokines inflammatoires comme IL6, IL8 et TNFalpha, et de facteurs pro-inflammatoires (TLR4, MyD88 et p65) (Zhang *et al.*, 2017).

Les différents facteurs et voies intervenant dans le mécanisme du postconditionnement aux anesthésiques halogénés sont résumés figure 19.

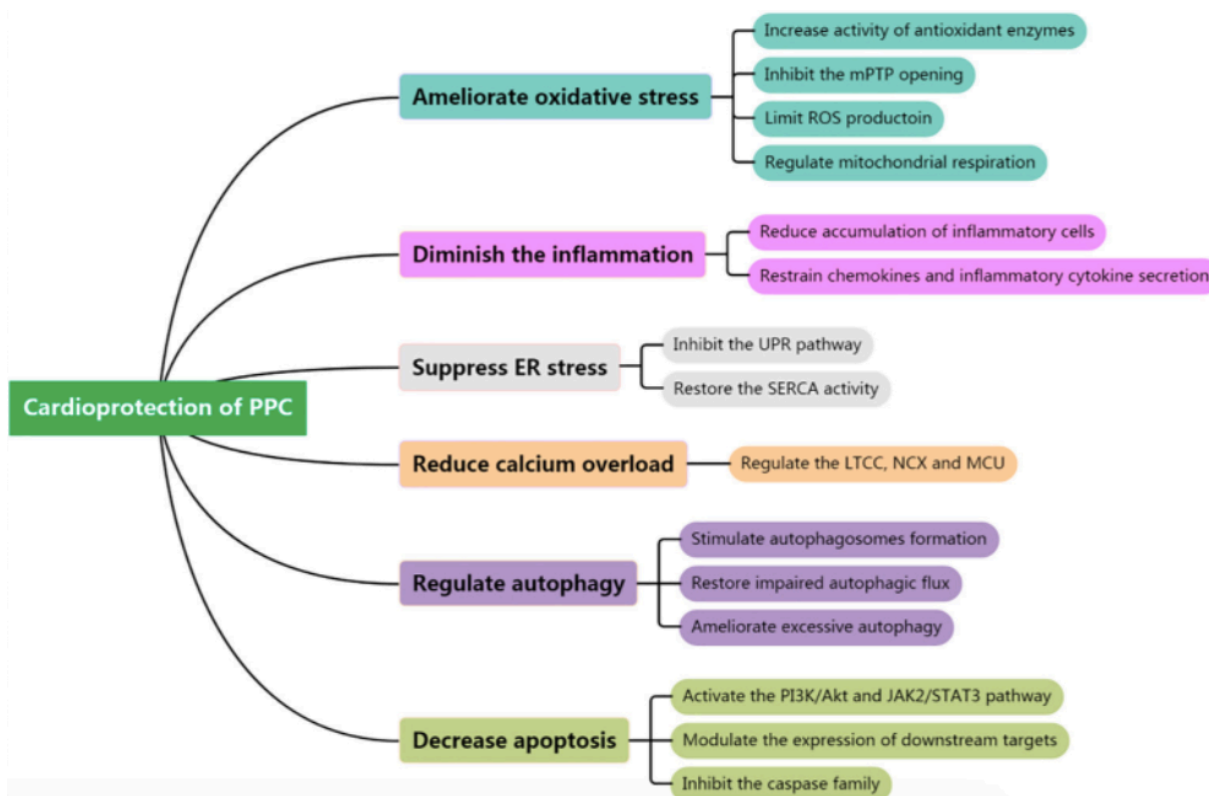


Figure 19 : Les mécanismes du postconditionnement pharmacologique contre les lésions d'ischémie reperfusion du myocarde (Wu *et al.*, 2021)

Des données bibliographiques manquent pour arriver à relier tous les effecteurs intervenants, et un grand nombre de nouveaux récepteurs et voies sont couramment découverts mais leur implication exacte reste un sujet en cours d'exploration.

De plus, il est intéressant de noter que la plupart des études susmentionnées ont été menées sur le sévoflurane, quelques-unes sur le desflurane et l'isoflurane, mais ce n'est pas exhaustif. Il est probable que de futures recherches mettent en évidence des différences entre les anesthésiques halogénés, mais il manque des publications à ce jour pour en arriver à ces conclusions.

Le potentiel protecteur des AH s'explique à l'échelle moléculaire par la modulation des modifications effectuées dans la cellule par l'ischémie et la reperfusion en agissant sur les principaux effecteurs concernés comme le mPTP, la production d'ERO, les canaux mK_{ATP} , les facteurs pro-inflammatoires, le NO *etc.* Mais bien qu'il soit clair que les AH ont en effet un rôle protecteur d'organes, et notamment du myocarde et du cerveau, cet effet est principalement prouvé *in vitro*. La dernière partie de ce manuscrit s'intéresse donc aux effets cliniques de cette protection, et à l'impact que celle-ci a pour les patients. Les études menées sur les chiens et les chats étant minoritaires, seront présentées des études menées en médecine humaine et sur des animaux de laboratoire, et les résultats seront extrapolés aux animaux de compagnie dans la mesure du possible.

Quatrième partie : Applications cliniques de la cardioprotection et de la neuroprotection à la médecine vétérinaire

1. Données en médecine humaine

Les deux affections ischémiques majeures retrouvées en médecine humaine sont l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'infarctus du myocarde (IM). Ces deux affections ne sont que peu décrites chez l'animal et représentent des exceptions rares. C'est pourquoi elles ne seront pas détaillées par la suite. Nous nous concentrerons sur les autres grandes affections ischémiques touchant le cœur et le cerveau et essaierons de faire une revue de la bibliographie humaine sur l'effet des AH sur ces affections.

A. Affections cardiaques et implications cliniques de la cardioprotection induite par les AH en médecine humaine

Deux grandes situations impliquant le myocarde sont partagées par l'Homme et l'animal : l'insuffisance cardiaque et la chirurgie cardiaque. Dans les deux cas, le myocarde subit une ischémie en raison d'altérations fonctionnelles ou structurelles de la circulation, ce qui impacte la fonction myocardique et le pronostic négativement.

a. *Insuffisance cardiaque*

L'insuffisance cardiaque est définie comme l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins énergétiques de l'organisme. Cette affection représente la voie finale de nombreuses maladies cardiaques, et notamment de la maladie coronarienne qui est reconnue comme étant le principal facteur de risque de développement d'une IC (principal facteur étiologique dans 50% des cas de patients atteints d'IC en Amérique du nord et Europe). La maladie coronarienne, ou coronaropathie, est définie par la présence de plaques obstructives qui réduisent le flux sanguin coronaire et entraînent une ischémie myocardique et une insuffisance cardiaque.

L'incidence de l'IC en France ne cesse d'augmenter. Estimée à 500 000 personnes en 2001 en France, ce chiffre est passé à 1,5 millions de personnes en 2018 à cause du vieillissement de la population, et représente 26 millions de personnes à travers le monde. L'incidence passe de 4 pour mille chez les hommes et 3 pour mille chez les femmes de 55 à 64 ans à 50 pour mille chez les hommes et 85 pour mille chez les femmes de 85 à 94 ans. L'âge moyen est estimé à 73,5 ans.

Cette affection constitue en France 3,5 millions de consultations et 150 000 hospitalisations par an, avec une durée moyenne de séjour de 11 jours. Cela représente 23% des courts séjours hospitaliers en France, et plus de 10% des dépenses de santé en 2012.

En Europe, le taux de mortalité à 1 an a été estimé à 23,6 % pour l'IC aiguë et 6,4 pour l'IC chronique. Le taux de mortalité diminue avec les années (30% en 2001, 27% en 2010) bien que

l'incidence augmente car les traitements sont de plus en plus performants. Il s'agit principalement de traitements médicaux, bien qu'une chirurgie puisse être envisagée dans les cas les plus graves (transplantation cardiaque).

Il s'agit d'une affection majeure à l'origine d'une qualité de vie diminuée, d'une intolérance à l'exercice, et liée à une morbi-mortalité importante. Les insuffisants cardiaques sont notamment prédisposés à développer des arythmies. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés chez l'Homme : le sexe (hommes prédisposés), l'âge (personnes âgées prédisposées), l'obésité, l'association avec des comorbidités (diabète, maladie rénale, hypertension, anémie, hypothyroïdie...) (Savarese et Lund, 2017).

Chez l'Homme, la pratique d'une activité physique est connue comme ayant un impact positif sur la qualité de vie des insuffisants cardiaques, diminue la mortalité sur le long terme et le nombre d'hospitalisations toutes causes (Long *et al.*, 2019).

b. Chirurgie cardiaque

En médecine humaine, les affections cardiaques font fréquemment l'objet de chirurgies cardiaques lorsqu'elles entraînent des signes cliniques handicapants pour la vie des patients. C'est le cas chez l'adulte de la chirurgie coronarienne (pontage aorto-coronarien avec ou sans pompe) ou des chirurgies valvulaires telles que le remplacement de la valve aortique. De nombreuses affections congénitales font également l'objet de chirurgies. Ces affections représentent 5 enfants pour 1000 naissances et on considère que chaque affection congénitale représentera environ 1,2 chirurgie.

La mortalité péri-opératoire associée à la chirurgie cardiaque est estimée à 1-2% selon le type de chirurgie et le chirurgien qui la pratique (Bridgewater, 2005). La mortalité d'une chirurgie cardiaque d'affection congénitale en période néonatale est estimée à environ 10%, et à moins de 5% après la période néonatale. Ces taux de mortalités sont à relier à l'importance des complications cardiovasculaires majeures comme le « syndrome de faible débit cardiaque » qui se caractérise par une diminution d'efficacité de la pompe cardiaque entraînant une hypoxie tissulaire (Lomivorotov *et al.*, 2017), ou l'incidence de l'infarctus du myocarde. Ces complications sont à l'origine d'une morbi-mortalité élevée (Bridgewater, 2005) et d'une augmentation des coûts de soin et de la durée d'hospitalisation post-chirurgie majeure (De Hert *et al.*, 2004a ; Chen *et al.*, 2007).

De plus, au cours de certaines de ces chirurgies le patient est placé en circulation extracorporelle, ce qui peut être à l'origine d'une ischémie myocardique et entraîner par la suite une insuffisance cardiaque (IC). Cette IC survient dans 20% des cas après une ischémie induite lorsque la fonction cardiaque est rétablie (Lomivorotov *et al.*, 2017).

c. Effet des AH en chirurgie cardiaque comparé aux anesthésiques injectables

Depuis plus de 20 ans, l'effet des AH est étudié en médecine humaine pour ses effets protecteurs d'organes, et notamment protecteur du myocarde après une affection ischémique. Le but de ces publications est de déterminer s'il existe un réel avantage à utiliser des AH plutôt que des anesthésiques intraveineux (AIV) comme le propofol dans les chirurgies cardiaques *in vivo*, celles-ci faisant intervenir un processus ischémique.

La littérature recèle d'une grande quantité d'articles variés afin d'étudier les effets cliniques de l'utilisation des AH. Ceux-ci font appel à 3 AH en particulier : l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane. Ils sont basés sur de nombreux protocoles variant en de nombreux points : le type

d'AH utilisé, la molécule contrôlée, le moment d'administration (PréC seul, PostC seul, administration pendant la chirurgie, ou combinaison de plusieurs conditionnements différents), la durée d'administration, la dose utilisée (De Hert *et al.*, 2004b ; Soro *et al.*, 2012 ; Guerrero Orriach *et al.*, 2013 ; Orriach *et al.*, 2013). Le type de chirurgie varie également, mais on retrouve en majorité les pontages aorto-coronariens avec ou sans pompe et les chirurgies valvulaires. Les éléments étudiés sont divers et vont de l'importance de la libération de certains marqueurs moléculaires comme les troponines cardiaques et les créatine kinases (CK), à la mortalité à 1 an et à la durée d'hospitalisation.

La majorité des études s'accorde à dire que les AH présentent des **effets bénéfiques quand ils sont utilisés au cours d'une chirurgie cardiaque**. Dans les chirurgies de pontage coronarien, il a été objectivé qu'ils réduiraient la libération de troponines (Tritapepe *et al.*, 2007 ; Frässdorf *et al.*, 2009 ; Tempe *et al.*, 2011), de Nt-proBNP (Meco *et al.*, 2007), de CK cardiaques (Bein *et al.*, 2008), de biomarqueurs cardiaques (Likhvantsev *et al.*, 2016), qu'ils diminuent la peroxydation lipidique (Yildirim *et al.*, 2009) et auraient ainsi un effet bénéfique sur les lésions cardiaques. Cliniquement parlant, ils entraîneraient une réduction de la durée d'hospitalisation (Likhvantsev *et al.*, 2016), une diminution de la mortalité après une chirurgie cardiaque directement post-opératoire et à 1 an post-chirurgie (Landoni *et al.*, 2007a ; Uhlig *et al.*, 2016 ; Likhvantsev *et al.*, 2016 ; Bonanni *et al.*, 2020), une réduction de l'incidence des infarctus du myocarde post-opératoires (Zangrillo *et al.*, 2022), une réduction de l'incidence d'arythmies et notamment la fibrillation atriale et les arythmies supraventriculaires (Hemmerling *et al.*, 2010). Ils permettraient également de réduire l'utilisation d'inotropes pour traiter l'IC lors de syndrome de bas débit cardiaque (De Hert *et al.*, 2002 ; De Hert *et al.*, 2003). Peu d'études comparent les AH entre eux, mais l'isoflurane et le sévoflurane semblent avoir des effets équivalents à l'échelle moléculaire (Hemmerling *et al.*, 2008). La cardioprotection maximale serait obtenue lorsque l'AH est administré tout le long de la chirurgie, ainsi qu'en PréC et en PostC jusqu'au réveil, en comparaison avec l'administration seulement en PréC, per-opératoire ou PostC (De Hert *et al.*, 2004b).

D'autres publications n'ont pas mis en évidence de différence avec l'utilisation d'AIV. C'est le cas de l'étude publiée en 2019 par Landoni et son équipe qui n'a pas trouvé de différence significative dans la mortalité toute cause à 1 an entre les patients avec AH ou intraveineux pendant un pontage coronarien (Landoni *et al.*, 2019). Une étude de 2013 n'a pas trouvé de différence dans le taux de libération de troponines avec utilisation de sévoflurane, de desflurane ou de propofol lors d'un pontage coronarien hors pompe (Suryaprakash *et al.*, 2013). Enfin, deux études portant sur la chirurgie de la valve mitrale n'ont trouvé aucune différence dans les lésions myocardiques en comparant propofol avec desflurane et sévoflurane (Landoni *et al.*, 2007b ; Bignami *et al.*, 2012).

Depuis 2017, plusieurs méta-analyses ont été publiées afin d'éclaircir les données et de les synthétiser pour s'orienter vers un consensus. La publication de 2017 de El Dib et ses collègues (El Dib *et al.*, 2017) indique que le **sévoflurane réduit la mortalité dans les 180 à 365 jours suivant la chirurgie cardiaque et réduit le soutien inotrope et vasoconstricteur par rapport au propofol** chez les patients subissant un pontage aortocoronarien, mais que l'index cardiaque serait peu influencé par l'administration de sévoflurane et de desflurane par rapport au propofol.

Landoni a publié une revue en 2019 (Landoni *et al.*, 2019) et s'est penché sur les résultats de l'essai MYRIAD publié en 2019 et portant sur 5400 patients avec pontage aortocoronarien. Celui-ci n'a **pas montré de différence significative de mortalité ou de biomarqueurs cardiaques pour les anesthésiques volatils par rapport à l'AIV**.

La revue de Jiao *et al* (Jiao *et al.*, 2019) a conclu à **l'absence de différence en terme de mortalité opératoire et mortalité à 1 an** entre AIV et AH après un pontage. Néanmoins, la **durée de séjour à l'hôpital serait moins longue** après utilisation d'un AH qu'un AIV, mais la revue n'a mis en évidence aucun résultat significatif à ce propos.

De même, la revue de 2020 de Zhang et son équipe (Y.-N. Zhang *et al.*, 2020) conclut à une **absence de différence à court et long terme en terme de mortalité** après une chirurgie cardiaque, mais une **réduction du temps de ventilation post-opératoire** serait mise en évidence.

Enfin, la méta-analyse de 2021 (Beverstock *et al.*, 2021) confirme **l'absence de différence significative dans la mortalité** (à l'hôpital, 30 jours, 1 an), **l'absence de différence significative dans les concentrations de troponine et de CK cardiaques** 24 h après l'opération, ou dans le temps jusqu'à l'extubation trachéale entre les patients qui avaient eu une anesthésie volatile ou AIV. Néanmoins, comparativement à l'AIV, l'anesthésie volatile était associée à des **durées plus courtes d'hospitalisation et de séjour en service d'urgences et soins intensifs**.

La seule méta-analyse publiée sur les chirurgies valvulaires est celle de Ren et son équipe en 2019 (Ren *et al.*, 2019). Celle-ci conclut que parmi les patients subissant une chirurgie valvulaire cardiaque, l'utilisation de l'anesthésie par inhalation par rapport à l'IV n'a pas démontré sa supériorité pour la survie et les complications postopératoires majeures. Néanmoins, les preuves étaient insuffisantes pour tirer des conclusions définitives en raison de la taille limitée de l'échantillon.

En prenant l'ensemble de ces données, il apparaît que si les AH semblent être supérieurs aux AIV quand on regarde des études indépendantes, **les méta-analyses et les gros essais ne mettent pas en évidence une réelle supériorité de ces agents pharmacologiques**. Il ne semble pas y avoir de consensus sur l'effet cardioprotecteur après une chirurgie de pontage aorto-coronarien avec ou sans pompe, et même si les effets cardioprotecteurs s'exercent à l'échelle moléculaire, on ne retrouve pas d'implication pour le patient sur le long terme et en termes de morbi-mortalité. La seule notion qui semble revenir est la **diminution de la durée d'hospitalisation** après une chirurgie de pontage lors d'utilisation d'AH en comparaison avec un AIV. Ce qui implique directement une baisse des coûts de santé associés à la prise en charge hospitalière pour ce type de chirurgie.

Pour les chirurgies valvulaires, aucune différence significative n'est mise en avant.

d. Effet des AH sur les organes autres que le cœur lors d'une chirurgie cardiaque

L'effet protecteur des AH a également été étudié sur d'autres organes au cours d'une chirurgie cardiaque.

Les effets sur le cerveau ont été analysés compte tenu des complications neurologiques dues aux SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique), aux embolisations ou à l'hypoperfusion pouvant survenir au cours d'une chirurgie cardiaque. Ainsi, il semblerait qu'ils soient responsables d'une protection du cerveau lors d'une chirurgie cardiaque (Lomivorotov *et al.*, 2022). De plus, l'utilisation d'isoflurane serait associée à de meilleurs résultats neurocognitifs après un pontage aorto-coronarien que le sévoflurane ou le desflurane dans les jours suivants la chirurgie cardiaque (Kanbak *et al.*, 2007). Une méta-analyse de 2017 conclut que l'anesthésie par

les agents volatils permet une meilleure protection cérébrale que l'AIV pour les patients subissant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (Chen *et al.*, 2017).

Enfin, il n'apparaît pas de réduction significative des complications pulmonaires dans les 7 jours après une chirurgie cardiaque entre l'utilisation d'un AIV et d'un AH (He *et al.*, 2022).

e. Recommendations de l'American College of Cardiology

Les dernières directives de l'American College of Cardiology en date de 2008 recommandent des agents anesthésiques volatils pendant la chirurgie non cardiaque pour le maintien de l'anesthésie générale chez les patients à risque d'infarctus du myocarde.

L'American College of Cardiology ne s'est cependant pas non plus prononcé en faveur des agents anesthésiques halogénés ou intraveineux pour accompagner une chirurgie cardiaque.

B. Affections touchant le système nerveux et implications cliniques de la neuroprotection induite par les AH en médecine humaine

Il n'existe que très peu d'articles portant sur le sujet de la neuroprotection en médecine humaine lorsque l'on exclut ceux portant sur les accidents vasculaires cérébraux qui ne seront pas détaillés ici. La grande majorité des publications sont menées sur des animaux d'expérimentation, et on ne trouve aucun essai clinique mené sur des patients humains. La grande majorité des méta-analyses et des revues publiées sur le sujet se contentent d'extrapoler les données extraites de la médecine vétérinaire pour les appliquer à la médecine humaine, et nous détaillerons ces articles dans la partie suivante.

a. Traumatisme crânien

Un traumatisme crânien est caractérisé par un choc entre la boîte crânienne et le cerveau, survenant dans un contexte de fracture ouverte, de collision avec un objet pénétrant, ou de traumatisme contondant. Une origine indirecte est également possible. C'est le cas des lésions cérébrales anoxiques lors de fausse route par exemple, ou les hypoglycémies sévères (surdosage d'insuline chez le patient diabétique).

Cette affection concerne des centaines de milliers de personnes chaque année. L'incidence annuelle calculée en France est de 281 personnes touchées pour 100 000 habitants, avec une prédominance deux fois plus grande pour le **sexe masculin**. Aux Etats-Unis, 1,5 millions de personnes sont admises en urgence pour un trauma crânien par an. En Angleterre, les chiffres sont équivalents avec 4% des admissions aux urgences qui sont dues à un trauma crânien.

Les traumatismes crâniens sont la principale cause de mortalité et de handicap sévère avant 45 ans. Au Canada, 53 200 décès ont été associés à un diagnostic de traumatisme crânien entre 2002 et 2016.

En France, les **accidents de la voie publique** représentent la première cause de traumatisme crânien avec 60% des hospitalisations pour trauma crânien, et 70% des décès par trauma crânien, avec un pic de fréquence entre 15 et 30 ans. La deuxième cause recensée sont les **chutes** avec 30% des hospitalisations et 14% des décès pour trauma crânien, avec deux pics de fréquence l'un avant 5 ans et l'autre après 70 ans. Parmi les facteurs de risque d'accident,

l'alcoolisme aigu est un facteur favorisant autant les chutes que les accidents de la circulation. D'autres causes sont rapportées telles que les accidents sportifs et les traumatismes par armes à feu.

Trois tranches d'âge sont rapportées comme particulièrement à risque : les jeunes enfants (< 5 ans), les adolescents (15-24 ans) et les personnes âgées (>75 ans). Chez les enfants les principales causes de traumatisme crânien sont les chutes (35%) et les sports / loisirs (29%). Chez les adultes, il s'agit des accidents de la route (45%) et des chutes (30%). Chez les personnes âgées, la première cause est la chute. La prise d'alcool et/ou l'usage de substances illicites sont retrouvés chez 60 % des trauma crâniens graves (Tagliaferri *et al.*, 2006).

Plusieurs facteurs de risque de gravité ont été identifiés : un score de Glasgow faible et peu évolutif à l'admission, l'âge (personnes âgées), un traitement par des anticoagulants, et les facteurs socio-économiques (aucune étude menée en France sur le sujet). Les traumatismes crâniens se répartissent en trois stades selon la gravité des lésions qu'ils entraînent : léger, modéré et sévère (10%).

Différentes lésions cérébrales sont décrites : l'hématome extra-dural (entre l'os et la dure-mère), l'hématome sous-dural (entre la dure-mère et l'arachnoïde) chronique ou aigu, les contusions, les hématomes, l'œdème cérébral aigu, les lésions diffuses. Celles-ci peuvent conduire à une ischémie de certains territoires par compression, évoluant vers la mort neuronale. Lors d'un traumatisme sévère, la lésion cérébrale ne doit jamais être considérée comme isolée : deux travaux descriptifs retrouvaient des lésions associées et notamment 70 % de fractures des extrémités, 35 % de traumatisme thoracique, 20 % de traumatisme abdominal et 8 % de traumatisme du rachis cervical (Hills et Deane, 1993 ; Regel *et al.*, 1995).

Après un traumatisme crânien, les patients peuvent garder des séquelles comme le développement d'une épilepsie dans les 2 ans (1%), des troubles psychiques, une fistule dure-mérienne, un syndrome frontal post-commotionnel, des troubles cognitifs avec troubles de la mémoire, ou encore des troubles neuroendocriniens. La convalescence peut durer des jours à des mois, et 50% des adultes avec un traumatisme crânien en décèdent ou gardent un handicap sévère à vie.

La prise en charge dépend de la gravité des lésions et de l'atteinte clinique. Une chirurgie peut être nécessaire (lors d'hématome compressif par exemple). Dans certains cas, le patient sera plongé dans un coma artificiel sous ventilation mécanique.

Aux Etats-Unis, les traumas crâniens représentent environ 60 milliards de dollars par an en frais de santé. Il s'agit d'une affection d'importance médicale et sociétale majeure, ayant tendance à progresser avec le vieillissement de la population, bien que les moyens de traitements soient en constante amélioration.

b. Encéphalopathie hypoxique ischémique

Une autre grande catégorie d'affections ischémiques cérébrales sont les encéphalopathies hypoxiques ischémiques. Il s'agit de lésions cérébrales dues à un manque d'oxygène dans le sang (hypoxie) et à un manque localisé et temporaire du flux sanguin à cause d'une obstruction du système circulatoire (ischémie).

Cette défaillance neurologique est secondaire à une atteinte primitive d'une région du cerveau (AVC par exemple) ou à une maladie générale comme une insuffisance hépatique (encéphalose hépatique), un état de choc, l'asphyxie, la paralysie respiratoire, la chirurgie cardiaque, l'intoxication par le monoxyde de carbone ou les cyanures ou un arrêt cardiaque. Ces affections engendrent une hypoxie tissulaire, un œdème et une augmentation de la pression intracrânienne.

Si la circulation sanguine cérébrale est rétablie dans les 3 à 5 minutes, une récupération complète est possible mais, si l'hypoxie-ischémie dure plus de 3 à 5 minutes, des lésions cérébrales définitives surviennent en règle générale.

On trouve notamment beaucoup mention d'encéphalopathie hypoxique ischémique néonatale dans la littérature. Elle est alors due à une asphyxie périnatale et toucherait 1 nouveau-né pour 1000 naissances. Cette affection revêt un pronostic sombre avec 10 à 60% de décès, représentant 23% des décès néonataux annuels. Elle est également responsable d'au moins 25% de séquelles à long terme chez les individus touchés.

c. Chirurgie du système nerveux central et périphérique

Lors de traumatisme crânien, de tumeur (hypophyse, cervelet, cerveau), d'une hydrocéphalie, d'une hernie discale, d'un anévrisme intracrânien, d'un AVC, d'une compression spinale, d'un hématome intracérébral, de la maladie de Parkinson, d'une hyperacousie ou encore d'une malformation vasculaire cérébrale, une neurochirurgie peut être indiquée et représenter le seul traitement.

Au cours de ces chirurgies, il peut être indispensable de comprimer certaines structures vascularisées ou même de les suturer, ce qui est à l'origine d'un processus hypoxique ischémique localement. De plus, toute anesthésie générale peut être associée à des complications neurologiques rares mais pouvant être graves liées aux techniques et aux réponses physiologiques, qui peuvent entraîner une hypotension ou une oxygénation inadéquate. Malgré toutes les techniques de surveillance modernes, il n'est pas possible d'éviter un épisode d'ischémie cérébrovasculaire lors d'une anesthésie générale (Rabinstein et Keegan, 2013).

d. Effet neuroprotecteur des AH

Dans les situations médicales où la protection du SNC ou du SNP est une priorité (traumatisme crânien, réanimation lors d'un arrêt cardiorespiratoire, hémorragie sous-arachnoïdienne, neurochirurgie, hernie discale, hypoxie ischémique néonatale), le choix de l'AH est d'une importance capitale. L'utilisation d'un agent anesthésique possédant des capacités neuroprotectrices prend toute son importance et doit être réfléchi dans l'objectif d'une amélioration des résultats neurologiques globaux. Il est important de souligner que de nombreuses études dans la littérature ont été menées chez des animaux ou *in vitro* et sont reprises par les revues qui extrapolent ces résultats à la médecine humaine. Par conséquent, les résultats et les conclusions de la plupart d'entre eux peuvent ne pas être directement appliqués au contexte clinique humain.

La revue publiée en 2020 par Neag et son équipe (Neag *et al.*, 2020) récapitule les études menées sur les AH et leurs effets neuroprotecteurs et conclut que ceux-ci ont des effets **neuroprotecteurs** sur les cerveaux adultes dans différents troubles cérébraux, allant des lésions traumatiques aux lésions hypoxiques ou d'ischémie-reperfusion. Néanmoins, chez les nouveau-

nés et les patients âgés, ces effets sont inversés et les anesthésiques volatils peuvent avoir un effet **neurotoxique**, affectant la récupération et les capacités neurologiques de ces patients. Ces effets neurotoxiques, retrouvés lors d'anesthésie gazeuse ou intraveineuse sur un cerveau immature ou vieillissant semblent dose-dépendant et dépendant du temps d'exposition dans le cerveau en développement. Actuellement, il n'existe pas de preuve publiée définissant la durée exacte à partir de laquelle les AH expriment leur toxicité, ni une revue des situations dans lesquelles cela se manifeste. L'**âge** est indispensable à prendre en compte lors du choix de l'utilisation d'un AH et une importance particulière doit être portée afin d'en limiter l'usage compte tenu des potentiels effets neurotoxiques, bien que ceux-ci aient surtout été démontrés chez les animaux dont les primates (Stratmann, 2011 ; Zuo, 2012). Des recherches sur des thérapies adjuvantes pour limiter les effets neurotoxiques des AH sur le jeune cerveau et le cerveau vieillissant au contact des AH sont menées, et portent entre autre sur la dexmédétomidine (Lee *et al.*, 2021).

Concernant l'hypoxie ischémie néonatale, on ne trouve aucun essai clinique réalisé en médecine humaine. Une revue de 2013 (Burchell *et al.*, 2013) se penche sur les mécanismes d'actions supposés de l'isoflurane en tant que neuroprotecteur dans les lésions d'IR néonatales, mais les données analysées sont extraites d'études menées sur des animaux de laboratoire et notamment *in vitro*.

De même, on ne trouve que peu de données portant sur les effets neuroprotecteurs des AH en chirurgie ou dans le cadre d'une ischémie touchant le SNP. Kakinohana a publié une étude en 2014 dans laquelle il conclut que le préconditionnement à l'isoflurane et au sévoflurane pourrait avoir des effets neuroprotecteurs contre l'ischémie rachidienne (Kakinohana, 2014).

Plusieurs articles ont cherché à identifier l'AH présentant le moins d'effets secondaires sur les capacités cognitives post-opératoires. Une revue traitant du sévoflurane et de ses liens avec le SNC indique que la récupération des fonctions cognitives et psychomotrices semble être plus rapide et plus complète après une anesthésie au sévoflurane par rapport à l'isoflurane chez l'Homme (Schwender *et al.*, 1998). De même, le desflurane semble supérieur à l'isoflurane en termes de récupération cognitive (TSAI *et al.*, 1992).

Une méta-analyse de 2015 a indiqué que le desflurane et le sévoflurane semblent équivalents en terme d'incidence des troubles cognitifs post-opératoires chez les personnes âgées de plus de 65 ans (délire notamment) (G. Chen *et al.*, 2015). Cependant, plusieurs tests comme le *Well-being Scale*, le *Trail Making Test*, mais également le temps d'émergence et la satisfaction patients sont en faveur du desflurane dans une étude de 2010 (Rörtgen *et al.*, 2010). Une autre publication de 2015 observait que les patients âgés (>65 ans) subissant une anesthésie au desflurane ont une qualité d'émergence significativement meilleure et peuvent avoir une meilleure fonction cognitive que ceux des patients âgés subissant une anesthésie au sévoflurane (Tachibana *et al.*, 2015).

Chez des enfants de moins de deux ans, il n'y a pas de différence significative dans l'incidence du délire d'émergence après une chirurgie ne touchant pas le système nerveux (chirurgie d'une fente labiale dans ce cas) entre les groupes ayant reçu de l'isoflurane et du sévoflurane, mais le profil de récupération du sévoflurane est supérieur à celui de l'isoflurane (Jindal *et al.*, 2012).

Une publication de 2015 s'est intéressée à la comparaison du propofol au sévoflurane en terme d'impact sur les fonctions cognitives dans la période post-opératoire immédiate chez des

humains adultes subissant une cholécystectomie (Goswami *et al.*, 2015). Chez des humains adultes, le propofol a été associé à un impact significatif sur les fonctions cognitives par rapport au sévoflurane dans la période postopératoire immédiate. Le sévoflurane semble plus indiqué que le propofol pour les chirurgies réalisées en ambulatoire sur des individus adultes sans comorbidités associées. Cette conclusion était plus mitigée dans l'article de Parida et Badhe qui ont observé que la récupération après une anesthésie au sévoflurane, en particulier en ce qui concerne les fonctions cognitives, peut être légèrement plus rapide qu'avec le propofol, mais la différence n'est pas suffisamment significative pour affecter le délai de « préparation du retour au domicile » chez les patients subissant une chirurgie de jour (Parida et Badhe, 2014).

Finalement, même si les articles portant sur le mécanisme supposé de la neuroprotection et de la neurotoxicité induites par les AH sont nombreux, on ne trouve aucun article en médecine humaine sur les implications cliniques que cela représente, par exemple sur la préservation des capacités mémorielles et cognitives plusieurs mois à années après le contact avec les AH. Ces études sont très dures à réaliser et à interpréter car il faut faire la différence entre les conséquences dues à l'effet des AH et celles dues à la chirurgie et à l'anesthésie au sens large, en prenant en compte les multiples comorbidités de chaque patient et des variations physiologiques individuelles. Ce sont des études très compliquées à mener en médecine humaine, notamment celles portant sur l'effet neurotoxique supposé des AH à cause de leur aspect non-éthique.

De plus, la littérature manque d'études comparant cliniquement les AH et les AIV pour leurs effets neurotoxiques chez les jeunes enfants ou pour les séniors. À l'heure actuelle, les données expérimentales disponibles n'appuient pas la sélection d'un agent anesthésique par rapport aux autres, et aucun consensus n'a été publié à ce sujet.

2. Données en médecine vétérinaire

A. Affections cardiaques et implications cliniques de la cardioprotection induite par les AH en médecine vétérinaire

L'insuffisance cardiaque est une maladie aujourd'hui bien décrite chez l'animal, et les petits animaux de compagnie peuvent subir des chirurgies cardiaques depuis de nombreuses années. Les méthodes employées pour mener à bien ces chirurgies sont en constante évolution et tendent à se rapprocher de plus en plus de ce qui est pratiqué en médecine humaine.

a. Insuffisance cardiaque

On estime qu'environ 10% des chiens et 15% des chats souffrent d'une affection cardiaque. Chez les animaux, comme chez l'Homme, de très nombreuses affections sont responsables d'une insuffisance cardiaque. Il s'agit notamment d'affections congénitales comme la dysplasie mitrale, la sténose aortique, la sténose pulmonaire, la persistance du canal artériel, la communication interventriculaire (CIV), ou d'affections acquises comme la maladie valvulaire dégénérative mitrale (MVDM), les endocardites, la cardiomyopathie dilatée (CMD), la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), la cardiomyopathie restrictive (CMR), les épanchements péricardiques, les tumeurs cardiaques, ou encore la dirofilariose.

Une cardiopathie entraîne des lésions myocardiques, et en particulier une cardiomyopathie hypertrophique peut être à l'origine d'une ischémie chronique par inadéquation entre la demande et l'approvisionnement en oxygène (Langhorn et Willesen, 2016).

Bien que les signes cliniques soient variables d'une affection à l'autre, on trouve de grandes similitudes. Chez le chien, le premier symptôme est généralement une intolérance à l'effort, une fatigue inhabituelle. D'autres manifestations peuvent survenir comme des syncopes, de la tachycardie, un amaigrissement, une amyotrophie, de l'ascite, une anorexie ou de la toux. Dans ce contexte, la toux est causée par l'œdème pulmonaire, et est spécifique au chien : ce symptôme est très rare chez le chat. Chez le chat, l'insuffisance cardiaque se manifeste souvent directement par une détresse respiratoire aiguë avec une tachypnée gueule ouverte parfois associée à de la cyanose et une orthopnée due à un œdème pulmonaire.

Contrairement au chien, où la principale conséquence des affections cardiaques est le développement d'une insuffisance cardiaque, chez le chat, il faut aussi noter la grande importance des thromboembolies artérielles félines (TEAf) qui sont l'une des principales causes de la mort à la suite d'une CMH.

Bien qu'il n'y ait pas de race prédisposée à l'IC, certaines races sont prédisposées au développement de certaines affections cardiaques comme la CMD (Boxer, Dobermann, chiens de grande race), la MVDM (Cavaliers King Charles, Teckel, chiens de petite race), ou la CMH (Maine Coon, Ragdoll, chats de grandes races). Les CMH représentent plus de 50% des cardiomyopathies félines (Lefebvre, 2020). La médiane de survie suite au diagnostic d'une CMH est de 2 ans, étendue à 3 ans en absence de signes cliniques, mais réduite à 6 mois à la suite d'une TEAf. La MVDM représente 80% et la CMD représente 5 à 10% des affections cardiaques canines. Une étude publiée en 2004 concluait que la prévalence de la MVDM augmente avec l'âge et que 100% des cavaliers King Charles de plus de 11 ans ont un souffle cardiaque systolique apexien gauche du à leur MVDM (Chetboul *et al.*, 2004).

Lors d'IC de nombreux traitements doivent être mis en place, souvent médicaux mais parfois chirurgicaux afin d'essayer de soulager le cœur de son affection initiale (*cf.* ci-dessous). Un animal atteint d'IC peut vivre de nombreuses années s'il est bien pris en charge et qu'un traitement adapté est mis en place et évolue avec l'avancement du stade de la maladie. Néanmoins, certaines affections cardiaques sont de moins bon pronostic vital, comme lors de cardiomyopathie dilatée ou restrictive.

L'insuffisance cardiaque revêt un impact majeur sur la qualité de vie des animaux atteints à cause des conséquences cliniques qu'elle entraîne, et pour les propriétaires compte tenu du coût des traitements qui peut être important sur le long terme. De plus, l'insuffisance cardiaque est importante à prendre en compte si l'animal doit subir une anesthésie et/ou une chirurgie car elle impacte le protocole anesthésique et majore les risques anesthésiques.

b. Chirurgie cardiaque

Certaines affections cardiaques peuvent faire l'objet d'un abord chirurgical chez l'animal. C'est par exemple le cas de la dysplasie et de la sténose mitrales, de la dysplasie et de la sténose tricuspidiennes, de la sténose pulmonaire, de la communication inter-atriale et de la communication inter-ventriculaire.

Différentes procédures ont été développées au cours des années dans l'objectif de réaliser des actes chirurgicaux les moins invasifs possibles. C'est le cas de la persistance du canal artériel qui fut longtemps traitée chirurgicalement par la pose d'une ligature au cours d'une chirurgie invasive, mais qui a depuis plusieurs années été remplacée par un processus d'occlusion par voie endovasculaire : un cathéter est inséré dans une artère fémorale par l'aîne et vient oblitérer le canal. Pour la sténose pulmonaire, une dilatation endoscopique de la sténose est réalisée. Néanmoins, certaines affections nécessitent encore un abord très invasif. Ainsi, certaines chirurgies sont réalisées à cœur ouvert et arrêté sous circulation extracorporelle (CEC) comme la dysplasie mitrale, la sténose mitrale, la dysplasie tricuspидienne, la sténose tricuspидienne, la communication inter-atriale, et la CIV, ou encore à cœur fermé et battant sous CEC comme la sténose pulmonaire valvulaire.

La MVDM fut longtemps traitée médicalement via l'utilisation de multiples molécules (diurétiques, inotropes) mais ce traitement n'est que palliatif et a pour objectif de ralentir la progression de la maladie. Bien que le traitement médical reste le traitement de choix, une chirurgie curative est également possible pour les cas au stade terminal depuis 2013. Cette chirurgie est rarement pratiquée à cause du plateau technique important qu'elle nécessite compte tenu de l'obligation de mettre en œuvre une CEC, mais elle possède un taux de succès d'environ 90%. L'arrivée en France des chirurgies cardiaques avec CEC est une avancée médicale majeure, mais ces chirurgies sont encore trop récentes pour avoir un vrai recul dessus, et les plateaux techniques équipés pour recevoir ces chirurgies sont rares.

Qu'il y ait nécessité de mettre en place une CEC ou non, un phénomène ischémique touchant le myocarde se développe au cours de la chirurgie cardiaque au même titre que ce qui est observé en médecine humaine.

c. Données issues des études menées sur des animaux de laboratoire

Afin d'étudier les effets cardioprotecteurs des AH sur le cœur, de nombreuses études ont été menées sur des animaux de laboratoire. Il s'agit de la première étape avant de pouvoir mener des études à grande échelle sur des patients humains, et les résultats de ces études sont souvent étendus aux autres animaux comme les animaux de compagnie.

- *Les modèles animaux utilisés*

Les animaux d'expérimentation sont pour plus de 80% des souris, des rats et des lapins. Cette répartition se retrouve dans les études ayant pour but d'explorer les effets cardioprotecteurs des AH. La grande majorité des publications est menée sur des petits animaux, et en grande majorité des rats de type Sprague Dawley, Wistar ou Fischer, ainsi que sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. On trouve également de rares études faisant intervenir des porcs, des chiens ou des cochons d'Inde.

Lorsque le sexe n'est pas un facteur étudié dans la publication, la plupart des animaux d'expérimentation choisis sont par défaut des mâles adultes.

La grande homogénéité dans ces modèles animaux permet d'affirmer avec plus de certitude les résultats provenant de publications isolées en les regroupant entre elles, et de faire confiance aux méta-analyses les synthétisant. Néanmoins, cela pose des questions sur la pertinence de la généralisation de ces résultats à d'autres animaux et à la médecine humaine compte tenu des différences physiologiques entre ces espèces.

Il est également intéressant de noter que plus de la moitié des études sont réalisées *in vitro* sur des organes isolés et perfusés, compliquant d'autant plus l'extrapolation des résultats de ces publications.

Les modèles utilisés sont dans la grande majorité des cas des animaux sains chez qui l'on développe expérimentalement une affection précise. Dans les publications portant sur l'effet protecteur cardiaque des AH, des affections ischémiques sont déclenchées expérimentalement. C'est le cas par exemple de l'infarctus du myocarde qui peut être provoqué expérimentalement par une simple ligature d'une artère coronaire pendant plusieurs minutes, provoquant une ischémie myocardique. Une reperfusion du myocarde est ensuite permise par le retrait de la ligature coronarienne. Le modèle le plus fréquemment retrouvé est l'induction d'une ischémie de 30min, associée à une reperfusion d'environ 2h. Lors d'études menées *in vitro*, l'ischémie produite expérimentalement est généralement globale.

D'autres affections peuvent être développées de façon concomitante au phénomène d'ischémie-reperfusion. C'est par exemple le cas des études portant sur les animaux diabétiques, chez qui une hyperglycémie peut être médicalement induite.

- *Les indicateurs utilisés*

- Taille de l'infarctus

La taille de l'infarctus du myocarde est historiquement le marqueur le plus étudié pour prouver l'effet cardioprotecteur des AH. En pratique, cette zone à risque est déterminée grâce à l'utilisation de colorants permettant de mettre en évidence la zone à risque de nécrose après l'ischémie (après incubation, les zones nécrotiques apparaissent pâles ou blanches et les zones viables rouges brique). La taille de l'infarctus est exprimée comme la zone nécrotique divisée par la surface totale du myocarde et multipliée par 100. Selon les auteurs, des variantes existent dans les protocoles, et la plupart utilisent des logiciels informatiques pour déterminer avec précision la surface de chaque zone.

De nombreuses études, portant sur l'isoflurane, le sévoflurane, le desflurane mais également l'halothane et l'enflurane ont démontré que l'administration d'un de ces AH, que ce soit en PréC (Cason *et al.*, 1997 ; Nguyen *et al.*, 2008 ; Lange *et al.*, 2009 ; Chang *et al.*, 2012 ; J Stumpner *et al.*, 2012 ; J. Stumpner *et al.*, 2012) ou en PostC (Krolikowski *et al.*, 2006 ; He *et al.*, 2008 ; Chen *et al.*, 2008 ; Yao *et al.*, 2009 ; Yu *et al.*, 2010b ; Inamura *et al.*, 2010 ; Y. Yao *et al.*, 2010 ; Y.-T. Yao *et al.*, 2010 ; Fang *et al.*, 2010 ; Gong *et al.*, 2012b ; Y. Zhang *et al.*, 2014 ; J. Zhang *et al.*, 2014), permet d'entraîner une diminution significative de la taille de l'infarctus du myocarde sur des animaux ayant subi un infarctus induit expérimentalement en comparaison avec des animaux n'ayant pas reçu ces AH.

Une méta-analyse de 2022 (Hu *et al.*, 2022) a recensé 28 études portant sur les effets du PréC au sévoflurane, 40 études sur le PostC au sévoflurane, représentant 849 animaux, et a conclu que le PréC et le PostC au sévoflurane sont responsables d'une diminution significative de la taille de l'infarctus du myocarde. Aucune méta-analyse de ce type ne traite du même sujet en incluant les autres anesthésiques halogénés.

- Les marqueurs lésionnels cellulaires

Afin d'étudier l'importance des lésions myocardiques après un phénomène d'IR couplé à l'administration d'AH, la libération de certains marqueurs biochimiques a été analysée.

La **lactate déshydrogénase** (LDH) est une enzyme qui catalyse la transformation du pyruvate en lactate via l'utilisation de cofacteurs comme le NADH. La LDH est utilisée pour estimer les dégâts tissulaires car elle est libérée massivement par les cellules endommagées. La CK est une enzyme présente dans divers tissus, en particulier les muscles dont le cœur. Cette enzyme possède trois isoformes, et la **CK-MB** est celle que l'on retrouve majoritairement dans le cœur. Une élévation de cette enzyme reflète donc une atteinte du muscle cardiaque, et sa valeur augmente notamment après un phénomène ischémique ou une chirurgie. Les **troponines** sont des protéines structurelles du système contractile des myocytes qui régulent l'activité du muscle en fonction du calcium intracellulaire. Elles sont constituées de trois sous-unités : la T, la C et la I, et chacune possède des isoformes distinctes que l'on peut trouver dans certains tissus précis dont le cœur (cTnT et cTnI). Il s'agit de marqueurs lésionnels indiquant une souffrance cardiaque.

Y. Yao et son équipe ont publié un article en 2010 dans lequel ils observent une diminution de la gravité des lésions myocardiques dans les groupes de rats ayant subi un PostC au sévoflurane après une ischémie myocardique *in vitro* (Y. Yao *et al.*, 2010). Cela se manifeste par une réduction de la libération de LDH, de CK-MB et de troponines cardiaques. Les mêmes conclusions ont été tirées par d'autres auteurs, majoritairement lors d'études menées *in vitro* (He *et al.*, 2008 ; Yu *et al.*, 2010b ; Y.-T. Yao *et al.*, 2010 ; Gong *et al.*, 2012b). Ces résultats sont confirmés par de rares études menées *in vivo* (Yao *et al.*, 2009), et portent tous sur les effets du PostC au sévoflurane. La bibliographie est pauvre en publications qui porteraient sur le même sujet mais réalisées *in vivo* ou en utilisant d'autres anesthésiques halogénés.

□ Mort cellulaire

Afin d'étudier les lésions myocardiques, le taux d'apoptose et le flux autophagique dans les cellules cardiaques a été étudié après la réalisation d'un conditionnement post-ischémie.

Le PostC au sévoflurane semble diminuer l'apoptose des cardiomyocytes dans des cœurs de rats isolés ayant subi une ischémie globale de 30min suivie d'une reperfusion couplée à l'administration de 1,5 MAC de sévoflurane (Y. Yao *et al.*, 2010). Les mêmes conclusions sont retrouvées dans des publications menées sur des rats *in vivo* (Y. Zhang *et al.*, 2014 ; J. Zhang *et al.*, 2014).

□ Récupération fonctionnelle hémodynamique

L'étude de la récupération fonctionnelle hémodynamique est basée sur des marqueurs cardiaques mesurés comme la pression dans le ventricule gauche et son évolution au cours du temps ou la fréquence cardiaque.

Le PostC au sévoflurane permet une amélioration de la récupération fonctionnelle hémodynamique après un phénomène d'ischémie touchant le muscle cardiaque (He *et al.*, 2008 ; Chen *et al.*, 2008 ; Yao *et al.*, 2009 ; Inamura *et al.*, 2010 ; J. Zhang *et al.*, 2014).

• Age

L'influence de l'âge a été beaucoup étudiée pour son importance pratique en clinique. Une étude de 2013 s'est penchée sur le sujet et a comparé la taille de l'infarctus du myocarde chez des rats jeunes et âgés après avoir subi 30min d'ischémie globale *in vivo* puis 1h de reperfusion associée à 1,5 MAC de sévoflurane pendant les 5 premières minutes de reperfusion (H. Li *et al.*, 2013). Chez

les animaux jeunes, ils observaient une diminution significative de la taille de l'infarctus du myocarde dans le groupe ayant reçu un PostC au sévoflurane en comparaison avec le groupe contrôle n'ayant pas reçu de sévoflurane (35% vs 56% dans le groupe contrôle). Chez les rats âgés, le PostC au sévoflurane n'entraînait pas de diminution significative de la taille de l'infarctus du myocarde (45% dans le groupe PostC au sévoflurane vs 47% dans le groupe contrôle). La vieillesse semble donc abolir les effets cardioprotecteurs du PostC au sévoflurane.

De même, des articles se sont penchés sur l'effet protecteur du PréC et du PostC à l'isoflurane chez des individus jeunes et âgés. Le vieillissement semble abolir les effets protecteurs de l'isoflurane, qu'il soit administré en PréC ou en PostC, tandis que les individus jeunes recevant un PréC ou un PostC à l'isoflurane voient la taille de leur infarctus diminuer significativement en comparaison au groupe contrôle (Nguyen *et al.*, 2008 ; Chang *et al.*, 2012).

- Sexe

Chez l'Homme et chez les animaux, il existe des différences entre un cœur femelle et un cœur mâle. Ces différences ont été imputées aux hormones sexuelles et au génotype chromosomique, et des études se poursuivent afin d'évaluer les différences cellulaires entre les deux sexes et de comprendre l'implication pour les fonctions cellulaires de ce dimorphisme sexuel (Walker *et al.*, 2021).

Une étude publiée en 2011 (Zheng *et al.*, 2011) compare les lésions cardiaques issues d'une ischémie de 40min suivie de 2h de reperfusion sur des cœurs isolés de rats mâles ou femelles. Les cœurs femelles présentaient un infarctus plus petit et une plus faible libération de LDH, confirmant que les cœurs femelles sont plus résistants aux lésions d'IR que les mâles. On retrouve les mêmes conclusions cliniquement, que ce soit chez les humains ou chez les animaux. En effet, les individus de sexe femelle ont un risque plus faible de maladies cardiovasculaires. Cliniquement, les Femmes pré-ménopausées ont des taux inférieurs d'infarctus du myocarde et une meilleure survie après l'infarctus, et le risque d'infarctus du myocarde augmente chez les femmes ménopausées (Murphy et Steenbergen, 2007). Les rats femelles ont une meilleure récupération après un infarctus myocardique que les mâles (Cavasin *et al.*, 2004). De plus, bien que le mécanisme ne soit pas totalement élucidé, il est acquis que la morbi-mortalité due aux maladies cardiovasculaires ischémiques augmente chez les femmes ménopausées et les animaux femelles ovariectomisés (Korzick et Lancaster, 2013). Ces différences ont été largement imputées aux hormones sexuelles femelles et notamment aux œstrogènes. Ceux-ci ont un effet cardioprotecteur sur le tissu cardiaque après une ischémie sur des lapines (Booth *et al.*, 2003).

Il est intéressant de noter que dans la même étude que citée précédemment (Zheng *et al.*, 2011), lors d'administration d'1,5 MAC de sévoflurane au début de la reperfusion, les auteurs observaient une diminution de la libération de LDH, une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde et une amélioration de la fonction ventriculaire gauche supérieure dans le groupe masculin en comparaison avec le groupe féminin. Le PostC au sévoflurane semble entraîner une cardioprotection dans les cœurs de rats mâles mais pas les femelles *in vitro*.

Encore une fois, la bibliographie manque de preuves étayant ce sujet, et notamment de publications portant sur l'étude de l'efficacité du PréC au sévoflurane et des autres AH en lien avec le dimorphisme sexuel.

Ces données mettent en évidence que les études menées sur des animaux de sexe mâle devraient être complétées par l'inclusion d'un groupe femelle afin de pouvoir les généraliser à la

population générale de l'espèce, et que les études incluant les deux sexes sans distinction sont probablement sujettes à un biais important.

- *Affections concomitantes*

Les AH voient leur efficacité cardioprotectrice varier en présence d'affections concomitantes ou de l'administration de médicaments en parallèle. C'est le cas de l'hypercholestérolémie ou du diabète, ainsi que des IECA.

En effet, chez des rats présentant une hyperglycémie induite subissant une ischémie coronaire et une reperfusion avec administration de sévoflurane, la taille de l'infarctus du myocarde ne diminue pas significativement en comparaison avec le groupe contrôle ne recevant pas d'AH à la reperfusion, alors qu'une réduction significative de la taille de l'infarctus est observée dans le groupe de rats sains recevant un PostC au sévoflurane (Huhn *et al.*, 2008). Une hyperglycémie systémique induite interagit donc avec les effets protecteurs du PostC au sévoflurane en limitant ses effets. Cette conclusion est cohérente avec les résultats de Raphael et son équipe (Raphael *et al.*, 2015) qui ont montré que l'hyperglycémie induite chez des lapins réduit les effets cardioprotecteurs du PostC à l'isoflurane.

Des résultats équivalents ont été obtenus chez des rats diabétiques ayant reçu 1 MAC de sévoflurane pendant les 5 premières minutes de reperfusion après une ischémie coronaire de 30 minutes (Tai *et al.*, 2012). De plus, il semblerait que l'administration d'insuline ne permette pas de contrer l'effet du diabète et de conserver une cardioprotection chez des rats *in vivo* (Drenger *et al.*, 2011).

Le desflurane semble également perdre ses capacités cardioprotectrices quand il est administré en PréC chez les rats hyperglycémiques subissant une ischémie coronaire de 25min *in vivo* puis une reperfusion (Weber *et al.*, 2008).

Un article dont les expérimentations ont été menées sur des chiens a été publié en 2002 (Tanaka *et al.*, 2002b). Ces chiens, diabétiques ou non, recevaient 0,5 ou 1 MAC d'isoflurane en PréC avant 30min d'ischémie par occlusion coronaire puis 3h de reperfusion. Les auteurs n'ont pas observé de réduction significative de la taille de l'infarctus chez les chiens diabétiques ayant reçu un PréC à l'isoflurane ou non à la dose de 0,5 MAC (30% dans le groupe contrôle vs 27% dans le groupe à 0,5MAC). Une diminution de la taille de l'infarctus a été observée chez les animaux diabétiques ayant reçu 1MAC d'isoflurane en PréC (18%) en comparaison avec les animaux diabétiques n'ayant pas reçu d'isoflurane (30%). Mais cette diminution était inférieure à celle observée avec un PréC à l'isoflurane chez les animaux sains (15% dans le groupe sain 0,5MAC, 13% dans le groupe sain 1 MAC vs 29% dans le groupe contrôle sain). Le diabète semble donc atténuer les effets du PréC à l'isoflurane chez le chien.

De même, un article publié en 2013 (Xu *et al.*, 2013) a montré que l'on n'observe pas de réduction de la taille de l'infarctus du myocarde avec un PostC au sévoflurane chez des individus hyper-cholestérolémiques en comparaison avec des rats normo-cholestérolémiques recevant un PostC au sévoflurane.

Enfin, un article de 2015 (Tian *et al.*, 2015) s'est intéressé à l'interaction entre l'utilisation d'un PréC à l'isoflurane et d'un prétraitement de 3 jours avec un IECA, le Captopril, et a montré que l'isoflurane et cet IECA ont un effet cardioprotecteur additif en comparaison avec le groupe

n'ayant pas reçu de prétraitement de 3j avec l'IECA et avec le groupe n'ayant pas reçu de PréC à l'isoflurane.

- *Arythmies*

Il est admis que la reperfusion peut être la source de lésions graves et entraîner des arythmies chez certains patients. Ces arythmies se manifestent par une élévation du segment ST, parfois une inversion de l'onde T, et une augmentation de la fréquence cardiaque. Certains auteurs se sont penchés sur les effets antiarythmiques des AH. C'est le cas de Zhang qui a publié en 2009 un article sur le sujet (Zhang *et al.*, 2009). Dans cette publication, 80 cœurs de rats isolés perfusés recevaient 4 MAC de sévoflurane pendant 2min au début de la reperfusion qui faisait suite à 40min d'ischémie. Il a observé que le PostC avec une forte dose de sévoflurane permettait une conversion de la fibrillation ventriculaire en rythme régulier dans tous les cœurs soumis à ce PostC. Une étude publiée 1 an plus tard (Dai *et al.*, 2010) dans des conditions équivalentes excepté une durée d'ischémie réduite à 20min observait une diminution de la durée des arythmies ventriculaires lors de PostC au sévoflurane mais pas lors de PréC au sévoflurane, et une suppression des arythmies ventriculaires après administration de sévoflurane en PostC. Gong *et al.* (Gong *et al.*, 2012b) ont observé une diminution de la durée et de l'incidence des arythmies (fibrillation et tachycardie ventriculaire) dans des cœurs de rats *in vitro* ayant reçu 1,5MAC au début de la reperfusion. On retrouve donc un effet antiarythmique du PostC au sévoflurane contre la fibrillation ventriculaire persistante induite par la reperfusion sur des modèles de rats *in vitro*.

De même, le PréC à l'isoflurane semble avoir un effet antiarythmique sur des cœurs de rats isolés, que ce soit à 0,5 ou 1 MAC (Kevin et Novalija, 2008).

Néanmoins, la bibliographie est pauvre en articles sur le sujet, et on ne trouve notamment pas de publications étudiant les effets antiarythmiques du PréC au sévoflurane. Il n'y a pas non plus mention d'articles sur le sujet mais impliquant cette fois l'isoflurane ou le sévoflurane par exemple.

- *Comparaison des AH entre eux*

Certaines publications se sont penchées sur la comparaison des différents AH entre eux, afin de déterminer lequel posséderait les plus grandes propriétés cardioprotectrices.

Redel et son équipe ont comparé les effets de l'isoflurane, du sévoflurane et du desflurane entre eux quand ils sont administrés avant l'ischémie (PréC) ou pendant la reperfusion (PostC) et a comparé les effets sur la taille de l'infarctus. Cette étude a inclus un total de 278 souris qui ont subi 45min d'occlusion coronarienne puis 3h de reperfusion. Pour le PréC, les souris recevaient 1MAC d'AH 30min avant l'occlusion pendant 15min. Pour le PostC, les souris recevaient 1 MAC d'AH pendant 18min en commençant 3min avant la fin de l'occlusion. Dans les deux cas, le desflurane était l'AH qui permettait d'avoir la plus grosse diminution de la taille de l'infarctus du myocarde (14% en PostC, 7% en PréC vs 50% dans le groupe contrôle), suivi par le sévoflurane (15% en PostC, 27% en PréC vs 50% dans le groupe contrôle) puis par l'isoflurane (19% en PostC, 33% en PréC vs 50% dans le groupe contrôle) (Redel *et al.*, 2009).

Une étude publiée en 1998 amenait déjà à la même conclusion en PostC (Preckel *et al.*, 1998). Dans cette publication portant sur 58 lapins blancs de Nouvelle-Zélande ayant reçu 1 MAC d'AH pendant les 15 premières minutes de reperfusion, on observait une diminution significative de la taille de l'infarctus dans le groupe ayant reçu du desflurane (32% vs 49% dans le groupe

contrôle) et celui ayant reçu du sévoflurane (36% vs 49%), mais la différence n'était pas significative dans les groupes isoflurane (48% vs 49%) et dans le groupe enflurane (39% vs 49%).

Une troisième étude publiée en 2002 sur le même sujet mais seulement en PréC concluait que le desflurane permettait la plus forte diminution de la taille de l'infarctus (16% vs 54% dans le GC), suivi de l'halothane (26% vs 54%) et de l'isoflurane (32% vs 54%), mais aucune diminution significative n'était observé dans le groupe sévoflurane (40% vs 54%) (Piriou *et al.*, 2002).

Finalement, le desflurane semble être l'AH induisant la plus forte diminution de taille de l'infarctus du myocarde, et donc possédant l'effet cardioprotecteur le plus important, qu'il soit utilisé en PréC ou en PostC, mais les effets de l'isoflurane et du sévoflurane semblent plus inconstants.

Il est intéressant de noter que les résultats de ces trois publications ne sont pas parfaitement comparables, notamment au niveau du protocole utilisé : la première appliquait 45min d'ischémie puis 3h de reperfusion, la deuxième 30min d'ischémie puis 2h de reperfusion, et la troisième 30min d'ischémie et 3h de reperfusion. De plus, les animaux utilisés variaient, que ce soit dans l'espèce (lapins ou souris) ou dans le sexe (mâles ou femelles utilisés sans distinction dans la 3^{ème} étude).

- *Effets additifs des conditionnements et des AH*

Smul et son équipe se sont intéressés à l'effet additif du PréC et du PostC au desflurane (Smul *et al.*, 2009). Ils ont imposé *in vivo* 30min d'occlusion coronaire suivie de 3h de reperfusion à 56 lapins qui recevaient du desflurane à 1MAC avant l'ischémie, pendant l'ischémie, après l'ischémie, avant et après ou tout du long. Tous les groupes étaient associés à une différence significative de la taille de l'infarctus du myocarde par rapport au groupe contrôle n'ayant pas reçu de desflurane. Mais aucune baisse significative de la taille de l'infarctus dans les groupes où le desflurane était appliqué de façon combinée sur plusieurs périodes n'a été mise en évidence (43% en PréC seul, 49% en PostC seul, 47% en administration continue, 43% en PréC + PostC vs 68% dans le groupe contrôle). Ils n'ont donc pas mis en évidence d'effet additif bénéfique du PréC et du PostC au desflurane. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une autre étude datant de 2004 et réalisée sur des rats (Haelewyn *et al.*, 2004). Une autre étude publiée en 2007 est arrivée à la même conclusion concernant le sévoflurane (Deyhimy *et al.*, 2007), mais cette étude était menée *in vitro* sur des cœurs isolés perfusés.

Néanmoins, Obal et son équipe (Obal *et al.*, 2005) ont au contraire trouvé un effet additif du PréC et PostC au sévoflurane qui semble diminuer significativement la taille de l'infarctus davantage (12% vs 49% dans le groupe contrôle) que dans les groupes PréC (23% vs 49% dans le groupe contrôle) et PostC (18% vs 49%) seuls.

Une fois encore, ces deux études portant sur le sévoflurane ne sont pas parfaitement comparables à cause des différences dans les protocoles utilisés, même si les deux ont été réalisés sur des cœurs isolés perfusés *in vitro*. En effet, la première applique 1,25 MAC pendant les 10 premières minutes de reperfusion alors que la deuxième applique 1 MAC pendant les 2 premières minutes de reperfusion. De plus, dans un cas la reperfusion dure 2h, dans l'autre cas elle ne dure qu'1h.

Concernant l'isoflurane, aucun article semble ne s'être penché sur le sujet, probablement à cause des résultats peu probants de cet AH sur la taille de l'infarctus en PréC et PostC seuls (voir la partie supérieure 2.a).

- *Effets dose-dépendant et durée-dépendant*

Certaines publications se sont penchées sur l'aspect pratique du conditionnement anesthésique, et ont voulu répondre à la question de la durée et de la dose d'administration de l'agent volatil après une ischémie afin de bénéficier des effets protecteurs. Ainsi, une publication de 2013 (Yao *et al.*, 2013) a administré 1 MAC de sévoflurane pendant 2, 5, 10 ou 15min au début de la reperfusion après une ischémie de 40min réalisée sur des cœurs de rats isolés perfusés. Ils ont observé une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde de 36% dans le groupe contrôle à 19% après 5 minutes de sévoflurane, 18% après 10 minutes de sévoflurane, et 22% après 15 minutes de sévoflurane, mais aucune différence significative après administration de seulement 2 minutes de sévoflurane. Ils ont conclu qu'il faut **au moins 5min** de postconditionnement au sévoflurane pour bénéficier des effets cardioprotecteurs *in vitro*.

Afin de définir la dose d'AH à administrer en PostC pour obtenir un effet cardioprotecteur, Chen et son équipe ont administré 0,5MAC, 1MAC, 1,5MAC ou 2MAC pendant les 5 premières minutes de reperfusion après 15, 30 ou 60minutes d'occlusion coronaire à des lapins *in vivo* (Chen *et al.*, 2012). Ils ont observé une diminution de la taille de l'infarctus du myocarde après 15 minutes d'ischémie (6% à 1 et 2 MAC vs 20% dans le groupe contrôle sans sévoflurane), et une diminution de la taille de l'infarctus après 30min d'ischémie (23% à 1 MAC, 21% à 2 MAC vs 51% dans le groupe contrôle). Néanmoins, ils n'ont observé aucune différence significative de taille de l'infarctus après 60min d'ischémie ni avec l'utilisation de 0,5MAC de sévoflurane. Ces résultats suggèrent qu'il est nécessaire d'utiliser **au moins 1 MAC** de sévoflurane pour avoir un effet cardioprotecteur du PostC, et que cet effet protecteur du myocarde voit son intensité diminuer avec l'augmentation de la durée de l'ischémie.

Ces résultats sont cohérents avec ceux des études portant sur l'isoflurane et son administration au début de la reperfusion post-ischémie. Dans ces articles, il semblerait qu'une dose de 0,5 MAC ne soit pas suffisante pour entraîner des effets cardioprotecteurs quand l'isoflurane est administré en début de reperfusion (Chiari *et al.*, 2005 ; Ge *et al.*, 2010).

- *Comparaison avec d'autres anesthésiques : les AIV*

Une étude récente publiée en 2020 comparait les effets du sévoflurane et du propofol (Lotz *et al.*, 2020). Dans cette étude est mis en évidence que le sévoflurane (appliqué en PréC, PerC et PostC) permettait une diminution de la taille de l'infarctus majorée par rapport au groupe propofol (47% vs 60%). De plus, la respiration mitochondriale est préservée et notamment le complexe I de la chaîne respiratoire en comparaison avec le propofol.

Heiberg et son équipe (Heiberg *et al.*, 2018) se sont intéressés à l'utilisation concomitante de propofol et de PréC au desflurane. Ils ont pour cela utilisé des lapins *in vivo* et des cœurs de rats isolés *in vitro* et n'ont pas observé d'effet cardioprotecteur supplémentaire lors de l'utilisation concomitante de propofol et l'administration de desflurane en PréC en comparaison avec l'utilisation d'un PréC au desflurane seul.

d. Données manquantes dans la littérature

Bien que cette revue des données de la littérature ne soit pas exhaustive, elle met en évidence les disparités qui dominent l'étude du sujet de la cardioprotection induite par les AH et leurs effets cliniques. On note notamment que la majorité des études sont portées sur le sévoflurane, et que celles sur l'isoflurane et le desflurane sont plus rares. Cela est à rapporter au fait que le sévoflurane est très utilisé en médecine humaine, et que les études menées sur des animaux de

laboratoire ont surtout pour vocation de s'étendre à la médecine humaine. Néanmoins, en médecine vétérinaire l'AH le plus utilisé est l'isoflurane, ce qui rend difficile l'extrapolation d'un grand nombre de résultats aux animaux de compagnie. De plus, les publications se concentrent souvent sur les effets du PostC anesthésique et laissent de côté le PréC anesthésique, probablement car en pratique seul le PostC a une réelle importance puisque c'est celui que l'on met en place après un accident ischémique. En effet, on ne peut pas prévoir la survenue d'un accident ischémique donc le PréC est peu utile en pratique sauf dans le cadre d'une chirurgie cardiaque.

Enfin, presque la totalité des publications portent sur la formation d'un accident ischémique de type infarctus, mais pas sur l'insuffisance cardiaque ou les chirurgies cardiaques par exemple. Sachant que les infarctus du myocarde sont extrêmement rares en médecine vétérinaire et que leur affection diffère des autres affections touchant le cœur, il semble difficile d'utiliser les résultats des recherches menées sur ce sujet comme argent comptant pour toutes les affections ischémiques cardiaques.

e. Application aux animaux de compagnie

Comme mentionné ci-avant, la grande majorité des connaissances sur les effets cardioprotecteurs des AH sont issues de résultats obtenus sur des animaux de laboratoire, et en particulier des rats, souris et lapins. Il est important de garder en mémoire que la physiologie de ces petits animaux diffère de celle des humains, des chiens et des chats. Ce sujet est étudié depuis de nombreuses années car il est capital de connaître les différences de métabolisme spécifiques à chaque espèce afin d'anticiper les effets néfastes qu'une molécule peut avoir chez chaque individu. Néanmoins, dans le domaine de la cardioprotection, aucune étude n'a comparé les effets des AH sur différentes espèces en parallèle.

Le cœur de porc est le plus proche du cœur humain, mais il possède certaines caractéristiques qui diffèrent du cœur humain et qui sont indispensables à connaître lors d'application de données issues de modèles porcins et de leur application à un patient humain. Il s'agit du modèle animal le plus proche du cœur humain après les primates non humains car le cœur de porc présente une ressemblance étroite avec le cœur humain en termes de circulation coronarienne et de similitudes hémodynamiques, ce qui en fait un modèle de choix.

Le cœur du chien est assez éloigné de celui de l'Homme justifiant que son utilisation ait beaucoup diminué en tant que modèle d'expérimentation, notamment à cause de son réseau artériel coronaire. Celui-ci est caractérisé par une dominance gauche exclusive, une densité capillaire élevée et une collatéralité coronarienne native importante et rapidement recrutée qui génèrent, après ligature coronaire, une tolérance accrue à l'ischémie myocardique avec constitution d'un infarctus retardé et limité, rendant aléatoire une extrapolation des résultats expérimentaux au cœur humain. Les chiens ont vu leur utilisation en tant qu'animaux de laboratoire décroître drastiquement au cours des dernières années à cause de l'impact sociétal et éthique que cela engendre. Cette baisse d'utilisation de modèles canins est regrettable pour les avancées en médecine vétérinaire. En effet, les études utilisent majoritairement le myocarde des petits rongeurs. Mais le cœur des rats est significativement différent de celui des chiens et des humains quand l'on quantifie les densités volumiques des myofibrilles et de mitochondries (Schaper *et al.*, 1985). De plus, l'augmentation du volume mitochondrial est corrélée à l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la consommation d'oxygène (Schaper *et al.*, 1985), et donc aux capacités physiques des différentes espèces. Enfin, les lésions ischémiques

cardiaques n'évoluent pas de la même façon chez un chien ou une souris. C'est ce qu'ont montré Dewald et son équipe (Dewald *et al.*, 2004) en induisant un infarctus myocardique chez les deux espèces et en observant la cicatrisation. Ils ont noté que les infarctus de souris reperfusés montrent un remplacement accéléré des cardiomyocytes par du tissu de granulation conduisant à une fine cicatrice mature à 14 jours, alors que l'infarctus canin est encore cellulaire et évolutif. Cependant, la réponse inflammatoire post-infarctus et le processus de réparation cellulaire sont proches dans les deux espèces.

Il est important de noter que si 66% des Européens sont favorables à l'expérimentation sur les rongeurs, ce taux baisse à 44% quand il s'agit de chiens ou de primates non humains.

L'extrapolation des données de la littérature aux petits animaux de compagnie (chiens et chats) est donc discutable, mais reste incontournable pour l'instant, dans l'attente de données complémentaires applicables à la médecine vétérinaire.

B. Affections touchant le système nerveux et implications cliniques de la neuroprotection induite par les AH en médecine humaine

a. Traumatismes crâniens

Les **traumatismes crâniens** sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les petits animaux (Kuo *et al.*, 2018). Plus précisément, les taux de mortalité signalés chez les chiens ayant subi un traumatisme crânien sont d'environ 20% (Platt *et al.*, 2001 ; Simpson *et al.*, 2009). Chez les chiens, on trouve en particulier les accidents de la voie publique, les accidents de chasse et les morsures intra-espèces. Chez les chats, les principales causes de traumatisme crânien sont les accidents de la voie publique, les défenestrations et les morsures.

Différentes lésions cérébrales peuvent être présentes selon la sévérité du traumatisme, mais également selon l'âge du traumatisé. En effet, les lésions sont majorées chez les petits chiens et chez les jeunes animaux en croissance. Ces lésions sont en partie immédiates, mais peuvent apparaître ou se développer dans les 72 premières heures suivant le traumatisme. Les lésions cérébrales majoritairement recensées sont l'œdème et l'inflammation cérébrale, les contusions, les hématomes, les fractures. Celles-ci sont responsables d'une augmentation de la pression intracrânienne, et sont souvent associées à des lésions internes causées par le traumatisme. Un phénomène ischémique se développe à cause de l'hypertension intracrânienne. Celle-ci est principalement due à la présence d'un hématome dans la boîte crânienne (dans 11% des cas lors d'un traumatisme crânien léger (Platt *et al.*, 2002), dans 96% des cas lors d'un traumatisme crânien sévère chez les chats et les chiens (Dewey *et al.*, 1993)), ou à une fracture osseuse (89% des cas lors d'un traumatisme crânien léger (Platt *et al.*, 2002)). Le cerveau est extrêmement sensible à l'ischémie en raison de son taux métabolique élevé et de ses faibles réserves en oxygène et en nutriments. Lors d'hypertension intracrânienne, le débit sanguin cérébral diminue à cause de la compression des vaisseaux, provoquant une accumulation de CO₂ et une baisse des apports en oxygène et conduisant à la mort neuronale (Kuo *et al.*, 2018).

Les signes cliniques sont variables selon l'intensité des lésions. On retrouve notamment somnolence, difficulté à réveiller l'animal, abattement, perte de conscience, désorientation, convulsions, anisocorie, mydriase aréflexive bilatérale, nystagmus pathologique, ataxie, marche

sur le cercle, saignements au niveau du nez ou des oreilles, nausées ou vomissements, difficulté respiratoire, tachycardie ou bradycardie.

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen clinique général et l'examen neurologique. Parfois, un recours à l'imagerie est nécessaire (IRM, Scanner), et en particulier lorsqu'une chirurgie est envisagée. Le traitement passe par une hospitalisation de 24 - 48h minimum avec fluidothérapie, oxygénothérapie, analgésie, et traitements symptomatiques au besoin. Si l'état de l'animal ne s'améliore pas, voire se dégrade malgré un traitement agressif, une chirurgie peut être nécessaire, notamment pour diminuer une hypertension intracrânienne, traiter un hématome ou réparer une fracture de la boîte crânienne.

Le pronostic est bon, mais le décès est possible en cas de traumatisme très sévère ou d'absence de traitement. Le pronostic dépend également des autres lésions engendrées par le traumatisme : 25% des chiens ayant subi un traumatisme contondant grave ont un traumatisme crânien, et celui-ci est associé à une mortalité plus élevée (Simpson et al., 2009). Le Score de Glasgow Modifié permet de suivre l'évolution des lésions nerveuses et d'adapter le pronostic annoncé aux propriétaires : une dégradation du score au cours de l'hospitalisation, ou un score <8 à l'admission qui ne s'améliore pas dans les heures suivant le début de l'hospitalisation sont de mauvais pronostic. Ce score est à considérer en prenant en compte l'ensemble de la clinique de l'animal. Il est important de garder en tête que les animaux sont moins sensibles que les humaines aux lésions cérébrales, et que l'animal doit toujours être ré-évalué après la réanimation initiale avant de donner un pronostic vital sombre au propriétaire.

Après un traumatisme crânien sévère, des séquelles sont possibles mais restent rares (convulsions, ataxie).

b. Neurochirurgies

La neurochirurgie est la chirurgie qui concerne le système nerveux, qu'il soit central ou périphérique. Les chirurgies rachidiennes regroupent l'hémi-laminectomie, la laminectomie étendue, la corpectomie, la foraminotomie, la pédiculectomie, la stabilisation des instabilités (atlanto-axiale, Wobbler, lombo-sacrée), la réduction et stabilisation des fractures vertébrales, la chirurgie de la Queue de Cheval. Les chirurgies intracrâniennes comprennent les chirurgies des tumeurs intracrâniennes (méningiomes), les chirurgies de l'hypertension intracrânienne, et la chirurgie de l'hydrocéphalie.

Ces chirurgies sont souvent réalisées dans un caractère d'urgence car le pronostic fonctionnel de l'animal est engagé. En effet, plus les lésions persistent dans le temps, plus les dégâts cellulaires sont majorés, pouvant évoluer vers une mort tissulaire et une incapacité de récupération fonctionnelle. C'est par exemple le cas des hernies discales, affections courantes chez le chien qui lorsque cela est nécessaire doivent motiver une chirurgie d'urgence afin de lever la compression spinale. Cette compression est à l'origine d'une ischémie locale et, si le tissu n'est pas rapidement reperfusé, le pronostic fonctionnel s'assombrit. On retrouve une ischémie dans la plupart des affections à l'origine d'une chirurgie du tissu nerveux, faisant d'elles de bonnes candidates à la mise en place d'agents neuroprotecteurs pour accompagner la chirurgie.

c. Données issues des études menées sur des animaux de laboratoire

- *Modèles et méthodes*

De même que pour les études portant sur l'effet cardioprotecteur des AH, les publications étudiant les effets neuroprotecteurs de ces anesthésiques sont en grande majorité menées sur des rats et des souris. Quelques études ont été menées sur des primates non humains.

Pour étudier les effets neuroprotecteurs dans des conditions d'ischémie, des modèles d'hypoxie cérébrale *in vitro* ont été réalisés. On peut par exemple prélever une tranche d'hippocampe, puis la placer dans du liquide céphalo-rachidien artificiel avec privation de glucose et d'oxygène. Certaines études utilisent l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne comme modèle d'ischémie locale *in vivo*.

Après la réalisation de ces expériences, soit les cerveaux sont prélevés et étudiés, soit les animaux sont observés et leur comportement est analysé dans le temps à court, moyen ou long-terme. Pour quantifier les capacités cognitives des individus, différents tests sont utilisés. On retrouve majoritairement le test du labyrinthe radial et le labyrinthe aquatique de Morris qui permettent de tester la fonction cognitive spatiale chez le rat et la souris. D'autres tests sont utilisés afin d'investiguer les capacités mémorielles et d'apprentissage.

On trouve également dans la littérature des publications étudiant les effets des AH sur le système nerveux sans induire d'ischémie chez les individus qui reçoivent alors une simple anesthésie générale. Dans ce cas, l'objectif est d'identifier les effets intrinsèques des AH sur les individus, et notamment sur leurs capacités cognitives, à court et long terme.

- *Les marqueurs utilisés*

- Le volume de l'infarctus et l'apoptose neuronale

La mort cellulaire neuronale est utilisée pour suivre les lésions subies par le cerveau en situation d'ischémie. Comme vu dans la partie précédente, l'ischémie induit une mort cellulaire et les AH influencent la progression de cette mort cellulaire. Plusieurs études se sont basées sur l'observation de la réduction de la mort cellulaire lors d'administration d'AH pour démontrer leur effet neuroprotecteur, et en particulier sur la taille de l'infarctus cérébral et sur le taux d'apoptose neuronale.

L'isoflurane a montré un effet neuroprotecteur *in vitro* sur les lésions neuronales de l'hippocampe induites par l'hypoxie par **suppression de l'apoptose** (Zhao *et al.*, 2016). Chez des souris jeunes adultes, l'administration d'isoflurane ou de sévoflurane en PostC après un phénomène ischémique cérébral **diminue la mort cellulaire** (J.-K. Wang *et al.*, 2010 ; Altay *et al.*, 2020).

- L'œdème cérébral

Un œdème cérébral se développe en réponse à une agression ischémique. L'évolution de cet œdème et la vitesse à laquelle il se résorbe sont utilisées pour caractériser l'effet neuroprotecteur des AH.

L'extraction de cerveaux de souris jeunes adultes ayant reçu 24h auparavant un PostC au sévoflurane ou à l'isoflurane après une hémorragie sous-arachnoïdienne induite expérimentalement indique que ce conditionnement **améliore significativement l'œdème**

cérébral (Altay *et al.*, 2020). Cette observation avait déjà été réalisée par Wang *et al.* en 2010 dans un contexte de PostC au sévoflurane et d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (J.-K. Wang *et al.*, 2010).

- *Capacités cognitives et âge des individus*

Bien que l'administration d'un AH puisse entraîner des dégâts à l'échelle cellulaire, ou au contraire en diminuer la proportion, ce qui compte réellement est l'impact que cette administration d'un AH a sur les capacités cognitives des individus à leur réveil.

Une étude de 2020 (Altay *et al.*, 2020) s'est intéressée aux capacités cognitives (et en particulier la locomotion et la conscience de l'environnement) de souris jeunes adultes ayant reçu de l'isoflurane ou du sévoflurane à 1 MAC après une hémorragie sous arachnoïdienne induite par perforation endovasculaire. Pour chaque souris, un score neurologique était établi après 24h. Ce score était basé sur 6 tests comprenant activité spontanée, symétrie dans le mouvement des quatre membres, membres antérieurs tendus, capacité à escalader, caresses latérales, réponse aux stimulations des vibrisses. Le score neurologique était significativement plus élevé dans les groupes ayant reçu de l'isoflurane ou du sévoflurane en comparaison avec le groupe témoin. L'isoflurane et le sévoflurane ont donc permis de **préservé les capacités cognitives après une ischémie induite expérimentalement chez des souris adultes**. Ces résultats sont confirmés par d'autres publications menées sur des animaux de laboratoire adultes dans un contexte de PostC après une ischémie cérébrale (J.-K. Wang *et al.*, 2010).

D'autres études ont testé les capacités cognitives des animaux ayant reçu un AH mais sans ischémie cérébrale associée. Le but est d'identifier les effets bénéfiques ou délétères intrinsèques des AH sur les capacités cognitives. Il a vite été clair que l'effet sur les capacités cognitives dépendent de l'âge des individus. L'administration d'isoflurane couplée à du protoxyde d'azote est associée à un **déficit persistant à long terme de l'apprentissage et de la mémoire chez des rats mâles âgés** (Culley *et al.*, 2004) **ainsi que chez des rats mâles et femelles juvéniles** (Jevtovic-Todorovic *et al.*, 2003).

Une étude (Culley *et al.*, 2003) a comparé les performances cognitives sur une tâche de mémoire spatiale exécutée par des rats adultes et des rats âgés qui recevaient de l'isoflurane couplé à du protoxyde d'azote et qui étaient ensuite testés pendant 8 semaines sur leurs capacités à sortir d'un labyrinthe. Finalement, la durée pour finir le labyrinthe augmentait chez les rats âgés ayant subi une anesthésie contrairement aux rats âgés n'ayant pas subi d'anesthésie, et cette augmentation de la durée n'était pas imputable à une locomotion altérée. Chez les rats adultes le nombre d'erreurs a diminué dans les groupes ayant subi une anesthésie comparativement au groupe témoin. L'anesthésie générale à l'isoflurane et au protoxyde d'azote **améliore les performances de la mémoire sur une tâche de mémoire spatiale établie chez les rats adultes, mais chez les rats âgés, elle atténue l'amélioration des performances**. Ils ont ainsi conclu que l'anesthésie générale à l'isoflurane et au protoxyde d'azote entraîne un trouble d'apprentissage soutenu chez les rats âgés. Ces résultats ont été retrouvés un an plus tard dans une autre étude menée par les mêmes chercheurs (Culley *et al.*, 2004).

Les capacités cognitives sont **altérées chez les individus au stade juvénile ou au contraire vieillissant**. En comparaison, **les individus adultes ayant reçu un AH présentent souvent une amélioration de leurs capacités cognitives** (Kokubun *et al.*, 2020).

Ces résultats ne sont pas constants, et certaines études n'ont pas observé d'altération de la mémoire et de l'apprentissage chez des rats âgés (Callaway *et al.*, 2012), ou au contraire une altération des performances chez les individus adultes également (Culley *et al.*, 2004).

Des études sur des primates non humains ont reflété ces résultats. Dans un article de 2017 (Alvarado *et al.*, 2017), des singes ont été soumis à 4h d'exposition au sévoflurane à 7, 14 et 28 jours après leur naissance. La mémoire de reconnaissance visuelle a été testée à l'aide de la tâche de comparaison visuelle appariée, qui mesure la mémoire en évaluant la préférence pour regarder une nouvelle image par rapport à une image précédemment vue. Les singes ont été testés à l'âge de 6 à 10 mois, à nouveau à l'âge de 12 à 18 mois et à nouveau à l'âge de 24 à 30 mois. Aucune altération de la mémoire n'a été détectée à 6-10 mois, mais une altération significative (réduction du temps passé à regarder la nouvelle image) a été observée à 12-18 et 24-30 mois. Les auteurs ont conclu que **l'exposition précoce au sévoflurane entraîne une altération de la mémoire de reconnaissance visuelle qui apparaît après la première année de vie**. Une étude portant sur des singes Rhésus s'est intéressée à la prédominance de l'anxiété chez des individus ayant subi une exposition précoce au sévoflurane ou ayant été séparés de leur mère du 6ème au 10ème jour, puis à 14 jours et à 28 jours post-natal (Raper *et al.*, 2015). **La fréquence des comportements liés à l'anxiété était significativement plus élevée chez les singes exposés au sévoflurane en tant que nouveau-nés** par rapport aux témoins ayant été séparés de leur mère. Finalement, une exposition précoce au sévoflurane a entraîné un déclin persistant des tâches cognitives, exécutives, de mémoire et de motivation, et une augmentation des comportements anxieux à long terme chez des primates non humains.

Les AH ont donc des effets neurotoxiques chez les individus juvéniles ou séniors, alors qu'ils ont davantage des capacités neuroprotectrices chez les adultes, qu'ils aient subi une ischémie ou non. Cela est imputable au fait que le cerveau immature est extrêmement vulnérable à l'administration d'AH alors que le cerveau mature y est résistant. Cette résistance a été imputée à l'âge des neurones. En effet, il y a une période critique du développement cellulaire neuronal au cours de laquelle les neurones sont sensibles à l'apoptose induite par l'anesthésie (Hofacer *et al.*, 2013 ; Deng *et al.*, 2014). C'est pourquoi on observe une vulnérabilité accrue du cerveau en développement à l'effet neurotoxique des AH en raison de son nombre accru de neurones immatures. Les cerveaux d'adultes y sont également sensibles en partie, car on y trouve des zones avec une neurogenèse en cours. **La vulnérabilité anesthésique reflète l'âge du neurone, et non l'âge de l'organisme.**

- Sexe

La plupart des études citées ci-dessus ont été menées sur des rongeurs mâles. Cependant, les effets neurotoxiques et neuroprotecteurs des anesthésiques volatils dans les modèles expérimentaux semblent dépendre du sexe.

L'effet neurotoxique de l'isoflurane et du sévoflurane chez les rats nouveau-nés était plus prédominant chez les sujets mâles que chez les sujets femelles. Alors que les rats mâles et les femelles souffrent d'une apoptose neuronale équivalente suite à une exposition à un AH pendant leur jeune âge, les dysfonctionnements neurocognitifs sont prédominants chez les individus mâles à court et long terme. Lu *et al.* émettent l'hypothèse que le β -oestradiol pourrait être impliqué dans la neuroprotection des sujets féminins (Lu *et al.*, 2006).

L'effet neuroprotecteur du PréC à l'isoflurane dans les modèles animaux dépendait de l'expression des récepteurs aux androgènes, ainsi que des taux de testostérone et de dihydrotestostérone (Zhu *et al.*, 2010).

Dans l'ensemble, il semble que l'effet des anesthésiques volatils, qu'il soit bénéfique ou nocif, est plus fort chez les sujets expérimentaux de **sexe masculin**.

- *Mortalité*

L'étude d'Altay et son équipe mentionnée ci-dessus (Altay *et al.*, 2020) ne trouvait **aucune différence significative de mortalité à 24h** après l'hémorragie sous-arachnoïdienne entre le groupe témoin (30,4%), le groupe isoflurane 2% (23,8%) et le groupe sévoflurane (27,3%).

Aucune étude importante ne s'est intéressée à une différence de mortalité à plus long terme après administration d'un AH dans des conditions d'ischémie cérébrale.

- *Effets additifs*

La combinaison du PréC et du PostC à l'isoflurane possède un **effet additif** (McMurtrey et Zuo, 2010).

Le traitement combiné avec du célécoxib (un anti-inflammatoire non stéroïdien) et le sévoflurane après une ischémie cérébrale globale n'a pas d'effet neuroprotecteur additif chez le rat (Seo *et al.*, 2013).

- *Effets dose-dépendant*

Dans une publication parue en 2006, des rats ont été soumis à 0,5 - 1 - 1,5 - 2 ou 2,5 MAC d'isoflurane pendant 10 minutes d'occlusion carotidienne bilatérale. Pour une valeur de MAC d'isoflurane < 1,5, le résultat global (ischémique et comportemental) était supérieur à celui obtenu avec des concentrations d'isoflurane plus importantes. Dans le cortex, la nécrose neuronale était moins sévère avec 0,5 MAC et 1 MAC d'isoflurane par rapport à des valeurs de MAC plus élevées. Ces résultats suggèrent que **le résultat dépend de la dose d'isoflurane utilisée pendant l'ischémie et qu'il pourrait y avoir une concentration optimale pour la neuroprotection** (Nasu *et al.*, 2006). Néanmoins, cette concentration optimale n'est pas définie clairement et semble dépendre de nombreux facteurs intrinsèques aux individus.

Une expérience de 2015 a imposé 4h d'exposition à du desflurane à 1 ou 1,5 MAC à des rats adultes et âgés, et a testé leurs capacités cognitives à 1, 4 et 12 semaines après l'anesthésie (Callaway *et al.*, 2015). Les auteurs n'ont pas observé de déficit cognitif chez les rats adultes à 1 ou 1,5 MAC, mais un déficit cognitif significatif a été noté chez les rats âgés à 1,5 MAC à 1 semaine. Ce déficit n'a pas été retrouvé dans le groupe des rats âgés à 1 MAC, et n'était plus présent après 1 semaine. **Les effets sur les capacités cognitives du desflurane semblent également avoir un effet dose-dépendant, et les individus âgés sont plus sensibles à ses effets** à 1,5 MAC que les individus adultes.

Enfin, une publication s'est intéressée à l'impact d'une exposition unique pendant 4 heures ou répétée 2 heures par jour pendant 5 jours d'affilée à du sévoflurane ou à du desflurane (Kilicaslan *et al.*, 2013). Dans tous les cas, l'anesthésie au sévoflurane et au desflurane n'a pas altéré l'acquisition, l'apprentissage et la mémoire de rétention chez les jeunes souris adultes.

- *Effets durée-dépendant*

Les effets neuroprotecteurs ou neurotoxiques sur le cerveau sont liés à la durée d'exposition à l'AH.

Une expérience de 2016 (Xiao *et al.*, 2016) a consisté à imposer à des rats âgés de 7 jours 1h ou 6h de sévoflurane, puis d'évaluer leurs capacités cognitives à l'âge de 2 mois. Une exposition de 6 heures du cerveau en développement à 3 % de sévoflurane pouvait entraîner une altération de la plasticité synaptique dans l'hippocampe et des déficits spatiaux et non spatiaux d'apprentissage et de mémoire. En revanche, une exposition de plus courte durée (1 heure) entraînait moins de dommages. Ces résultats sont en faveur du fait que **la durée de l'exposition à l'anesthésie pourrait avoir des effets différentiels sur la plasticité neuronale et les performances neurocognitives** (notamment déficit d'apprentissage et de mémoire à l'âge adulte).

- *Comparaison des AH entre eux*

À des expositions équipotentes (0,5 MAC pendant 6 heures), l'isoflurane a une plus grande puissance que le sévoflurane pour provoquer une neurodégénérescence dans le cerveau en développement des souris nouveau-nées (Liang *et al.*, 2010).

- *Comorbidités associées*

Le diabète et l'obésité sont les deux comorbidités dont les interactions avec les AH (et en particulier le sévoflurane) sont les plus étudiées.

Le diabète entraîne une aggravation des lésions cérébrales après un AVC ischémique. Des rats non diabétiques et des rats diabétiques traités avec ou sans insuline ont été soumis à une ischémie cérébrale focale pendant 2h suivie de 24h de reperfusion. Le PostC a été réalisé par exposition au sévoflurane pendant 15min, immédiatement au début de la reperfusion. Comparativement aux rats non diabétiques, les rats diabétiques présentaient un volume d'infarctus plus important et un résultat neurologique pire 24h après l'ischémie. **Le sévoflurane a réduit le volume de l'infarctus et amélioré les résultats neurologiques chez les rats non diabétiques, mais pas chez les rats diabétiques.** En revanche, la correction de l'hyperglycémie avec de l'insuline chez les rats diabétiques a réduit les lésions cérébrales ischémiques et restauré les effets neuroprotecteurs du PostC au sévoflurane. **Le contrôle glycémique exercé par l'insuline dans le diabète peut donc restaurer les effets neuroprotecteurs du PostC anesthésique** (D. Li *et al.*, 2013).

De même, l'obésité est associée à des volumes accrus d'infarctus et à des résultats indésirables après un AVC ischémique. Une obésité a été induite chez des rats nourris avec un régime riche en graisses pendant 12 semaines. Les rats obèses et les rats témoins ont été soumis à une ischémie cérébrale focale pendant 60min, suivie de 24h de reperfusion. Le PostC a été réalisé par exposition au sévoflurane pendant 15min immédiatement au début de la reperfusion. Le volume de l'infarctus cérébral, le score neurologique et la coordination motrice ont été évalués 24h après la reperfusion. Les rats obèses avaient des volumes d'infarctus plus importants et des scores neurologiques inférieurs à ceux des rats témoins et n'ont pas non plus répondu à la neuroprotection par le sévoflurane. **L'obésité induite par l'alimentation élimine la capacité du PostC anesthésique au sévoflurane à protéger le cerveau contre les lésions neuronales ischémiques cérébrales** (Yang *et al.*, 2014).

- *Transmission placentaire*

De rares articles se sont penchés sur les effets de l'administration d'un AH sur des animaux gestants. Une expérience de 2020 (Kokubun *et al.*, 2020) a exposé des souris gestantes à du sévoflurane 2 jours avant leur mise-bas, puis a réalisé une évaluation des capacités cognitives des nouveau-nés à l'âge de 10 semaines. Les auteurs ont observé un déficit cognitif chez les souris âgées de 10 semaines qui avaient été exposées au sévoflurane in utero, contrairement à l'amélioration cognitive chez les souris adultes exposées au sévoflurane (groupe témoin). **L'utilisation de sévoflurane et plus généralement d'AH chez des animaux gestants est donc susceptible d'entraîner chez la descendance des troubles cognitifs à long terme.**

d. Données manquantes dans la littérature

De nombreuses données manquent actuellement, et notamment des revues et méta-analyses afin de comparer les articles entre eux et d'en tirer des conclusions générales. Des données sont actuellement manquantes, notamment sur les effets à long terme, la mortalité à 1 an, une comparaison plus précise des différents AH entre eux et avec les AIV, les effets additifs avec des traitements concomitants, les interactions avec d'autres affections... On manque notamment de résultats sur l'effet des AH dans un contexte de traumatisme crânien. Ce sujet est toujours en cours d'étude et des articles sont régulièrement publiés sur le sujet.

e. Application aux animaux de compagnie

Comme mentionné dans la partie précédente, il n'est pas évident d'appliquer les résultats issus d'expériences menées sur des animaux de laboratoire aux animaux de compagnie. En effet, il existe des différences notables entre les différents cerveaux, que ce soit dans la taille absolue et relative du cerveau, la densité neuronale, le métabolisme ou les capacités adaptatives. La plupart de ces expériences ont pour but de faire progresser la médecine humaine dans laquelle une perte des capacités mémorielles même temporaire peut être très déstabilisante pour les patients. Mais à ce jour, la définition la plus consensuelle de l'intelligence animale repose sur « la flexibilité mentale ou comportementale, la capacité d'un organisme à résoudre des problèmes survenant dans son environnement naturel et social, l'apparition de solutions nouvelles qui ne font pas partie du répertoire normal de l'animal » (Dicke et Roth, 2016). Cela implique que chez les chiens et les chats, une perte de mémoire ou des capacités d'apprentissage, si elle est modérée, passera souvent inaperçue si aucune investigation précise n'est menée pour la quantifier.

Néanmoins, en médecine vétérinaire beaucoup d'anesthésies sont, en pratique, réalisées seulement avec des gaz anesthésiques, notamment pour la prise en charge des animaux agressifs, et pour les chirurgies des animaux à risque comme les individus en période néonatale, âgés, gestants ou présentant des comorbidités. Il est indispensable de rappeler que leur utilisation dans ce but n'est pas considérée comme une bonne pratique vétérinaire.

De plus, il est intéressant de noter que l'AH principalement étudié pour ses effets sur le SNC est le sévoflurane, mais que l'isoflurane est le plus utilisé en médecine vétérinaire.

Si aujourd'hui aucun consensus n'est publié sur le sujet dans le domaine vétérinaire, il apparaît clair que les effets des AH sur le cerveau sont à connaître et à surveiller. La situation la plus propice et la plus sécuritaire semble être leur administration chez des individus adultes ne présentant pas de comorbidités, sous réserve que l'on puisse extrapoler les résultats de la bibliographie aux chiens et aux chats de compagnie.

Conclusion

Les résultats actuellement disponibles évaluant les effets cardioprotecteurs et neuroprotecteurs des anesthésiques halogénés sont encourageants. En effet, une grande partie des études ont constaté un effet protecteur des AH à l'échelle cellulaire *in vitro* ainsi que sur des modèles vivants sur le myocarde et le tissu cérébral soumis à une ischémie. Cependant, il manque des études cliniques réalisées sur les chiens et les chats pour confirmer les résultats des études menées sur des patients humains ou sur des animaux de laboratoire. De plus, il manque des données sur l'isoflurane, l'AH le plus couramment utilisé en médecine vétérinaire, et notamment sur ses effets protecteurs quand utilisé en postconditionnement.

Bien qu'il soit aujourd'hui clair que les mécanismes moléculaires reposent sur une modulation des effets induits par le processus d'ischémie et de reperfusion à l'échelle cellulaire, l'étude de ces mécanismes poursuit son cours. Il serait intéressant de comprendre les différences existantes entre les anesthésiques halogénés et de pouvoir prédire leurs conséquences avec certitude pour chaque individu. Il est néanmoins clair que le potentiel protecteur des AH repose sur un mécanisme multimodal faisant intervenir les espèces réactives de l'oxygène, l'équilibre ionique et électrolytique, des voies de signalisation et de nombreux canaux tels que le pore de transition de perméabilité mitochondriale, et dont la mitochondrie est un acteur principal.

A l'heure actuelle, il est difficile de confirmer la pertinence clinique de l'utilisation de ces agents volatils pour leurs effets protecteurs d'organe en comparaison avec d'autres agents anesthésiques. Ils semblent responsables de résultats prometteurs, que ce soit à l'échelle cellulaire, tissulaire ou individuelle, à court ou à long terme, en réduisant les lésions et les conséquences cliniques des grandes affections ischémiques. Mais leurs effets dépendent de nombreux facteurs intrinsèques au patient comme le sexe, l'âge ou la présence de d'affections concomitantes, ou dépendant du protocole utilisé (choix de la MAC, durée d'administration, moment de l'administration, utilisation d'autres molécules...). Néanmoins, associée à leur grande sécurité d'emploi, la faible prévalence de leur effets secondaire et leur forte disponibilité, les résultats protecteurs du myocarde et du cerveau sont encourageants et semblent désigner les halogénés comme les candidats idéaux. Cependant, aucune recommandation officielle n'a été publiée sur le sujet. Il est intéressant de noter que le sévoflurane est l'agent halogéné le plus étudié dans la littérature, mais qu'il n'est pas le plus utilisé en médecine vétérinaire à cause de son coût élevé.

D'autres pistes d'étude sont suivies, notamment concernant la protection offerte par les anesthésiques halogénés sur d'autres organes comme les reins (Obal et al., 2006 ; Fukazawa et Lee, 2014) ou les poumons (Fortis et al., 2012).

Liste des références bibliographiques

- ABREU M., AGUADO D., BENITO J., GÓMEZ DE SEGURA I.A. (2012) Reduction of the sevoflurane minimum alveolar concentration induced by methadone, tramadol, butorphanol and morphine in rats. *Laboratory Animals* 46(3), 200-206
- ACEVEDO-ARCIQUE C.M., IBANCOVICH J.A., CHAVEZ J.R., *et al.* (2014) Lidocaine, Dexmedetomidine and Their Combination Reduce Isoflurane Minimum Alveolar Concentration in Dogs. *PLoS One* 9(9), e106620
- ADACHI M., IKEMOTO Y., KUBO K., TAKUMA C. (1992) Seizure-like movements during induction of anesthesia with sevoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 68(2), 214-215
- ADAMCZYK S., ROBIN E., SIMERABET M., *et al.* (2010) Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial KATP channel. *British Journal of Anaesthesia* 104(2), 191-200
- ALEMAN M., RIEHL J., ALDRIDGE B.M., *et al.* (2004) Association of a mutation in the ryanodine receptor 1 gene with equine malignant hyperthermia. *Muscle & Nerve* 30(3), 356-365
- ALEMAN M., NIETO J.E., MAGDESIAN K.G. (2009) Malignant Hyperthermia Associated with Ryanodine Receptor 1 (C7360G) Mutation in Quarter Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23(2), 329-334
- ALFONSO F., ANGIOLILLO D.J. (2013) Targeting p-selectin during coronary interventions: the elusive link between inflammation and platelets to prevent myocardial damage. *Journal of the American College of Cardiology* 61(20), 2056-2059
- ALKIRE M.T., HAIER R.J., FALLON J.H. (2000) Toward a Unified Theory of Narcosis: Brain Imaging Evidence for a Thalamocortical Switch as the Neurophysiologic Basis of Anesthetic-Induced Unconsciousness. *Consciousness and Cognition* 9(3), 370-386
- ALKIRE M.T., HAIER R.J. (2001) Correlating in vivo anaesthetic effects with ex vivo receptor density data supports a GABAergic mechanism of action for propofol, but not for isoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 86(5), 618-626
- ALLAOUCHICHE B., DUFLO F., TOURNADRE J. -P., DEBON R., CHASSARD D. (2001) Influence of sepsis on sevoflurane minimum alveolar concentration in a porcine model†. *British Journal of Anaesthesia* 86(6), 832-836
- ALSTON T.A. (2016) Noteworthy Chemistry of Chloroform. *Journal of Anesthesia History* 2(3), 85-88
- ALTAY O., SUZUKI H., ALTAY B.N., *et al.* (2020) Isoflurane versus sevoflurane for early brain injury and expression of sphingosine kinase 1 after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience Letters* 733, 135142
- ALVARADO M.C., MURPHY K.L., BAXTER M.G. (2017) Visual recognition memory is impaired in

rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy. *British Journal of Anaesthesia* 119(3), 517-523

ANDREKA G., VERTESALJAI M., SZANTHO G., *et al.* (2007) Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart* 93(6), 749-752

ANTKOWIAK B. (1999) Different Actions of General Anesthetics on the Firing Patterns of Neocortical Neurons Mediated by the GABA_A Receptor. *Anesthesiology* 91(2), 500-511

ANTOGNINI J.F., BUONOCORE M.H., DISBROW E.A., CARSTENS E. (1997) Isoflurane anesthesia blunts cerebral responses to noxious and innocuous stimuli: a fMRI study. *Life Sciences* 61(24), PL349-PL354

ANTOGNINI J.F., WANG X.W., CARSTENS E. (2000) Isoflurane Anaesthetic Depth in Goats Monitored Using the Bispectral Index of the Electroencephalogram. *Veterinary Research Communications* 24(6), 361-370

ANTOGNINI J.F., SCHWARTZ K. (1993) Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 79(6), 1244-1249

ANVERSA P., CHENG W., LIU Y., *et al.* (1998) Apoptosis and myocardial infarction. *Basic Research in Cardiology* 93 Suppl 3, 8-12

ARGAUD L., GATEAU-ROESCH O., RAISKY O., *et al.* (2005a) Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 111(2), 194-197

ARGAUD L., GATEAU-ROESCH O., MUNTEAN D., *et al.* (2005b) Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 38(2), 367-374

ARROYO C.M., KRAMER J.H., DICKENS B.F., WEGLIICKI W.B. (1987) Identification of free radicals in myocardial ischemia/reperfusion by spin trapping with nitron DMPO. *FEBS Letters* 221(1), 101-104

BAILEY J.M. (1997) Context-Sensitive Half-Times and Other Decrement Times of Inhaled Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* 85(3), 681-686

BAINS R., MOE M.C., LARSEN G.A., BERG-JOHNSEN J., VINJE M.L. (2006) Volatile anaesthetics depolarize neural mitochondria by inhibition of the electron transport chain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 50(5), 572-579

BAJGAR R., SEETHARAMAN S., KOWALTOWSKI A.J., GARLID K.D., PAUCEK P. (2001) Identification and Properties of a Novel Intracellular (Mitochondrial) ATP-sensitive Potassium Channel in Brain. *Journal of Biological Chemistry* 276(36), 33369-33374

BARON J.C. (1999) Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for acute stroke treatment. *Cerebrovascular Diseases* 9(4), 193-201

BARRE L., BENAOUA M.-C., BENAOUA C. (1998) Guide pour prévenir les expositions professionnelles aux gaz et vapeurs anesthésiques. Paris, Cramif

BEDIRLI N., BAGRIACIK E.U., EMMEZ H., *et al.* (2012) Sevoflurane and Isoflurane

Preconditioning Provides Neuroprotection by Inhibition of Apoptosis-related mRNA Expression in a Rat Model of Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 24(4), 336-344

BEILHARZ E.J., WILLIAMS C.E., DRAGUNOW M., SIRIMANNE E.S., GLUCKMAN P.D. (1995) Mechanisms of delayed cell death following hypoxic-ischemic injury in the immature rat: evidence for apoptosis during selective neuronal loss. *Brain Research. Molecular Brain Research* 29(1), 1-14

BEIN B., RENNER J., CALIEBE D., *et al.* (2008) The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. *Anaesthesia* 63(10), 1046-1055

BERNARD J.M., WOUTERS P.F., DOURSOUT M.F., *et al.* (1990) Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72(4), 659-662

BERTRAND D., BOIVIN G., MANEL J., LAXENAIRE M.C. (1987) Effets de l'isoflurane sur le saignement en microchirurgie de l'oreille moyenne. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Symposium Circuits-filtre* 6(5), 416-418

BEVERSTOCK J., PARK T., ALSTON R.P., *et al.* (2021) A Comparison of Volatile Anesthesia and Total Intravenous Anesthesia (TIVA) Effects on Outcome From Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 35(4), 1096-1105

BHUIYAN M.I.H., JUNG S.Y., KIM H.J., LEE Y.S., JIN C. (2011) Major role of the PI3K/Akt pathway in ischemic tolerance induced by sublethal oxygen-glucose deprivation in cortical neurons in vitro. *Archives of Pharmacal Research* 34(6), 1023-1034

BIGNAMI E., LANDONI G., GERLI C., *et al.* (2012) Sevoflurane vs. propofol in patients with coronary disease undergoing mitral surgery: a randomised study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 56(4), 482-490

BILLE C. (2013) Anesthésie du patient gestant. In *Centre Hospitalier Vétérinaire des Cordeliers*. [<https://www.chvcordeliers.com/anesthesie-patient-gestant/>] (consulté le 12/10/2021).

BIRNBAUM Y., HALE S.L., KLONER R.A. (1997) Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 96(5), 1641-1646

BITAR ALATORRE W.E., GARCIA MARTINEZ D., ROSALES CORRAL S.A., *et al.* (2007) Critical ischemia time in a model of spinal cord section. A study performed on dogs. *European Spine Journal* 16(4), 563-572

BITO H., IKEUCHI Y., IKEDA K. (1997) Effects of Low-flow Sevoflurane Anesthesia on Renal Function : Comparison with High-flow Sevoflurane Anesthesia and Low-flow Isoflurane Anesthesia. *Anesthesiology* 86(6), 1231-1237

BLAIR H.A., FRAMPTON J.E. (2016) Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain. *Clinical Drug Investigation* 36(12), 1067-1073

BLAND J.H., LOWENSTEIN E. (1976) Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* 45(3), 287-293

- BLEIJENBERG E.H., VAN OOSTROM H., AKKERDAAS L.C., DOORNENBAL A., HELLEBREKERS L.J. (2011) Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38(6), 536-543
- BLOT S. (2005) Myopathies des carnivores domestiques. *EMC - Vétérinaire* 2(2), 96-117
- BOHLHALTER S., MOHLER H., FRITSCHY J.-M. (1994) Inhibitory neurotransmission in rat spinal cord: co-localization of glycine- and GABAA-receptors at GABAergic synaptic contacts demonstrated by triple immunofluorescence staining. *Brain Research* 642(1), 59-69
- BOLLI R., PATEL B.S., JEROUDI M.O., LAI E.K., MCCAY P.B. (1988) Demonstration of free radical generation in « stunned » myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tert-butyl nitron. *The Journal of Clinical Investigation* 82(2), 476-485
- BOLLI R., MARBÁN E. (1999) Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiological Reviews* 79(2), 609-634
- BONANNI A., SIGNORI A., ALICINO C., *et al.* (2020) Volatile Anesthetics versus Propofol for Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology* 132(6), 1429-1446
- BOOTH E.A., MARCHESI M., KILBOURNE E.J., LUCCHESI B.R. (2003) 17Beta-estradiol as a receptor-mediated cardioprotective agent. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 307(1), 395-401
- BOOTH E.A., OBEID N.R., LUCCHESI B.R. (2005) Activation of estrogen receptor- α protects the in vivo rabbit heart from ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 289(5), H2039-H2047
- BOSCHE B., GRAF R., ERNESTUS R.-I., *et al.* (2010) Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Annals of Neurology* 67(5), 607-617
- BOULESTIN A. (2004) L'anesthésie du chien au sevoflurane - étude comparée avec l'isoflurane. Thèse Méd.Vét. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse
- BRIDGEWATER B. (2005) Mortality data in adult cardiac surgery for named surgeons: retrospective examination of prospectively collected data on coronary artery surgery and aortic valve replacement. *British Medical Journal* 330(7490), 506-510
- BROOKES P.S., SALINAS E.P., DARLEY-USMAR K., *et al.* (2000) Concentration-dependent effects of nitric oxide on mitochondrial permeability transition and cytochrome c release. *The Journal of Biological Chemistry* 275(27), 20474-20479
- BROUGHTON B.R.S., REUTENS D.C., SOBEY C.G. (2009) Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* 40(5), e331-339
- BROWN B. (1995) Sevoflurane: Introduction and Overview. *Anesthesia & Analgesia* 81(6S), 1S
- BROWN D.A., LYNCH J.M., ARMSTRONG C.J., *et al.* (2005) Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *The Journal of Physiology* 564(2), 619-630

- BURCHELL S.R., DIXON B.J., TANG J., ZHANG J.H. (2013) Isoflurane Provides Neuroprotection in Neonatal Hypoxic Ischemic Brain Injury. *Journal of Investigative Medicine* 61(7), 1078-1083
- CALLAWAY J.K., JONES N.C., ROYSE A.G., ROYSE C.F. (2012) Sevoflurane Anesthesia Does Not Impair Acquisition Learning or Memory in the Morris Water Maze in Young Adult and Aged Rats. *Anesthesiology* 117(5), 1091-1101
- CALLAWAY J.K., JONES N.C., ROYSE A.G., ROYSE C.F. (2015) Memory impairment in rats after desflurane anesthesia is age and dose dependent. *Journal of Alzheimer's disease* 44(3), 995-1005
- CASON B.A., GAMPERL A.K., SLOCUM R.E., HICKEY R.F. (1997) Anesthetic-induced Preconditioning: Previous Administration of Isoflurane Decreases Myocardial Infarct Size in Rabbits. *Anesthesiology* 87(5), 1182-1190
- CAVASIN M.A., TAO Z., MENON S., YANG X.-P. (2004) Gender differences in cardiac function during early remodeling after acute myocardial infarction in mice. *Life Sciences* 75(18), 2181-2192
- CHAN P.H. (1996) Role of Oxidants in Ischemic Brain Damage. *Stroke* 27(6), 1124-1129
- CHANG D.J., CHANG C.H., KIM J.S., *et al.* (2012) Isoflurane-induced post-conditioning in senescent hearts is attenuated by failure to activate reperfusion injury salvage kinase pathway. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 56(7), 896-903
- CHARLES A.-L., GUILBERT A.-S., BOUITBIR J., *et al.* (2011) Effect of postconditioning on mitochondrial dysfunction in experimental aortic cross-clamping. *British Journal of Surgery* 98(4), 511-516
- CHEN Z., CHUA C.C., HO Y.S., HAMDY R.C., CHUA B.H. (2001) Overexpression of Bcl-2 attenuates apoptosis and protects against myocardial I/R injury in transgenic mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 280(5), H2313-2320
- CHEN J.C., KAUL P., LEVY J.H., *et al.* (2007) Myocardial infarction following coronary artery bypass graft surgery increases healthcare resource utilization. *Critical Care Medicine* 35(5), 1296-1301
- CHEN H., YANG C., LI H., *et al.* (2008) Cardioprotection of sevoflurane postconditioning by activating extracellular signal-regulated kinase 1/2 in isolated rat hearts. *Acta Pharmacologica Sinica* 29(8), 931-941
- CHEN D., CHENG B., ZHOU H.-Y., LI L.-H. (2012) The effect of sevoflurane postconditioning on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Molecular Biology Reports* 39(5), 6049-6057
- CHEN Y., NIE H., TIAN L., *et al.* (2015) Sevoflurane preconditioning-induced neuroprotection is associated with Akt activation via carboxy-terminal modulator protein inhibition. *British Journal of Anaesthesia* 114(2), 327-335
- CHEN G., ZHOU Y., SHI Q., ZHOU H. (2015) Comparison of early recovery and cognitive function after desflurane and sevoflurane anaesthesia in elderly patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of International Medical Research* 43(5), 619-628
- CHEN F., DUAN G., WU Z., ZUO Z., LI H. (2017) Comparison of the cerebroprotective effect of

- inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 7(10), e014629
- CHEN S., LOTZ C., ROEWER N., BROSCHEIT J.-A. (2018) Comparison of volatile anesthetic-induced preconditioning in cardiac and cerebral system: molecular mechanisms and clinical aspects. *European Journal of Medical Research* 23(1), 10
- CHERNORUDSKIY A.L., ZITO E. (2017) Regulation of Calcium Homeostasis by ER Redox: A Close-Up of the ER/Mitochondria Connection. *Journal of Molecular Biology* 429(5), 620-632
- CHETBOUL V., TISSIER R., VILLARET F., *et al.* (2004) Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, écho-doppler de l'endocardiose mitrale chez le Cavalier King Charles en France: étude retrospective de 451 cas (1995 à 2003). *The Canadian Veterinary Journal* 45(12), 1012-1015
- CHIARI P.C., BIENENGRABER M.W., PAGEL P.S., *et al.* (2005) Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 102(1), 102-109
- CHIARI P., JACQUET-LAGRÈZE M., FELLAHI J.-L. (2019) Préconditionnement en chirurgie majeure non cardiaque. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*, 26
- CHOI H., KIM S.-H., CHUN Y.-S., *et al.* (2006) Le preconditionnement hyperoxique in vivo prévient l'infarctus du myocarde en exprimant Bcl-2. *Experimental Biology and Medicine* 231(4), 463-472
- CHURCHILL E.N., MOCHLY-ROSEN D. (2007) The roles of PKC δ and ϵ isoenzymes in the regulation of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Biochemical Society Transactions* 35(5), 1040-1042
- CIANCIULLI A., PORRO C., CALVELLO R., *et al.* (2020) Microglia Mediated Neuroinflammation: Focus on PI3K Modulation. *Biomolecules* 10(1), 137
- CLARKE K.W., ALIBHAI H.I.K., LEE Y.H., HAMMOND R.A. (1996) Cardiopulmonary effects of desflurane in the dog during spontaneous and artificial ventilation. *Research in Veterinary Science* 61(1), 82-86
- CLARKE K.W. (1999) Desflurane and Sevoflurane: New Volatile Anesthetic Agents. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 29(3), 793-810
- CLAVIEN P.A., RÜDIGER H.A., SELZNER M. (2001) Mechanism of hepatocyte death after ischemia: apoptosis versus necrosis. *Hepatology* 33(6), 1555-1557
- COLLARD C.D., LEKOWSKI R., JORDAN J.E., AGAH A., STAHL G.L. (1999) Complement activation following oxidative stress. *Molecular Immunology* 36(13-14), 941-948
- COLLARD C.D., PARK K.A., MONTALTO M.C., *et al.* (2002) Neutrophil-derived glutamate regulates vascular endothelial barrier function. *The Journal of Biological Chemistry* 277(17), 14801-14811
- COLLARD C.D., GELMAN S. (2001) Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology* 94(6), 1133-1138

- COLLET P. (1930) Thrombose de l'aorte postérieure chez un chat. *Bulletin de la Société des Sciences Vétérinaires de Lyon* 33, 136-143
- CONSTANT I., SEEMAN R., MURAT I. (2005) Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Pediatric Anesthesia* 15(4), 266-274
- CONZEN P.F., VOLLMAR B., HABAZETTL H., *et al.* (1992) Systemic and Regional Hemodynamics of Isoflurane and Sevoflurane in Rats: *Anesthesia & Analgesia* 74(1), 79-88
- COOK T.L., BEPPU W.J., HITT B.A., KOSEK J.C., MAZZE R.I. (1975a) A comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats. *Anesthesia & Analgesia* 54(6), 829-835
- COOK T.L., BEPPU W.J., HITT B.A., KOSEK J.C., MAZZE R.I. (1975b) Renal effects and metabolism of sevoflurane in Fisher 3444 rats: an in-vivo and in-vitro comparison with methoxyflurane. *Anesthesiology* 43(1), 70-77
- COQUEREL D., TAMION F. (2011) Ischémie-reperfusion myocardique — Aspects physiopathologiques. *Réanimation* 20(S2), 267-273
- COSGROVE S.B., EISELE P.H., MARTUCCI R.W., GRONERT G.A. (1992) Evaluation of greyhound susceptibility to malignant hyperthermia using halothane-succinylcholine anesthesia and caffeine-halothane muscle contractures. *Laboratory animal science* 42(5), 482-485
- COUR M., ARGAUD L. (2010) Ischémie-reperfusion et protection cellulaire. *Réanimation* 19(2), 185-190
- COURTINAT C., BLACHE J.L., BORSARELLI J., *et al.* (1986) Effet comparé de l'halothane et de l'isoflurane sur les arythmies cardiaques peropératoires. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 5(4), 372-375
- CROMPTON M. (2000) Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their role in cell death. *The Journal of Physiology* 529 Pt 1, 11-21
- CROW M.T., MANI K., NAM Y.-J., KITSIS R.N. (2004) The mitochondrial death pathway and cardiac myocyte apoptosis. *Circulation Research* 95(10), 957-970
- CUCCHIARA R.F., THEYE R.A., MICHENFELDER J.D. (1974) The effects of Isoflurane on Canine Cerebral Metabolism and Blood Flow. *Anesthesiology* 40(6), 4
- CULLEY D.J., BAXTER M., YUKHANANOV R., CROSBY G. (2003) The Memory Effects of General Anesthesia Persist for Weeks in Young and Aged Rats. *Anesthesia & Analgesia* 96(4), 1004-1009
- CULLEY D.J., BAXTER M.G., YUKHANANOV R., CROSBY G. (2004) Long-term Impairment of Acquisition of a Spatial Memory Task following Isoflurane–Nitrous Oxide Anesthesia in Rats. *Anesthesiology* 100(2), 309-314
- DAI A., FAN L., ZHANG F., *et al.* (2010) Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury. *Journal of Zhejiang University - Science B* 11(4), 267-274

- DAS D.K., ENGELMAN R.M., ROUSOU J.A., BREYER R.H. (1987) Aerobic vs anaerobic metabolism during ischemia in heart muscle. *Annales chirurgiae et gynaecologiae* 76(1), 68-76
- DE HERT S.G., TEN BROECKE P.W., MERTENS E., *et al.* (2002) Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97(1), 42-49
- DE HERT S.G., CROMHEECKE S., TEN BROECKE P.W., *et al.* (2003) Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99(2), 314-323
- DE HERT S.G., VAN DER LINDEN P.J., CROMHEECKE S., *et al.* (2004a) Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 101(1), 9-20
- DE HERT S.G., VAN DER LINDEN P.J., CROMHEECKE S., *et al.* (2004b) Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 101(2), 299-310
- DELAY C., PARADIS S., CHARLES A.L., *et al.* (2017) Physiopathologie de l'ischémie-reperfusion et du conditionnement ischémique du muscle squelettique – applications cliniques pour le chirurgien vasculaire. *Journal de Médecine Vasculaire* 42(1), 29-38
- DENG M., HOFACER R.D., JIANG C., *et al.* (2014) Brain regional vulnerability to anaesthesia-induced neuroapoptosis shifts with age at exposure and extends into adulthood for some regions. *British Journal of Anaesthesia* 113(3), 443-451
- DÉPRET T., KRIVOSIC-HORBER R. (2001) Hyperthermie maligne : nouveautés diagnostiques et cliniques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 20(10), 838-852
- DESCHK M., WAGATSUMA J.T., ARAÚJO M.A., *et al.* (2016) Continuous infusion of propofol in calves: bispectral index and hemodynamic effects. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 43(3), 309-315
- DETSCH O., VAHLE-HINZ C., KOCHS E., SIEMERS M., BROMM B. (1999) Isoflurane induces dose-dependent changes of thalamic somatosensory information transfer. *Brain Research* 829(1), 77-89
- DEWALD O., REN G., DUERR G.D., *et al.* (2004) Of Mice and Dogs: Species-Specific Differences in the Inflammatory Response Following Myocardial Infarction. *The American Journal of Pathology* 164(2), 665-677
- DEWEY C.W., DOWNS M.O., ARON D.N., MAHAFFEY E.A. (1993) Acute Traumatic Intracranial Haemorrhage in Dogs and Cats. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* 06(3), 153-159
- DEYHIMY D.I., FLEMING N.W., BRODKIN I.G., LIU H. (2007) Anesthetic preconditioning combined with postconditioning offers no additional benefit over preconditioning or postconditioning alone. *Anesthesia & Analgesia* 105(2), 316-324
- DÍAZ R., PAOLASSO E.A., PIEGAS L.S., *et al.* (1998) Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamérica) Collaborative Group. *Circulation* 98(21), 2227-2234

- DICKE U., ROTH G. (2016) Neuronal factors determining high intelligence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 371(1685), 20150180
- D'IETEREN G., SPYROPOULOS E., PHILIPPART C., KLUTZ J.-P., LAMY M. (1983) La myopathie post-anesthésique équine. *Annales de médecine vétérinaire* 127, 8
- DOGAN I.V., OVALI E., ETI Z., YAYCI A., GOGUS F.Y. (1999) The In Vitro Effects of Isoflurane, Sevoflurane, and Propofol on Platelet Aggregation. *Anesthesia & Analgesia* 88(2), 432-436
- DOI M., IKEDA K. (1993) Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Canadian Journal of Anaesthesia* 40(2), 122-126
- DOWNIE D.L., HALL A.C., LIEB W.R., FRANKS N.P. (1996) Effects of inhalational general anaesthetics on native glycine receptors in rat medullary neurones and recombinant glycine receptors in *Xenopus* oocytes. *British Journal of Pharmacology* 118(3), 493-502
- DRENGER B., OSTROVSKY I.A., BARAK M., *et al.* (2011) Diabetes blockade of sevoflurane postconditioning is not restored by insulin in the rat heart: phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3- and phosphatidylinositol 3-kinase-mediated inhibition. *Anesthesiology* 114(6), 1364-1372
- DUMITRESCU C., BIONDI R., XIA Y., *et al.* (2007) Myocardial ischemia results in tetrahydrobiopterin (BH4) oxidation with impaired endothelial function ameliorated by BH4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(38), 15081-15086
- DWYER R.M., THOMPSON L.S., DWYER R.M., THOMPSON L.S. (1985) The Practical Diagnosis and Treatment of Metabolic Conditions in Endurance Horses. *Iowa State University Veterinarian* 47(1), 8
- DWYER R.C., RAMPIL I.J., EGER E.I., BENNETT H.L. (1994) The electroencephalogram does not predict depth of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 81(2), 403-409
- EBERT T.J., MUZI M. (1993) Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 79(3), 444-453
- EBNER L.S., LERCHE P., BEDNARSKI R.M., HUBBELL J.A.E. (2013) Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 74(7), 963-970
- EGER E.I. (1984) The pharmacology of isoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 56 Suppl 1, 71S-99S
- EGER E.I., BOWLAND T., IONESCU P., *et al.* (1997) Recovery and Kinetic Characteristics of Desflurane and Sevoflurane in Volunteers after 8-h Exposure, including Kinetics of Degradation Products. *Anesthesiology* 87(3), 517-526
- EL DIB R., GUIMARÃES PEREIRA J.E., AGARWAL A., *et al.* (2017) Inhalation versus intravenous anaesthesia for adults undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia*

- ELTZSCHIG H.K., COLLARD C.D. (2004) Vascular ischaemia and reperfusion injury. *British Medical Bulletin* 70(1), 71-86
- EPSTEIN M., KUEHN N.F., LANDSBERG G., *et al.* (2005) AAHA Senior Care Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 41(2), 81-91
- FANG N.-X., YAO Y.-T., SHI C.-X., LI L.-H. (2010) Attenuation of ischemia-reperfusion injury by sevoflurane postconditioning involves protein kinase B and glycogen synthase kinase 3 beta activation in isolated rat hearts. *Molecular Biology Reports* 37(8), 3763-3769
- FAVREAU F., GIRAUD S., BON D., *et al.* (2013) L'ischémie reperfusion: Acteur essentiel du devenir du greffon rénal. *Medicine Sciences* 29(2), 183-188
- FENG J., LUCCHINETTI E., AHUJA P., *et al.* (2005) Isoflurane Postconditioning Prevents Opening of the Mitochondrial Permeability Transition Pore through Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Anesthesiology* 103(5), 987-995
- FLOOD P., RAMIREZ-LATORRE J., ROLE L. (1997) Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology* 86(4), 859-865
- FÖRSTERMANN U., SESSA W.C. (2012) Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal* 33(7), 829-837, 837a-837d
- FORTIS S., SPIETH P.M., LU W.-Y., *et al.* (2012) Effects of anesthetic regimes on inflammatory responses in a rat model of acute lung injury. *Intensive Care Medicine* 38(9), 1548-1555
- FRÄSSDORF J., BOROWSKI A., EBEL D., *et al.* (2009) Impact of preconditioning protocol on anesthetic-induced cardioprotection in patients having coronary artery bypass surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137(6), 1436-1442, 1442.e1-2
- FUJII J., OTSU K., ZORZATO F., *et al.* (1991) Identification of a Mutation in Porcine Ryanodine Receptor Associated with Malignant Hyperthermia. *Science* 253(5018), 448-451
- FUKAZAWA K., LEE H.T. (2014) Volatile Anesthetics and AKI: Risks, Mechanisms, and a Potential Therapeutic Window. *Journal of the American Society of Nephrology* 25(5), 884-892
- GABEL S.A., WALKER V.R., LONDON R.E., *et al.* (2005) Estrogen receptor beta mediates gender differences in ischemia/reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 38(2), 289-297
- GARDNER R.J., HAMPTON J., CAUSTON J.S. (1991) Inhalation anesthetics - Exposure and control during veterinary surgery. *The Annals of Occupational Hygiene* 35(4), 377-388
- GARLICK P.B., DAVIES M.J., HEARSE D.J., SLATER T.F. (1987) Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circulation Research* 61(5), 757-760
- GARLID K.D., DOS SANTOS P., XIE Z.-J., COSTA A.D.T., PAUCEK P. (2003) Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel in cardiac function and

cardioprotection. *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* 1606(1), 1-21

GE Z.-D., PRAVDIC D., BIENENGRABER M., *et al.* (2010) Isoflurane Postconditioning Protects against Reperfusion Injury by Preventing Mitochondrial Permeability Transition by an Endothelial Nitric Oxide Synthase-dependent Mechanism. *Anesthesiology* 112(1), 73-85

GHO B.C.G., SCHOEMAKER R.G., VAN DEN DOEL M.A., DUNCKER D.J., VERDOUW P.D. (1996) Myocardial Protection by Brief Ischemia in Noncardiac Tissue. *Circulation* 94(9), 2193-2200

GIBBS N.M. (1991) L'effet des agents anesthésiques sur la fonction plaquettaire. *Anaesthesia and Intensive Care* 19(4), 495-505

GOGGIN J.E., LI A.-S., FRANTI C.E. (1970) Canine intervertebral disk disease: characterization by age, sex, breed, and anatomic site of involvement. *American Journal of Veterinary Research* 31, 1687-1692

GOLDSTEIN I.M., WEISSMANN G. (1974) Generation of C5-Derived Lysosomal Enzyme-Releasing Activity (C5a) by Lysates of Leukocyte Lysosomes. *The Journal of Immunology* 113(5), 1583-1588

GOLSTEIN P., KROEMER G. (2007) Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends in Biochemical Sciences* 32(1), 37-43

GOMEZ L., PAILLARD M., THIBAUT H., DERUMEAUX G., OVIZE M. (2008) Inhibition of GSK3beta by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation* 117(21), 2761-2768

GOMEZ L., LI B., MEWTON N., *et al.* (2009) Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening: translation to patients. *Cardiovascular Research* 83(2), 226-233

GONG J.-S., YAO Y.-T., FANG N.-X., HUANG J., LI L.-H. (2012a) Sevoflurane postconditioning alleviates action potential duration shortening and L-type calcium current suppression induced by ischemia/reperfusion injury in rat epicardial myocytes. *Chinese Medical Journal* 125(19), 3485-3491

GONG J.-S., YAO Y.-T., FANG N.-X., LI L.-H. (2012b) Sevoflurane postconditioning attenuates reperfusion-induced ventricular arrhythmias in isolated rat hearts exposed to ischemia/reperfusion injury. *Molecular Biology Reports* 39(6), 6417-6425

GONSOWSKI C.T., LASTER M.J., EGER E.I., FERRELL L.D., KERSCHMANN R.L. (1994) Toxicity of Compound A in Rats: Effect of a 3-Hour Administration. *Anesthesiology* 80(3), 556-565

GOSWAMI U., BABBAR S., TIWARI S. (2015) Comparative evaluation of the effects of propofol and sevoflurane on cognitive function and memory in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomised prospective study. *Indian Journal of Anaesthesia* 59(3), 150-155

GRANGER D.N., KVIETYS P.R. (2017) Reperfusion therapy-What's with the obstructed, leaky and broken capillaries? *Pathophysiology* 24(4), 213-228

GRITSOPOULOS G., ILIODROMITIS E.K., ZOGA A., *et al.* (2009) Remote Postconditioning is More Potent than Classic Postconditioning in Reducing the Infarct Size in Anesthetized Rabbits. *Cardiovascular Drugs Therapy* 23(3), 193-198

- GROSENBAUGH D.A., MUIR W.W. (1998) Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses. *American Journal of Veterinary Research* 59(1), 101-106
- GRÜNDER G., SIESSMEIER T., LANGE-ASSCHENFELDT C., *et al.* (2001) [18F]Fluoroethylflumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors. *European Journal of Nuclear Medicine* 28(10), 1463-1470
- GUERRERO ORRIACH J.L., GALÁN ORTEGA M., RAMIREZ ALIAGA M., *et al.* (2013) Prolonged sevoflurane administration in the off-pump coronary artery bypass graft surgery: beneficial effects. *Journal of Critical Care* 28(5), 879.e13-18
- GUJRAL J.S., BUCCI T.J., FARHOOD A., JAESCHKE H. (2001) Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats: apoptosis or necrosis? *Hepatology* 33(2), 397-405
- GUPTA A., STIERER T., ZUCKERMAN R., *et al.* (2004) Comparison of Recovery Profile After Ambulatory Anesthesia with Propofol, Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane: A Systematic Review. *Anesthesia & Analgesia* 98(3), 632-641
- HAELEWYN B., ZHU L., HANOUIZ J.L., *et al.* (2004) Cardioprotective effects of desflurane: effect of timing and duration of administration in rat myocardium. *British Journal of Anaesthesia* 92(4), 552-557
- HAGA H.A., TEVIK A., MOERCH H. (1999) Bispectral index as an indicator of anaesthetic depth during isoflurane anaesthesia in the pig. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 26(1), 3-7
- HAGA H.A., DOLVIK N.I. (2002) Evaluation of the bispectral index as an indicator of degree of central nervous system depression in isoflurane-anesthetized horses. *American Journal of Veterinary Research* 63(3), 438-442
- HALESTRAP A.P., CLARKE S.J., JAVADOV S.A. (2004) Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection. *Cardiovascular Research* 61(3), 372-385
- HALKOS M.E., KERENDI F., CORVERA J.S., *et al.* (2004) Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *The Annals of Thoracic Surgery* 78(3), 961-969
- HALL R.I., SCHWIEGER I.M., HUG C.C. (1988) The Anesthetic Efficacy of Midazolam in the Enflurane-anesthetized Dog. *Anesthesiology* 68(6), 862-866
- HAMACHER-BRADY A., BRADY N.R., GOTTLIEB R.A. (2006) The interplay between pro-death and pro-survival signaling pathways in myocardial ischemia/reperfusion injury: apoptosis meets autophagy. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 20(6), 445-462
- HAMMOND R.A., ALIBHAI H.I.K., WALSH K.P., *et al.* (1994) Desflurane in the dog; Minimum alveolar concentration (MAC) alone and in combination with nitrous oxide. *Journal of Veterinary Anaesthesia* 21(1), 21-23
- HANOUIZ J.-L. (1999) Effets myocardiques directs des anesthésiques volatils halogénés. Thèse Méd. Université de Paris 11
- HANOUIZ J.-L., ZHU L., LEMOINE S., *et al.* (2007) Reactive Oxygen Species Mediate

- Sevoflurane- and Desflurane-Induced Preconditioning in Isolated Human Right Atria In Vitro. *Anesthesia & Analgesia* 105(6), 1534-1539
- HANSEN T.D., WARNER D.S., TODD M.M., VUST L.J. (1989) The Role of Cerebral Metabolism in Determining the Local Cerebral Blood Flow Effects of Volatile Anesthetics: Evidence for Persistent Flow-Metabolism Coupling. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9(3), 323-328
- HARKIN C.P., PAGEL P.S., KERSTEN J.R., HETTRICK D.A., WARLTIER D.C. (1994) Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 81(1), 156-167
- HARTINGS J.A., BULLOCK M.R., OKONKWO D.O., *et al.* (2011) Spreading depolarisations and outcome after traumatic brain injury: a prospective observational study. *The Lancet Neurology* 10(12), 1058-1064
- HARTMAN J.C., PAGEL P.S., PROCTOR L.T., *et al.* (1992) Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. *Canadian Journal of Anaesthesia* 39(8), 877-887
- HAUSENLOY D.J., YELLON D.M. (2003) The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 35(4), 339-341
- HAUSENLOY D.J., YELLON D.M. (2004) New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the Reperfusion Injury Salvage Kinase (RISK)-pathway. *Cardiovascular Research* 61(3), 448-460
- HAUSENLOY D.J., YELLON D.M. (2016) Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nature Reviews Cardiology* 13(4), 193-209
- HAYASHI Y., SUMIKAWA K., TASHIRO C., YOSHIYA I. (1988) Arrhythmogenic Threshold of Epinephrine during Sevoflurane, Enflurane, and Isoflurane Anesthesia in Dogs. *Anesthesiology* 69(1), 145-147
- HE W., ZHANG F., WANG S., *et al.* (2008) Postconditioning of sevoflurane and propofol is associated with mitochondrial permeability transition pore. *Journal of Zhejiang University - Science B* 9(2), 100-108
- HE L.-L., LI X.-F., JIANG J.-L., *et al.* (2022) Effect of Volatile Anesthesia Versus Total Intravenous Anesthesia on Postoperative Pulmonary Complications in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* , 3758-3765
- HEIBERG J., ROYSE C.F., ROYSE A.G., ANDREWS D.T. (2018) Propofol Attenuates the Myocardial Protection Properties of Desflurane by Modulating Mitochondrial Permeability Transition. *Anesthesia & Analgesia* 127(2), 387-397
- HEMMERLING T., OLIVIER J.-F., LE N., PRIETO I., BRACCO D. (2008) Myocardial protection by isoflurane vs. sevoflurane in ultra-fast-track anaesthesia for off-pump aortocoronary bypass grafting. *European Journal of Anaesthesiology* 25(3), 230-236
- HEMMERLING T.M., MINARDI C., ZAOUTER C., NOISEUX N., PRIETO I. (2010) Sevoflurane causes less arrhythmias than desflurane after off-pump coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 13(2), 116-122

- HIKASA Y., OHE N., TAKASE K., OGASAWARA S. (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Research in Veterinary Science* 63(3), 205-210
- HILL J.H., WARD P.A. (1971) The phlogistic role of C3 leukotactic fragments in myocardial infarcts of rats. *Journal of Experimental Medicine* 133(4), 885-900
- HILLS M.W., DEANE S.A. (1993) Head injury and facial injury: is there an increased risk of cervical spine injury? *Journal of Trauma* 34(4), 549-553; discussion 553-554
- HOCHHAUSER E., KIVITY S., OFFEN D., *et al.* (2003) Bax ablation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in transgenic mice. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 284(6), H2351-2359
- HOEK T.L.V., BECKER L.B., SHAO Z., LI C., SCHUMACKER P.T. (1998) Reactive Oxygen Species Released from Mitochondria during Brief Hypoxia Induce Preconditioning in Cardiomyocytes. *Journal of Biological Chemistry* 273(29), 18092-18098
- HOEK T.L.V., BECKER L.B., SHAO Z.-H., LI C.-Q., SCHUMACKER P.T. (2000) Preconditioning in Cardiomyocytes Protects by Attenuating Oxidant Stress at Reperfusion. *Circulation Research* 86(5), 541-548
- HOFACER R.D., DENG M., WARD C.G., *et al.* (2013) Cell Age-Specific Vulnerability of Neurons to Anesthetic Toxicity. *Annals of neurology* 73(6), 695-704
- HOLADAY D.A., SMITH F.R. (1981) Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54(2), 100-106
- HOLLMANN M.W., LIU H.-T., HOENEMANN C.W., LIU W.-H., DURIEUX M.E. (2001) Modulation of NMDA Receptor Function by Ketamine and Magnesium. Part II: Interactions with Volatile Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* 92(5), 1182-1191
- HOSKINS J.D., MCCURNIN D.M. (1997) Geriatric care in the late 1990s. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 27(6), 1273-1284
- HØYER-HANSEN M., BASTHOLM L., SZYNIAROWSKI P., *et al.* (2007) Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2. *Molecular Cell* 25(2), 193-205
- HU B., TIAN T., HAO P.-P., *et al.* (2022) The Protective Effect of Sevoflurane Conditionings Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Trials in in-vivo Models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 9(841654), 17
- HUHN R., HEINEN A., WEBER N.C., *et al.* (2008) Hyperglycaemia blocks sevoflurane-induced postconditioning in the rat heart in vivo: cardioprotection can be restored by blocking the mitochondrial permeability transition pore. *British Journal of Anaesthesia* 100(4), 465-471
- HYAKKOKU K., HAMANAKA J., TSURUMA K., *et al.* (2010) Toll-like receptor 4 (TLR4), but not TLR3 or TLR9, knock-out mice have neuroprotective effects against focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 171(1), 258-267
- IMAGAWA J., BAXTER G.F., YELLON D.M. (1998) Myocardial Protection Afforded by Nicorandil

and Ischaemic Preconditioning in a Rabbit Infarct Model In Vivo. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 31(1), 74-79

IMAHASHI K., SCHNEIDER M.D., STEENBERGEN C., MURPHY E. (2004) Transgenic expression of Bcl-2 modulates energy metabolism, prevents cytosolic acidification during ischemia, and reduces ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research* 95(7), 734-741

IMAHASHI K., POTT C., GOLDHABER J.I., *et al.* (2005) Cardiac-specific ablation of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger confers protection against ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research* 97(9), 916-921

INAMURA Y., MIYAMAE M., SUGIOKA S., *et al.* (2009) Aprotinin abolishes sevoflurane postconditioning by inhibiting nitric oxide production and phosphorylation of protein kinase C-delta and glycogen synthase kinase 3beta. *Anesthesiology* 111(5), 1036-1043

INAMURA Y., MIYAMAE M., SUGIOKA S., DOMAE N., KOTANI D. (2010) Sevoflurane postconditioning prevents activation of caspase 3 and 9 through antiapoptotic signaling after myocardial ischemia-reperfusion. *Journal of Anesthesia* 24(2), 215-224

INSERM (2017a) Infarctus du myocarde. In *Inserm*. [<https://www.inserm.fr/dossier/infarctus-myocarde/>] (consulté le 07/10/2021).

INSERM (2017b) Accident vasculaire cérébral (AVC) - La première cause de handicap acquis chez l'adulte. In *Inserm*. [<https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/>] (consulté le 07/10/2021).

ITO W., SCHÄFER H.J., BHAKDI S., *et al.* (1996) Influence of the terminal complement-complex on reperfusion injury, no-reflow and arrhythmias: a comparison between C6-competent and C6-deficient rabbits. *Cardiovascular Research* 32(2), 294-305

IVANES F., CHADET S., BEJAN-ANGOULVANT T., ANGOULVANT D. (2019) Ischémie-reperfusion du myocarde et cardioprotection. In *Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux*, 3e ed. Montrouge, John Libbey Eurotext, pp 87-95

JÄÄSKELÄINEN S.K., KAISTI K., SUNI L., HINKKA S., SCHEININ H. (2003) Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 61(8), 1073-1078

JACKSON C.T. (1861) A Manual of Etherization: Containing Directions for the Employment of Ether, Chloroform, and Other Anaesthetic Agents by Inhalation, in Surgical Operations, Intended for Military and Naval Surgeons, and All who May be Exposed to Surgical Operations; with Instructions for the Preparation of Ether and Chloroform, and for Testing Them for Impurities. Comprising, Also, a Brief History of the Discovery of Anaesthesia. Boston, J. B. Mansfield

JENNINGS R.B., SOMMERS H.M., SMYTH G.A., FLACK H.A., LINN H. (1960) Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Archives of Pathology* 70, 68-78

JENNINGS R.B., GANOTE C.E. (1974) Structural changes in Myocardium during acute ischemia. *Circulation research* 35(3), 17

JEVTOVIC-TODOROVIC V., HARTMAN R.E., IZUMI Y., *et al.* (2003) Early Exposure to Common Anesthetic Agents Causes Widespread Neurodegeneration in the Developing Rat Brain and

Persistent Learning Deficits. *Journal of Neuroscience* 23(3), 876-882

JIA F., YUE M., CHANDRA D., *et al.* (2008) Isoflurane Is a Potent Modulator of Extrasynaptic GABA_A Receptors in the Thalamus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 324(3), 1127-1135

JIANG M.T., NAKAE Y., LJUBKOVIC M., *et al.* (2007) Isoflurane Activates Human Cardiac Mitochondrial Adenosine Triphosphate-Sensitive K⁺ Channels Reconstituted in Lipid Bilayers. *Anesthesia & Analgesia* 105(4), 926-932

JIANG J.-J., LI C., LI H., *et al.* (2016) Sevoflurane postconditioning affects post-ischaemic myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel function and apoptosis in ageing rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 43(5), 552-561

JIAO X.-F., LIN X.-M., NI X.-F., *et al.* (2019) Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting: An updated meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 14(10), e0224562

JINDAL P., KHURANA G., OBEROI D., SHARMA J.P. (2012) Recovery profile and emergence delirium following sevoflurane and isoflurane anesthesia in children posted for cleft lip surgery. *Middle East Journal of Anaesthesiology* 21(5), 679-684

JOAS T.A., STEVENS W.C., EGER E.I. (1971) Electroencephalographic seizure activity in dogs during anesthesia: Studies with Ethrane, fluroxene, halothane, chloroform, divinyl ether, diethyl ether, methoxyflurane, cyclopropane and Forane. *British Journal of Anaesthesia* 43(8), 739-745

JOHNSON A.N., SEDDIGHI R., ROHRBACH B.W., *et al.* (2016) Effects of magnesium sulfate and propofol on the minimum alveolar concentration preventing motor movement in sevoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 77(6), 575-581

JOLLY S.R., KANE W.J., BAILIE M.B., ABRAMS G.D., LUCCHESI B.R. (1984) Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circulation Research* 54(3), 277-285

JONES R.M. (1990) Desflurane and sevoflurane: inhalation anesthetics for this decade? *British Journal of Anaesthesia* 65, 527-536

JUVIN P., VADAM C., MALEK L., *et al.* (2000) Postoperative Recovery After Desflurane, Propofol, or Isoflurane Anesthesia Among Morbidly Obese Patients: A Prospective, Randomized Study. *Anesthesia & Analgesia* 91(3), 714-719

KAKINOHANA M. (2014) Protective effects of anesthetics on the spinal cord. *Current Pharmaceutical Design* 20(36), 5744-5750

KALOGERIS T., BAINES C.P., KRENZ M., KORTHUIS R.J. (2012) Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *International Review of Cell and Molecular Biology* 298, 229-317

KAMEYAMA Y. (1994) Effect of isoflurane and sevoflurane on evoked potentials and EEG. *Masui - The Japanese journal of anesthesiology* 43(5), 657-664

KANBAK M., SARICA OGLU F., AKINCI S.B., *et al.* (2007) The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study. *The*

Heart Surgery Forum 10(1), E36-41

KATOH T., SUGURO Y., IKEDA T., KAZAMA T., IKEDA K. (1993) Influence of Age on Awakening Concentrations of Sevoflurane and Isoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 76(2), 348-352

KATOH T., IKEDA K. (1998) The Effects of Fentanyl on Sevoflurane Requirements for Loss of Consciousness and Skin Incision. *Anesthesiology* 88(1), 18-24

KAWASAKI T., HOKA S., OKAMOTO H., OKUYAMA T., TAKAHASHI S. (1994) The difference of isoflurane and halothane in ventriculoarterial coupling in dogs. *Anesthesia & Analgesia* 79(4), 681-686

KEHL F., KROLIKOWSKI J.G., MRAOVIC B., *et al.* (2002) Is Isoflurane-induced Preconditioning Dose Related? *Anesthesiology* 96(3), 675-680

KEHL F., PAYNE R.S., ROEWER N., SCHURR A. (2004) Sevoflurane-induced preconditioning of rat brain in vitro and the role of KATP channels. *Brain Research* 1021(1), 76-81

KEITH R.J., BHATNAGAR A. (2010) Cardioprotection and the mitochondrial permeability transition. *Minerva Cardioangiologica* 58(2), 241-251

KENNA J.G., JONES R.M. (1995) The Organ Toxicity of Inhaled Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* 81(6S), 51S

KERENDI F., KIN H., HALKOS M.E., *et al.* (2005) Remote postconditioning. *Basic Research in Cardiology* 100(5), 404-412

KERR J.F., WYLLIE A.H., CURRIE A.R. (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *British Journal of Cancer* 26(4), 239-257

KEVIN L.G., NOVALIJA E. (2008) Anesthetic Preconditioning Decreases Arrhythmias and Improves Regional Conduction in Isolated Hearts. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 22(2), 217-224

KHARASCH E.D., HANKINS D.C., THUMMEL K.E. (1995) Human Kidney Methoxyflurane and Sevoflurane Metabolism: Intrarenal Fluoride Production as a Possible Mechanism of Methoxyflurane Nephrotoxicity. *Anesthesiology* 82(3), 689-699

KILICASLAN A., BELVIRANLI M., OKUDAN N., NURULLAHOGLU ATALIK E. (2013) Single and repeated sevoflurane or desflurane exposure does not impair spatial memory performance of young adult mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 27(6), 641-649

KIM J.-S., HE L., LEMASTERS J.J. (2003) Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 304(3), 463-470

KIM J.S., HE L., QIAN T., LEMASTERS J.J. (2003) Role of the mitochondrial permeability transition in apoptotic and necrotic death after ischemia/reperfusion injury to hepatocytes. *Current Molecular Medicine* 3(6), 527-535

KLEBANOFF S.J. (2005) Myeloperoxidase: friend and foe. *Journal of Leukocyte Biology* 77(5), 598-625

- KLIONSKY D.J., EMR S.D. (2000) Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 290(5497), 1717-1721
- KOFKE W.A., YOUNG R.S.K., DAVIS P., *et al.* (1989) Isoflurane for Refractory Status Epilepticus: A Clinical Series. *Anesthesiology* 71(5), 653-659
- KOKUBUN H., JIN H., KOMITA M., AOE T. (2020) Conflicting Actions of Inhalational Anesthetics, Neurotoxicity and Neuroprotection, Mediated by the Unfolded Protein Response. *International Journal of Molecular Sciences* 21(2), 450
- KORZICK D.H., LANCASTER T.S. (2013) Age-related differences in cardiac ischemia-reperfusion injury: effects of estrogen deficiency. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology* 465(5), 669-685
- KROEMER G., DALLAPORTA B., RESCHE-RIGON M. (1998) The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annual Review of Physiology* 60, 619-642
- KROLIKOWSKI J.G., WEIHRAUCH D., BIENENGRABER M., *et al.* (2006) Role of Erk1/2, p70s6K, and eNOS in isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion in vivo. *Canadian Journal of Anesthesia* 53(2), 174-182
- KUDO C., TOYAMA M., BOKU A., *et al.* (2013) Anesthetic effects on susceptibility to cortical spreading depression. *Neuropharmacology* 67, 32-36
- KUO K.W., BACEK L.M., TAYLOR A.R. (2018) Head Trauma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 48(1), 111-128
- KUSAKABE J., HATA K., TAMAKI I., *et al.* (2020) Complement 5 Inhibition Ameliorates Hepatic Ischemia/reperfusion Injury in Mice, Dominantly via the C5a-mediated Cascade. *Transplantation* 104(10), 2065-2077
- LANDONI G., BIONDI-ZOCCAI G.G.L., ZANGRILLO A., *et al.* (2007a) Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 21(4), 502-511
- LANDONI G., CALABRÒ M.G., MARCHETTI C., *et al.* (2007b) Desflurane versus propofol in patients undergoing mitral valve surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 21(5), 672-677
- LANDONI G., LOMIVOROTOV V.V., NIGRO NETO C., *et al.* (2019) Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *The New England Journal of Medicine* 380(13), 1214-1225
- LANGE M., REDEL A., LOTZ C., *et al.* (2009) Desflurane-induced postconditioning is mediated by beta-adrenergic signaling: role of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors, protein kinase A, and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Anesthesiology* 110(3), 516-528
- LANGHORN R., WILLESEN J. I. (2016) Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30(1), 36-50
- LAROUSSE (2022) Ischémie. In *Larousse Médical*. [<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/isch%C3%A9mie/13983>] (consulté le 07/04/2022).

- LEE T.-M., SU S.-F., TSAI C.-C., LEE Y.-T., TSAI C.-H. (2000) Cardioprotective Effects of 17 β -Estradiol Produced by Activation of Mitochondrial ATP-Sensitive K⁺Channels in Canine Hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 32(7), 1147-1158
- LEE P., SATA M., LEFER D.J., *et al.* (2003) Fas pathway is a critical mediator of cardiac myocyte death and MI during ischemia-reperfusion in vivo. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 284(2), H456-463
- LEE B.H., CHAN J.T., KRAEVA E., PETERSON K., SALL J.W. (2014) Isoflurane exposure in newborn rats induces long-term cognitive dysfunction in males but not females. *Neuropharmacology* 83, 9-17
- LEE J.-R., JOSEPH B., HOFACER R.D., *et al.* (2021) Effect of dexmedetomidine on sevoflurane-induced neurodegeneration in neonatal rats. *British Journal of Anaesthesia* 126(5), 1009-1021
- LEFEBVRE S. (2020) Les affections cardiovasculaires. In *Nutrition vétérinaire du chien et du chat*. Lyon, VetAgroSup, pp 115-128
- LEFER A.M., WEYRICH A.S., BUERKE M. (1994) Role of selectins, a new family of adhesion molecules, in ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 28(3), 289-294
- LEMASTERS J.J., QIAN T., BRADHAM C.A., *et al.* (1999) Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 31(4), 305-319
- LEMOINE S., BULÉON C., ROUET R., *et al.* (2010a) Bradykinin and adenosine receptors mediate desflurane induced postconditioning in human myocardium: role of reactive oxygen species. *BMC Anesthesiology* 10, 12
- LEMOINE S., ZHU L., BEAUCHEF G., *et al.* (2010b) Role of 70-kDa ribosomal protein S6 kinase, nitric oxide synthase, glycogen synthase kinase-3 beta, and mitochondrial permeability transition pore in desflurane-induced postconditioning in isolated human right atria. *Anesthesiology* 112(6), 1355-1363
- LEMOINE S., TRITAPEPE L., HANOUIZ J.L., PUDDU P.E. (2016) The mechanisms of cardioprotective effects of desflurane and sevoflurane at the time of reperfusion: anaesthetic postconditioning potentially translatable to humans? *British Journal of Anaesthesia* 116(4), 456-475
- LERCHE P., MUIR W.W. (2006) Effect of medetomidine on respiration and minimum alveolar concentration in halothane- and isoflurane-anesthetized dogs. *American Journal of Veterinary Research* 67(5), 782-789
- LESNEFSKY E.J., TANDLER B., YE J., *et al.* (1997) Myocardial ischemia decreases oxidative phosphorylation through cytochrome oxidase in subsarcolemmal mitochondria. *The American Journal of Physiology* 273(3 Pt 2), H1544-1554
- LESNEFSKY E.J., GUDZ T.I., MIGITA C.T., *et al.* (2001) Ischemic injury to mitochondrial electron transport in the aging heart: damage to the iron-sulfur protein subunit of electron transport complex III. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 385(1), 117-128
- LI C.-X., PATEL S., AUERBACH E.J., ZHANG X. (2013) Dose-dependent effect of isoflurane on regional cerebral blood flow in anesthetized macaque monkeys. *Neuroscience Letters* 541, 58-62

- LI H., ZHOU C., CHEN D., *et al.* (2013) Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats in vivo. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 57(8), 1024-1031
- LI D., HUANG B., LIU J., LI L., LI X. (2013) Decreased brain K(ATP) channel contributes to exacerbating ischemic brain injury and the failure of neuroprotection by sevoflurane post-conditioning in diabetic rats. *PLoS One* 8(8), e73334
- LI S., XU J., YAO W., *et al.* (2015) Sevoflurane pretreatment attenuates TNF- α -induced human endothelial cell dysfunction through activating eNOS/NO pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 460(3), 879-886
- LI C., JACKSON R.M. (2002) Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology* 282(2), C227-241
- LI H., LANG X.-E. (2015) Protein kinase C signaling pathway involvement in cardioprotection during isoflurane pretreatment. *Molecular Medicine Reports* 11(4), 2683-2688
- LIANG G., WARD C., PENG J., *et al.* (2010) Isoflurane Causes Greater Neurodegeneration Than an Equivalent Exposure of Sevoflurane in the Developing Brain of Neonatal Mice. *Anesthesiology* 112(6), 1325-1334
- LIKHVANTSEV V.V., LANDONI G., LEVIKOV D.I., *et al.* (2016) Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 30(5), 1221-1227
- LIN L., WANG X., YU Z. (2016) Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochemistry & pharmacology* 5(4), 213
- LIU C., AU J.D., ZOU H.L., COTTEN J.F., YOST C.S. (2004) Potent activation of the human tandem pore domain K channel TREK1 with clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* 99(6), 1715-1722
- LJUBKOVIC M., MIO Y., MARINOVIC J., *et al.* (2007) Isoflurane preconditioning uncouples mitochondria and protects against hypoxia-reoxygenation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 292(5), C1583-C1590
- LOMIVOROTOV V.V., EFREMOV S.M., KIROV M.Y., FOMINSKIY E.V., KARASKOV A.M. (2017) Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 31(1), 291-308
- LOMIVOROTOV V.V., MOROZ G., ABUBAKIROV M., OSINSKY R., LANDONI G. (2022) Volatile and Intravenous Anesthetics for Brain Protection in Cardiac Surgery: Does the Choice of Anesthesia Matter? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 36(2), 567-576
- LONG L., MORDI I.R., BRIDGES C., *et al.* (2019) Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1(1), 175
- LORNE E. (2004) Comparaison entre le sévoflurane et le propofol pour l'anesthésie des colonoscopies (étude prospective). Thèse de doctorat. Université de Picardie Jules Verne
- LOTZ C., STUMPNER J., SMUL T.M. (2020) Sevoflurane as opposed to propofol anesthesia

preserves mitochondrial function and alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 129, 110417

LOUKOGEORGAKIS S.P., WILLIAMS R., PANAGIOTIDOU A.T., *et al.* (2007) Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a K(ATP)-channel dependent mechanism. *Circulation* 116(12), 1386-1395

LOZANO A.J., BRODBELT D.C., BORER K.E., *et al.* (2009) A comparison of the duration and quality of recovery from isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia in dogs undergoing magnetic resonance imaging. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36(3), 220-229

LU L.X., YON J.-H., CARTER L.B., JEVTOVIC-TODOROVIC V. (2006) General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain. *Apoptosis* 11(9), 1603-1615

LUDATSCHER R.M., HASHMONAI M., PELEG H. (1984) The Irreversible Ischaemic Lesion of Human Myocardium. *Cellules Tissus Organes* 118(2), 91-95

LUDWIG L.M., PATEL H.H., GROSS G.J., *et al.* (2003) Morphine Enhances Pharmacological Preconditioning by Isoflurane: Role of Mitochondrial KATPChannels and Opioid Receptors. *Anesthesiology* 98(3), 705-711

LUST W.D., MRSULJA B.B., MRSULJA B.J., PASSONNEAU J.V., KLATZO I. (1975) Putative neurotransmitters and cyclic nucleotides in prolonged ischemia of the cerebral cortex. *Brain Research* 98(2), 394-399

LUTZ L.J., MILDE J.H., MILDE L.N. (1990) The Cerebral Functional, Metabolic, and Hemodynamic Effects of Desflurane in Dogs. *Anesthesiology* 73(1), 125-131

LUTZ M.R., LIU H. (2004) Sevoflurane Produces a Delayed Window of Preconditioning in Young Rat Myocardium and Fails to in Aged Rat Myocardium. *Anesthesiology* 101, A732

MALAN T.P. (1995) Sevoflurane and Renal Function. *Anesthesia & Analgesia* 81(6S), 39S-45S

MAMA K.R., BROSANAN R.J., STEFFEY E.P. (2015) Inhalation Anesthetics. *In Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 5th ed. Eds Grimm K.A., Lamont L.A., Tranquili W.J., Greene S.A., Robertson S.A. Ames, John Wiley & Sons, pp 297-331

MANNING A.S., HEARSE D.J. (1984) Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 16(6), 497-518

MANOHAR M., PARKS C.M. (1984) Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 231(3), 640-648

MAPLESON W.W. (1972) Kinetics. *In Modern Inhalation Anesthetics, Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Springer, pp 326-344

MARANO G., FORMIGARI R., GRIGIONI M., VERGARI A. (1997) Effects of isoflurane versus halothane on myocardial contractility in rabbits: assessment with transthoracic two-dimensional echocardiography. *Laboratory Animals* 31(2), 144-150

MARCH P.A., MUIR W. (2003) Use of the bispectral index as a monitor of anesthetic depth in cats

anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 64(12), 1534-1541

MARCH P.A., MUIR W.W. (2005) Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32(5), 241-255

MAROKO P.R., LIBBY P., GINKS W.R., *et al.* (1972) Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *The Journal of Clinical Investigation* 51(10), 2710-2716

MARTÍN-CANCHO M.F., LIMA J.R., LUIS L., *et al.* (2003) Bispectral index, spectral edge frequency 95%, and median frequency recorded for various concentrations of isoflurane and sevoflurane in pigs. *American Journal of Veterinary Research* 64(7), 866-873

MARTÍN-CANCHO M.F., LIMA J.R., LUIS L., *et al.* (2006) Bispectral index, spectral edge frequency 95% and median frequency recorded at varying desflurane concentrations in pigs. *Research in Veterinary Science* 81(3), 373-381

MASCIA M.P., MACHU T.K., HARRIS R.A. (1996) Enhancement of homomeric glycine receptor function by longchain alcohols and anaesthetics. *British Journal of Pharmacology* 119(7), 1331-1336

MASSBERG S., ENDERS G., LEIDERER R., *et al.* (1998) Platelet-endothelial cell interactions during ischemia/reperfusion: the role of P-selectin. *Blood* 92(2), 507-515

MATTA B.F., MAYBERG T.S., LAM A.M. (1995) Direct Cerebrovasodilatory Effects of Halothane, Isoflurane, and Desflurane during Propofol-induced Isoelectric Electroencephalogram in Humans. *Anesthesiology* 83(5), 980-985

MATTA B.F., HEATH K.J., TIPPING K., SUMMORS A.C. (1999) Direct Cerebral Vasodilatory Effects of Sevoflurane and Isoflurane. *Anesthesiology* 91(3), 677

MAXWELL S.R., LIP G.Y. (1997) Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *International Journal of Cardiology* 58(2), 95-117

MCKERNAN R.M., WHITING P.J. (1996) Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? *Trends in Neurosciences* 19(4), 139-143

MCMURPHY R. m., HODGSON D. s. (1995) The Minimum Alveolar Concentration of Desflurane in Cats. *Veterinary Surgery* 24(5), 453-455

MCMURTREY R.J., ZUO Z. (2010) Isoflurane preconditioning and postconditioning in rat hippocampal neurons. *Brain Research* 1358, 184-190

MECO M., CIRRI S., GALLAZZI C., MAGNANI G., COSSETA D. (2007) Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 32(2), 319-325

MEISTER A. (1956) *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. New York, John Wiley & Sons

MERIN R.G., BERNARD J.-M., DOURSOUT M.-F., COHEN M., CHELLY J.E. (1991) Comparison of the Effects of Isoflurane and Desflurane on Cardiovascular Dynamics and Regional Blood Flow

in the Chronically Instrumented Dog. *Anesthesiology* 74(3), 568-574

MIRSATTARI S.M., SHARPE M.D., YOUNG G.B. (2004) Treatment of Refractory Status Epilepticus With Inhalational Anesthetic Agents Isoflurane and Desflurane. *Archives of Neurology* 61(8), 1254-1259

MISRA A., HAUDEK S.B., KNUEFERMANN P., *et al.* (2003) Nuclear Factor- κ B Protects the Adult Cardiac Myocyte Against Ischemia-Induced Apoptosis in a Murine Model of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 108(25), 3075-3078

MIYAMAE M., CAMACHO S.A., WEINER M.W., FIGUEREDO V.M. (1996) Attenuation of postischemic reperfusion injury is related to prevention of $[Ca^{2+}]_m$ overload in rat hearts. *The American Journal of Physiology* 271(5 Pt 2), H2145-2153

MOCANU M.M., BAXTER G.F., YELLON D.M. (2000) Caspase inhibition and limitation of myocardial infarct size: protection against lethal reperfusion injury. *British Journal of Pharmacology* 130(2), 197-200

MOORE M.A., WEISKOPF R.B., EGER E.I., WILSON C., LU G. (1993) Arrhythmogenic Doses of Epinephrine Are Similar during Desflurane or Isoflurane Anesthesia in Humans. *Anesthesiology* 79(5), 943-947

MOORE M.A., WEISKOPF R.B., EGER E.I., *et al.* (1994) Rapid 1% increases of end-tidal desflurane concentration to greater than 5% transiently increase heart rate and blood pressure in humans. *Anesthesiology* 81(1), 94-98

MORCIANO G., BONORA M., CAMPO G., *et al.* (2017) Mechanistic Role of mPTP in Ischemia-Reperfusion Injury. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 982, 169-189

MORGAZ J., GRANADOS M.M., DOMÍNGUEZ J.M., *et al.* (2009) Relationship of bispectral index to hemodynamic variables and alveolar concentration multiples of sevoflurane in puppies. *Research in Veterinary Science* 86(3), 508-513

MOZAFFARI M.S., LIU J.Y., ABEBE W., BABAN B. (2013) Mechanisms of load dependency of myocardial ischemia reperfusion injury. *American Journal of Cardiovascular Disease* 3(4), 180-196

MUIR III W.W., WIESE A.J., MARCH P.A. (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 64(9), 1155-1160

MÜLLENHEIM J., EBEL D., FRÄBDORF J., *et al.* (2002) Isoflurane Preconditions Myocardium against Infarction via Release of Free Radicals. *Anesthesiology* 96(4), 934-940

MUNANA K., OLBY N., SHARP N., SKEEN T. (2001) Intervertebral disk disease in 10 cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 37(4), 384-389

MURAO K., SHINGU K., MIYAMOTO E., *et al.* (2002) Anticonvulsant effects of sevoflurane on amygdaloid kindling and bicuculline-induced seizures in cats: comparison with isoflurane and halothane. *Journal of Anesthesia* 16(1), 34-43

MURASKI J.A., ROTA M., MISAO Y., *et al.* (2007) Pim-1 regulates cardiomyocyte survival downstream of Akt. *Nature Medicine* 13(12), 1467-1475

- MURPHY E., STEENBERGEN C. (2007) Gender-based differences in mechanisms of protection in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 75(3), 478-486
- MURPHY E., STEENBERGEN C. (2008) Mechanisms Underlying Acute Protection From Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Physiological Reviews* 88(2), 581-609
- MURRY C.E., JENNINGS R.B., REIMER K.A. (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74(5), 1124-1136
- MURRY C.E., RICHARD V.J., JENNINGS R.B., REIMER K.A. (1991) Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 260(3), H796-H804
- MUTOH T., NISHIMURA R., KIM H.Y., MATSUNAGA S., SASAKI N. (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 58(8), 885-890
- NADAL P. (2014) Etude de l'exposition professionnelle aux agents anesthésiques volatils dans la pratique libérale de l'anesthésie des petits animaux en France. ENVA
- NAMEKATA I., SHIMADA H., KAWANISHI T., TANAKA H., SHIGENOBU K. (2006) Reduction by SEA0400 of myocardial ischemia-induced cytoplasmic and mitochondrial Ca²⁺ overload. *European Journal of Pharmacology* 543(1-3), 108-115
- NARITA M., SHIMIZU S., ITO T., *et al.* (1998) Bax interacts with the permeability transition pore to induce permeability transition and cytochrome c release in isolated mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95(25), 14681-14686
- NASU I., YOKOO N., TAKAOKA S., *et al.* (2006) The Dose-Dependent Effects of Isoflurane on Outcome from Severe Forebrain Ischemia in the Rat. *Anesthesia & Analgesia* 103(2), 413-418
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (2022) Fluoromethyl 2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/105015>] (consulté le 10/10/2021).
- NEAG M.-A., MITRE A.-O., CATINEAN A., MITRE C.-I. (2020) An Overview on the Mechanisms of Neuroprotection and Neurotoxicity of Isoflurane and Sevoflurane in Experimental Studies. *Brain Research Bulletin* 165, 281-289
- NGUYEN L.T., REBECCHI M.J., MOORE L.C., *et al.* (2008) Attenuation of Isoflurane-Induced Preconditioning and Reactive Oxygen Species Production in the Senescent Rat Heart. *Anesthesia & Analgesia* 107(3), 776-782
- NIELSEN V.G., TAN S., KIRK K.A., *et al.* (1997) Halothane and Xanthine Oxidase Increase Hepatocellular Enzyme Release and Circulating Lactate after Ischemia-Reperfusion in Rabbits. *Anesthesiology* 87(4), 908-917
- NIKOLETOPOULOU V., MARKAKI M., PALIKARAS K., TAVERNARAKIS N. (2013) Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1833(12), 3448-3459
- NJOKU D., LASTER M.J., GONG D.H., *et al.* (1997) Biotransformation of Halothane, Enflurane, Isoflurane, and Desflurane to Trifluoroacetylated Liver Proteins: Association Between Protein

Acylation and Hepatic Injury. *Anesthesia & Analgesia* 84(1), 173-178

NOVO E., PAROLA M. (2008) Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 1(1), 5

OBAL D., DETTWILER S., FAVOCCIA C., *et al.* (2005) The Influence of Mitochondrial KATP-Channels in the Cardioprotection of Preconditioning and Postconditioning by Sevoflurane in the Rat In Vivo. *Anesthesia & Analgesia* 101(5), 1252-1260

OBAL D., RASCHER K., FAVOCCIA C., DETTWILER S., SCHLACK W. (2006) Post-conditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury after differing of ischaemia times in rats. *British Journal of Anaesthesia* 97(6), 783-791

OBERPICHLER H., SAUER D., ROSSBERG C., MENNEL H.D., KRIEGLSTEIN J. (1990) PAF antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 10(1), 133-135

O'BRIEN P.J., CRIBB P.H., WHITE R.J., OLFERT E.D., STEISS J.E. (1983) Canine Malignant Hyperthermia: Diagnosis of Susceptibility in a Breeding Colony. *The Canadian Veterinary Journal* 24(6), 172-177

ODIN I., NATHAN N. (2005) Anesthésiques halogénés. *EMC - Anesthésie-Réanimation* 2(2), 79-113

OHTANI H., KATOH H., TANAKA T., *et al.* (2012) Effects of nitric oxide on mitochondrial permeability transition pore and thiol-mediated responses in cardiac myocytes. *Nitric Oxide* 26(2), 95-101

OKUTOMI T., WHITTINGTON R.A., STEIN D.J., MORISHIMA H.O. (2009) Comparison of the effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on the maternal-fetal unit in sheep. *Journal of Anesthesia* 23(3), 392-398

OLBY N. (2010) The Pathogenesis and Treatment of Acute Spinal Cord Injuries in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 40(5), 791-807

ONISHI A., MIYAMAE M., KANEDA K., KOTANI J., FIGUEREDO V.M. (2012) Direct evidence for inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by sevoflurane preconditioning in cardiomyocytes: Comparison with cyclosporine A. *European Journal of Pharmacology* 675(1), 40-46

ORRENIUS S., ZHIVOTOVSKY B., NICOTERA P. (2003) Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 4(7), 552-565

ORRIACH J.L.G., ALIAGA M.R., ORTEGA M.G., *et al.* (2013) Sevoflurane in intraoperative and postoperative cardiac surgery patients. Our experience in intensive care unit with sevoflurane sedation. *Current Pharmaceutical Design* 19(22), 3996-4002

OSHIMA T., KARASAWA F., OKAZAKI Y., WADA H., SATOH T. (2003) Effects of sevoflurane on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen in human beings: a comparison with isoflurane. *European Journal of Anaesthesiology* 20(7), 543-547

OUYANG W., HEMMINGS H.C. (2007) Isoform-selective effects of isoflurane on voltage-gated

Na⁺ channels. *Anesthesiology* 107(1), 91-98

PACE N.L., OHMURA A., WONG K.C. (1979) Epinephrine-Induced Arrhythmias: Effect of Exogenous Prostaglandins and Prostaglandin Synthesis Inhibition during Halothane-O₂ Anesthesia in the Dog. *Anesthesia & Analgesia* 58(5), 401-404

PACHER P., BECKMAN J.S., LIAUDET L. (2007) Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews* 87(1), 315-424

PAGEL P.S., KAMPINE J.P., SCHMELING W.T., WARLTIER D.C. (1991) Influence of volatile anesthetics on myocardial contractility in vivo: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 74(5), 900-907

PAGEL P.S., CRYSTAL G.J. (2018) The Discovery of Myocardial Preconditioning Using Volatile Anesthetics: A History and Contemporary Clinical Perspective. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 32(3), 1112-1134

PALAHNIUK R.J., SHNIDER S.M., EGER E.I. (1974) Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology* 41(1), 82-83

PALAHNIUK R.J., SHNIDER S.M. (1974) Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during halothane and isoflurane anesthesia in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 41(5), 462-472

PARADIES G., PETROSILLO G., PISTOLESE M., RUGGIERO F.M. (2000) The effect of reactive oxygen species generated from the mitochondrial electron transport chain on the cytochrome c oxidase activity and on the cardiolipin content in bovine heart submitochondrial particles. *FEBS Letters* 466(2-3), 323-326

PARIDA S., BADHE A.S. (2014) Comparison of cognitive, ambulatory, and psychomotor recovery profiles after day care anesthesia with propofol and sevoflurane. *Journal of Anesthesia* 28(6), 833-838

PARKS D.A., GRANGER D.N. (1986) Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *The American Journal of Physiology* 250(6 Pt 1), G749-753

PARSA C.J., KIM J., RIEL R.U., *et al.* (2004) Cardioprotective Effects of Erythropoietine in the Reperfused Ischemic Heart : a potential role for cardiac fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, n°20, p. 20655-20662

PASCOE P.J., RAEKALLIO M., KUUSELA E., MCKUSICK B., GRANHOLM M. (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33(2), 97-103

PATEL A.J., HONORÉ E., LESAGE F., *et al.* (1999) Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels. *Nature Neuroscience* 2(5), 422-426

PATEL S.S., GOA K.L. (1995) Desflurane. *Drugs* 50(4), 742-767

PETROSILLO G., RUGGIERO F.M., PARADIES G. (2003) Role of reactive oxygen species and cardiolipin in the release of cytochrome c from mitochondria. *FASEB Journal* 17(15), 2202-2208

- PICKER O., SCHWARTE L.A., SCHINDLER A.W., SCHEEREN T.W.L. (2003) Desflurane increases heart rate independent of sympathetic activity in dogs. *European Journal of Anaesthesiology* 20(12), 945-951
- PIEN A. (2021) Le bandage de Robert-Jones : propriétés mécaniques, exploitation en clinique et complications ischémiques chez le chien. Thèse Méd.Vét. Université de Liège
- PINCKARD R.N., OLSON M.S., GICLAS P.C., *et al.* (1975) Consumption of classical complement components by heart subcellular membranes in vitro and in patients after acute myocardial infarction. *The Journal of Clinical Investigation* 56(3), 740-750
- PIOT C., CROISILLE P., STAAT P., *et al.* (2008) Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 359(5), 473-481
- PIRIOU V., CHIARI P., LHUILLIER F., *et al.* (2002) Pharmacological preconditioning: comparison of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in rabbit myocardium. *British Journal of Anaesthesia* 89(3), 486-491
- PLATT S.R., RADAELLI S.T., MCDONNELL J.J. (2001) The Prognostic Value of the Modified Glasgow Coma Scale in Head Trauma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15(6), 581-584
- PLATT S.R., RADAELLI S.T., MCDONNELL J.J. (2002) Computed tomography after mild head trauma in dogs. *The Veterinary Record* 151(8), 243
- POLLA B.S., BANZET N., DALL'AVA J., ARRIGO A.P., VIGNOLA A.M. (1998) Les mitochondries, carrefour entre vie et mort cellulaire: rôles des protéines de stress et conséquences sur l'inflammation. *Médecine/Sciences (Paris)* 14(1), 18-25
- POON I.K.H., LUCAS C.D., ROSSI A.G., RAVICHANDRAN K.S. (2014) Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. *Nature Reviews. Immunology* 14(3), 166-180
- PRAVDIC D., MIO Y., SEDLIC F., *et al.* (2010) Isoflurane protects cardiomyocytes and mitochondria by immediate and cytosol-independent action at reperfusion. *British Journal of Pharmacology* 160(2), 220-232
- PRECKEL B., SCHLACK W., COMFÈRE T., *et al.* (1998) Effects of enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on reperfusion injury after regional myocardial ischaemia in the rabbit heart in vivo. *British Journal of Anaesthesia* 81(6), 905-912
- PRIANO L.L. (1985) Effect of halothane on renal hemodynamics during normovolemia and acute hemorrhagic hypovolemia. *Anesthesiology* 63(4), 357-363
- PRIESTER W.A. (1976) Canine intervertebral disc disease — Occurrence by age, breed, and sex among 8,117 cases. *Theriogenology* 6(2), 293-303
- PRZYKLENK K., BAUER B., OVIZE M., KLONER R.A., WHITTAKER P. (1993) Regional ischemic « preconditioning » protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 87(3), 893-899
- PUJOL E., PONCET C. (2010) Syndrome dilatation-torsion d'estomac chez le chien. *EMC Vétérinaire - Chirurgie générale* 3000, 14

- PURCHASE I.F.H. (1966) Cardiac arrhythmias occurring during halothane anesthesia in cats. *British Journal of Anaesthesia* 38(1), 13-22
- QIAO S., SUN Y., SUN B., *et al.* (2019) Sevoflurane postconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by restoring autophagic flux via an NO-dependent mechanism. *Acta Pharmacologica Sinica* 40(1), 35-45
- RABINSTEIN A.A., KEEGAN M.T. (2013) Neurologic complications of anesthesia: A practical approach. *Neurology: Clinical Practice* 3(4), 295-304
- RÆDER J., GUPTA A., PEDERSEN F.M. (1997) Recovery characteristics of sevoflurane- or propofol-based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 41(8), 988-994
- RAMPIL I.J., WEISKOPF R.B., BROWN J.G., *et al.* (1988) I653 and isoflurane produce similar dose-related changes in the electroencephalogram of pigs. *Anesthesiology* 69(3), 298-302
- RAMPIL I.J., LOCKHART S.H., EGER E.I., *et al.* (1991) The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 74(3), 434-439
- RAMPIL I.J. (1994) Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80(3), 606-610
- RAMPIL I.J., LASTER M.J. (1992) No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 77(5), 920-925
- RAPER J., ALVARADO M.C., MURPHY K.L., BAXTER M.G. (2015) Multiple Anesthetic Exposure in Infant Monkeys Alters Emotional Reactivity to an Acute Stressor. *Anesthesiology* 123(5), 1084-1092
- RAPHAEL J., ABEDAT S., RIVO J., *et al.* (2006) Volatile Anesthetic Preconditioning Attenuates Myocardial Apoptosis in Rabbits after Regional Ischemia and Reperfusion via Akt Signaling and Modulation of Bcl-2 Family Proteins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 318(1), 186-194
- RAPHAEL J., GOZAL Y., NAVOT N., ZUO Z. (2015) Activation of Adenosine Triphosphate-regulated Potassium Channels during Reperfusion Restores Isoflurane Postconditioning-induced Cardiac Protection in Acutely Hyperglycemic Rabbits. *Anesthesiology* 122(6), 1299-1311
- RAVINGEROVÁ T., MATEJÍKOVÁ J., NECKÁŘ J., ANDELOVÁ E., KOLÁŘ F. (2007) Differential role of PI3K/Akt pathway in the infarct size limitation and antiarrhythmic protection in the rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry* 297(1), 111-120
- REDEL A., STUMPNER J., TISCHER-ZEITZ T., *et al.* (2009) Comparison of isoflurane-, sevoflurane-, and desflurane-induced pre- and postconditioning against myocardial infarction in mice in vivo. *Experimental Biology and Medicine* 234(10), 1186-1191
- REED R., DOHERTY T. (2018) Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 1. *Research in Veterinary Science* 117, 266-270
- REGEL G., LOBENHOFFER P., GROTZ M., *et al.* (1995) Treatment Results of Patients with

- Multiple Trauma: An Analysis of 3406 Cases Treated between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 38(1), 70-78
- REN C., YAN Z., WEI D., *et al.* (2009) Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *Brain Research* 1288, 88-94
- REN F., MU N., ZHANG X., *et al.* (2016) Increased Platelet-leukocyte Aggregates Are Associated With Myocardial No-reflow in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of the Medical Sciences* 352(3), 261-266
- REN S.-F., YU Hong, GUO Y.-Q., YU Hai (2019) Inhalation versus intravenous anesthesia for adults undergoing heart valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiologica* 85(6), 665-675
- RIESS M.L., COSTA A.D., CARLSON R.J., *et al.* (2008) Differential Increase of Mitochondrial Matrix Volume by Sevoflurane in Isolated Cardiac Mitochondria. *Anesthesia & Analgesia* 106(4), 1049-1055
- RITTER L.S., OROZCO J.A., COULL B.M., MCDONAGH P.F., ROSENBLUM W.I. (2000) Leukocyte accumulation and hemodynamic changes in the cerebral microcirculation during early reperfusion after stroke. *Stroke* 31(5), 1153-1161
- ROBERTS M.C., MICKELSON J.R., PATTERSON E.E., *et al.* (2001) Autosomal Dominant Canine Malignant Hyperthermia Is Caused by a Mutation in the Gene Encoding the Skeletal Muscle Calcium Release Channel (RYR1). *Anesthesiology* 95(3), 716-725
- RODRIGUEZ D.B., HARPSTER N. (2002) Aortic thromboembolism associated with feline hypertrophic cardiomyopathy. *Compendium on continuing education for the practising veterinarian* 24(6), 478-483
- ROMSON J.L., HOOK B.G., KUNKEL S.L., *et al.* (1983) Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 67(5), 1016-1023
- RÖRTGEN D., KLOOS J., FRIES M., *et al.* (2010) Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 104(2), 167-174
- ROSSELLO X., RIQUELME J.A., DAVIDSON S.M., YELLON D.M. (2018) Role of PI3K in myocardial ischaemic preconditioning: mapping pro-survival cascades at the trigger phase and at reperfusion. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 22(2), 926-935
- ROSSEN R.D., SWAIN J.L., MICHAEL L.H., *et al.* (1985) Selective accumulation of the first component of complement and leukocytes in ischemic canine heart muscle. A possible initiator of an extra myocardial mechanism of ischemic injury. *Circulation Research* 57(1), 119-130
- ROUSLIN W. (1983) Mitochondrial complexes I, II, III, IV, and V in myocardial ischemia and autolysis. *The American Journal of Physiology* 244(6), H743-748
- ROUSSEL C., BARRET G. (2003) Conditions de travail et risques professionnels dans les cliniques vétérinaires. *Documents pour le Médecin du Travail* 94, 161-170
- RYAN S.D., WAGNER A.E. (2006) Cesarean Section in Dogs: Physiology and Perioperative

- Considerations. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 28(1), 34-42
- SACKS T., MOLDOW C.F., CRADDOCK P.R., BOWERS T.K., JACOB H.S. (1978) Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes. An in vitro model of immune vascular damage. *The Journal of Clinical Investigation* 61(5), 1161-1167
- SALMENPERÄ M.T., SZLAM F., HUG C.C. (1994) Anesthetic and Hemodynamic Interactions of Dexmedetomidine and Fentanyl in Dogs. *Anesthesiology* 80(4), 837-846
- SANG H., CAO L., QIU P., *et al.* (2006) Isoflurane Produces Delayed Preconditioning against Spinal Cord Ischemic Injury via Release of Free Radicals in Rabbits. *Anesthesiology* 105(5), 953-960
- SARAIVA R.M., HARE J.M. (2006) Nitric oxide signaling in the cardiovascular system: implications for heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 21(3), 221-228
- SATOH H., FUKUDA Y., ANDERSON D.K., *et al.* (1985) Immunological Studies on the Mechanism of Halothane-Induced Hepatotoxicity: 1mm unohistochemical Evidence of Trifluoroacetylated Hepatocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*
- SAVARESE G., LUND L.H. (2017) Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review* 3(1), 7-11
- SCHAPER J., MEISER E., STÄMMLER G. (1985) Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circulation Research* 56(3), 377-391
- SHELLER M.S., TATEISHI A., DRUMMOND J.C., ZORNOW M.H. (1988) The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68(4), 548-551
- SHELLER M.S., NAKAKIMURA K., FLEISCHER J.E., ZORNOW M.H. (1990) Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *British Journal of Anaesthesia* 65(3), 388-392
- SCHOBBER K.E., MAERZ I. (2006) Assessment of Left Atrial Appendage Flow Velocity and its Relation to Spontaneous Echocardiographic Contrast in 89 Cats with Myocardial Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(1), 120-130
- SCHULTZ J.E., HSU A.K., GROSS G.J. (1996) Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circulation Research* 78(6), 1100-1104
- SCHULZ R., KELM M., HEUSCH G. (2004) Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 61(3), 402-413
- SCHUMACHER W.A., FANTONE J.C., KUNKEL S.E., WEBB R.C., LUCCHESI B.R. (1991) The anaphylatoxins C3a and C5a are vasodilators in the canine coronary vasculature in vitro and in vivo. *Agents and Actions* 34(3-4), 345-349
- SCHWENDER D., END H., DAUNDERER M., FIEDERMUTZ M., PETER K. (1998) Sevofluran und

Nervensystem. *Der Anaesthetist* 47(1), S37-S42

SEBEL P.S., GLASS P.S., FLETCHER J.E., *et al.* (1992) Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 76(1), 52-59

SEDDIGHI R., EGGER C.M., ROHRBACH B.W., COX S.K., DOHERTY T.J. (2011) The effect of midazolam on the end-tidal concentration of isoflurane necessary to prevent movement in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 38(3), 195-202

SEDLIC F., PRAVDIC D., LJUBKOVIC M., *et al.* (2009) Differences in Production of Reactive Oxygen Species and Mitochondrial Uncoupling as Events in the Preconditioning Signaling Cascade Between Desflurane and Sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 109(2), 405-411

SEDLIC F., SEPAC A., PRAVDIC D., *et al.* (2010) Mitochondrial depolarization underlies delay in permeability transition by preconditioning with isoflurane: roles of ROS and Ca²⁺. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 299(2), C506-C515

SEO J.H., PARK H.P., JEON Y.T., *et al.* (2013) Combined treatment with celecoxib and sevoflurane after global cerebral ischaemia has no additive neuroprotective effects in rats. *British Journal of Anaesthesia* 110(6), 988-995

SEPAC A., SEDLIC F., SI-TAYEB K., *et al.* (2010) Isoflurane Preconditioning Elicits Competent Endogenous Mechanisms of Protection from Oxidative Stress in Cardiomyocytes Derived from Human Embryonic Stem Cells. *Anesthesiology* 113(4), 906-916

SHARPE M.D., YOUNG G.B., MIRSATTARI S., HARRIS C. (2002) Prolonged Desflurane Administration for Refractory Status Epilepticus. *Anesthesiology* 97(1), 261-264

SHIN H.S., SNYDERMAN R., FRIEDMAN E., MELLORS A., MAYER M.M. (1968) Chemotactic and Anaphylatoxic Fragment Cleaved from the Fifth Component of Guinea Pig Complement. *Science* 162(3851), 361-363

SIESJÖ B.K., BENGTSSON F. (1989) Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 9(2), 127-140

SIMPSON S.A., SYRING R., OTTO C.M. (2009) Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997–2003). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19(6), 588-602

SINGSANK-COATS J., SEDDIGHI R., ROHRBACH B.W., *et al.* (2015) The anesthetic interaction of propofol and sevoflurane on the minimum alveolar concentration preventing motor movement (MACNM) in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 79(2), 95-100

SMITH I., NATHANSON M., WHITE P. (1996) Sevoflurane - A long-awaited volatile anaesthetic. *British journal of anaesthesia* 76, 435-45

SMITH S.A., TOBIAS A.H., JACOB K.A., FINE D.M., GRUMBLES P.L. (2003) Arterial Thromboembolism in Cats: Acute Crisis in 127 Cases (1992–2001) and Long-Term Management with Low-Dose Aspirin in 24 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(1), 73-83

SMITH F.O. (2012) Guide to Emergency Interception During Parturition in the Dog and Cat. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 42(3), 489-499

- SMUL T.M., LANGE M., REDEL A., *et al.* (2009) Desflurane-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury depends on timing. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 23(5), 600-606
- SNIECINSKI R., LIU H. (2004) Reduced Efficacy of Volatile Anesthetic Preconditioning with Advanced Age in Isolated Rat Myocardium. *Anesthesiology* 100(3), 589-597
- SOLT K., EGER E.I.I., RAINES D.E. (2006) Differential Modulation of Human N-Methyl-d-Aspartate Receptors by Structurally Diverse General Anesthetics. *Anesthesia & Analgesia* 102(5), 1407-1411
- SONNER J.M., ANTOGNINI J.F., DUTTON R.C., *et al.* (2003) Inhaled Anesthetics and Immobility: Mechanisms, Mysteries, and Minimum Alveolar Anesthetic Concentration. *Anesthesia & Analgesia* 97(3), 718-740
- SORO M., GALLEGRO L., SILVA V., *et al.* (2012) Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *European Journal of Anaesthesiology* 29(12), 561-569
- SOUSA M.G., CARARETO R., DE-NARDI A.B., *et al.* (2008) Effects of isoflurane on echocardiographic parameters in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35(3), 185-190
- STAHL G.L., REENSTRA W.R., FRENDL G. (1995) Complement-mediated loss of endothelium-dependent relaxation of porcine coronary arteries. Role of the terminal membrane attack complex. *Circulation Research* 76(4), 575-583
- STEENBERGEN C., MURPHY E., LEVY L., LONDON R.E. (1987) Elevation in cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. *Circulation Research* 60(5), 700-707
- STEFFEY E.P., BAGGOT J.D., EISELE J.H., *et al.* (1994) Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and Rhesus monkeys. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 17(3), 202-210
- STEPHANOU A., BRAR B., LIAO Z., *et al.* (2001) Distinct initiator caspases are required for the induction of apoptosis in cardiac myocytes during ischaemia versus reperfusion injury. *Cell Death and Differentiation* 8(4), 434-435
- STRATMANN G. (2011) Neurotoxicity of Anesthetic Drugs in the Developing Brain. *Anesthesia & Analgesia* 113(5), 1170-1179
- STUMPNER J., SMUL T., REDEL A., *et al.* (2012) Desflurane-induced and ischaemic postconditioning against myocardial infarction are mediated by Pim-1 kinase. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 56(7), 904-913
- STUMPNER J., LANGE M., BECK A., *et al.* (2012) Desflurane-induced post-conditioning against myocardial infarction is mediated by calcium-activated potassium channels: role of the mitochondrial permeability transition pore. *British Journal of Anaesthesia* 108(4), 594-601
- SUMIKAWA K., ISHIZAKA N., SUZAKI M. (1983) Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 58(4), 322-325

- SWYERS T., REDFORD D., LARSON D. (2014) Préconditionnement induit par anesthésique volatil. *Perfusion* 29(1), 10-15
- SZEKERES L., PAPP J.G., SZILVÁSSY Z., UDVARY É., VEGH Á. (1993) Moderate stress by cardiac pacing may induce both short term and long term cardioprotection. *Cardiovascular Research* 27(4), 593-596
- TACHIBANA S., HAYASE T., OSUDA M., KAZUMA S., YAMAKAGE M. (2015) Recovery of postoperative cognitive function in elderly patients after a long duration of desflurane anesthesia: a pilot study. *Journal of Anesthesia* 29(4), 627-630
- TAGLIAFERRI F., COMPAGNONE C., KORSIC M., SERVADEI F., KRAUS J. (2006) A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica* 148(3), 255-268
- TAI W., SHI E., YAN L., *et al.* (2012) Diabetes abolishes the cardioprotection induced by sevoflurane postconditioning in the rat heart in vivo: roles of glycogen synthase kinase-3 β and its upstream pathways. *The Journal of Surgical Research* 178(1), 96-104
- TAKAGAKI M., FEUERSTEIN D., KUMAGAI T., *et al.* (2014) Isoflurane suppresses cortical spreading depolarizations compared to propofol — Implications for sedation of neurocritical care patients. *Experimental Neurology* 252, 12-17
- TAKAGI H., MATSUI Y., SADOSHIMA J. (2007) The role of autophagy in mediating cell survival and death during ischemia and reperfusion in the heart. *Antioxidants & Redox Signaling* 9(9), 1373-1381
- TAKAHASHI M.W., OTANI H., NAKAO S., IMAMURA H., SHINGU K. (2004) The Optimal Dose, the Time Window, and the Mechanism of Delayed Cardioprotection by Isoflurane. *Anesthesiology* 101, A632
- TANAKA K., WEIHRAUCH D., KEHL F., *et al.* (2002a) Mechanism of Preconditioning by Isoflurane in Rabbits: A Direct Role for Reactive Oxygen Species. *Anesthesiology* 97(6), 1485-1490
- TANAKA K., KEHL F., GU W., *et al.* (2002b) Isoflurane-induced preconditioning is attenuated by diabetes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282(6), H2018-H2023
- TEMPE D.K., DUTTA D., GARG M., *et al.* (2011) Myocardial protection with isoflurane during off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 25(1), 59-65
- THAVEAU F., ZOLL J., ROUYER O., *et al.* (2007) Ischemic preconditioning specifically restores complexes I and II activities of the mitochondrial respiratory chain in ischemic skeletal muscle. *Journal of Vascular Surgery* 46(3), 541-547
- THENGCHAISRI N., MAHIDOL C. (2019) Evaluating the effects of continuous intravenous infusions of tramadol and tramadol-lidocaine on sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) and entropy values in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science* 81(5), 682-688
- TIAN Y., LI H., LIU P., *et al.* (2015) Captopril Pretreatment Produces an Additive Cardioprotection to Isoflurane Preconditioning in Attenuating Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Rabbits and in Humans. *Mediators of Inflammation* 2015, e819232

- TISSIER R., AOUAM K., BERDEAUX A., GHALEH B. (2003) Evidence for a Ceiling of Cardioprotection with a Nitric Oxide Donor-Induced Delayed Preconditioning in Rabbits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306(2), 528-531
- TOSCANO E.C. de B., SILVA B.C., VICTORIA E.C.G., *et al.* (2016) Platelet-activating factor receptor (PAFR) plays a crucial role in experimental global cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Research Bulletin* 124, 55-61
- TRAAS A.M. (2008) Surgical management of canine and feline dystocia. *Theriogenology, Proceedings of the Annual Conference of the Society for Theriogenology* 70(3), 337-342
- TRANQUILLI W.J., THURMON J.C., CORBIN J.E., BENSON G. j., DAVIS L.E. (1984) Halothane-sparing effect of xylazine in dogs and subsequent reversal with tolazoline. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 7(1), 23-28
- TRITAPEPE L., LANDONI G., GUARRACINO F., *et al.* (2007) Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *European Journal of Anaesthesiology* 24(4), 323-331
- TSAI S.K., LEE C., KWAN W.-F., CHEN B.-J. (1992) Recovery of cognitive functions after anesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide†. *British Journal of Anaesthesia* 69(3), 255-258
- TSAI Y.-C., WANG L.-Y., YEH L.-S. (2007) Clinical Comparison of Recovery from Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Inhalation Anesthesia with Isoflurane in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 69(11), 1179-1182
- TSANG A., HAUSENLOY D.J., MOCANU M.M., YELLON D.M. (2004) Postconditioning: a form of « modified reperfusion » protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circulation Research* 95(3), 230-232
- TSURUTA F., MASUYAMA N., GOTOH Y. (2002) The Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)-Akt Pathway Suppresses Bax Translocation to Mitochondria. *Journal of Biological Chemistry* 277(16), 14040-14047
- TUBOLY E., FUTAKUCHI M., VARGA G., *et al.* (2016) C5a inhibitor protects against ischemia/reperfusion injury in rat small intestine. *Microbiology and Immunology* 60(1), 35-46
- UHLIG C., BLUTH T., SCHWARZ K., *et al.* (2016) Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 124(6), 1230-1245
- UMEMURA A., YAMADA K., MABE H., NAGAI H. (1997) Production of platelet-activating factor during focal cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 6(6), 394-397
- VALEN G., YAN Z., HANSSON G.K. (2001) Nuclear factor kappa-B and the heart. *Journal of the American College of Cardiology* 38(2), 307-314
- VARADARAJAN R., GOLDEN-MASON L., YOUNG L., *et al.* (2004) Nitric oxide in early ischaemia reperfusion injury during human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 78(2), 250-256

- VELLY L.J., REY M.F., BRUDER N.J., *et al.* (2007) Differential Dynamic of Action on Cortical and Subcortical Structures of Anesthetic Agents during Induction of Anesthesia. *Anesthesiology* 107(2), 202-212
- VELLY L.J., CANAS P.T., GUILLET B.A., *et al.* (2009) Early Anesthetic Preconditioning in Mixed Cortical Neuronal-Glial Cell Cultures Subjected to Oxygen-Glucose Deprivation: The Role of Adenosine Triphosphate Dependent Potassium Channels and Reactive Oxygen Species in Sevoflurane-Induced Neuroprotection. *Anesthesia & Analgesia* 108(3), 955-963
- VICKERY R.G., MAZE M. (1989) Action of the stereoisomers of medetomidine, in halothane-anesthetized dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica Supplementum* 85, 71-76
- WALKER C.J., SCHROEDER M.E., AGUADO B.A., ANSETH K.S., LEINWAND L.A. (2021) Matters of the heart: Cellular sex differences. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 160, 42-55
- WANG C., NEFF D.A., KROLIKOWSKI J.G., *et al.* (2006) The Influence of B-Cell Lymphoma 2 Protein, an Antiapoptotic Regulator of Mitochondrial Permeability Transition, on Isoflurane-Induced and Ischemic Postconditioning in Rabbits. *Anesthesia & Analgesia* 102(5), 1355-1360
- WANG C., XIE H., LIU X., *et al.* (2010) Role of nuclear factor- κ B in volatile anaesthetic preconditioning with sevoflurane during myocardial ischaemia/reperfusion. *European Journal of Anaesthesiology* 27(8), 747-756
- WANG J.-K., YU L.-N., ZHANG F.-J., *et al.* (2010) Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury via PI3K/Akt pathway. *Brain Research* 1357, 142-151
- WANG H., LU S., YU Q., *et al.* (2011) Sevoflurane preconditioning confers neuroprotection via anti-inflammatory effects. *Frontiers in Bioscience* 3(2), 604-615
- WANG C., HU S.M., XIE H., *et al.* (2015) Role of mitochondrial ATP-sensitive potassium channel-mediated PKC- ϵ in delayed protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in isolated hearts of sevoflurane-preconditioned rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 48, 528-536
- WANG J.-K., WU H.-F., ZHOU H., YANG B., LIU X.-Z. (2015) Postconditioning with sevoflurane protects against focal cerebral ischemia and reperfusion injury involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel and mitochondrial permeability transition pore. *Neurological Research* 37(1), 77-83
- WANG H., SHI H., YU Q., *et al.* (2016) Sevoflurane Preconditioning Confers Neuroprotection via Anti-apoptosis Effects. In *Brain Edema XVI: Translate Basic Science into Clinical Practice*. Cham, Springer International Publishing, pp 55-61
- WARLTIER D.C., PAGEL P.S. (1992) Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 75(4 Suppl), S17-29; discussion S29-31
- WEBER N.C., GOLETZ C., HUHN R., *et al.* (2008) Blockade of anaesthetic-induced preconditioning in the hyperglycaemic myocardium: The regulation of different mitogen-activated

protein kinases. *European Journal of Pharmacology* 592(1), 48-54

WEDEL D.J., GAMMEL S.A., MILDE J.H., IAIZZO P.A. (1993) Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology* 78(6), 1138-1144

WEISKOPF R.B., MOORE M.A., EGER E.I., *et al.* (1994) Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 80(5), 1035-1045

WHITAKER A.M., JONES C.S. (1965) Report of 1500 chloroform anesthetics administered with a precision vaporizer. *Anesthesia & Analgesia* 44(1), 60-65

WILLIAMS D.C., BROSNAN R. j., FLETCHER D.J., *et al.* (2016) Qualitative and Quantitative Characteristics of the Electroencephalogram in Normal Horses during Administration of Inhaled Anesthesia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30(1), 289-303

WILLIAMSON A.J., SOARES J.H.N., PAVLISKO N.D., MCALISTER COUNCIL-TROCHE R., HENAO-GUERRERO N. (2017) Isoflurane minimum alveolar concentration sparing effects of fentanyl in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44(4), 738-745

WILSON D.R., ARNOLD P.E., BURKE T.J., SCHRIER R.W. (1984) Mitochondrial calcium accumulation and respiration in ischemic acute renal failure in the rat. *Kidney International* 25(3), 519-526

WONG R., STEENBERGEN C., MURPHY E. (2012) Mitochondrial permeability transition pore and calcium handling. *Methods in Molecular Biology* 810, 235-242

WORLD HEALTH ORGNIZATION (2021) Cardiovascular diseases (CVDs). *In World Health Orgnization*. [[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))] (consulté le 05/10/2021).

WU J., YU J., XIE P., *et al.* (2017) Sevoflurane postconditioning protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury via activation of the JAK2–STAT3 pathway. *PeerJ* 5, e3196

WU Y., LIU H., WANG X. (2021) Cardioprotection of pharmacological postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Life Sciences* 264, 118628

XIAO Z., REN P., CHAO Y., *et al.* (2015) Protective role of isoflurane pretreatment in rats with focal cerebral ischemia and the underlying molecular mechanism. *Molecular Medicine Reports* 12(1), 675-683

XIAO H., LIU B., CHEN Y., ZHANG J. (2016) Learning, memory and synaptic plasticity in hippocampus in rats exposed to sevoflurane. *International Journal of Developmental Neuroscience* 48, 38-49

XIE H., SHE G.-M., WANG C., ZHANG L.-Y., LIU C.-F. (2015) The gender difference in effect of sevoflurane exposure on cognitive function and hippocampus neuronal apoptosis in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 19(4), 647-657

XIN P., ZHU W., LI Jing, *et al.* (2010) Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *American*

Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology 298(6), H1819-1831

XIONG L., ZHENG Y., WU M., *et al.* (2003) Preconditioning with Isoflurane Produces Dose-Dependent Neuroprotection via Activation of Adenosine Triphosphate-Regulated Potassium Channels After Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Anesthesia & Analgesia* 96(1), 233-237

XU Y., MA L.-L., ZHOU C., *et al.* (2013) Hypercholesterolemic myocardium is vulnerable to ischemia-reperfusion injury and refractory to sevoflurane-induced protection. *PLoS One* 8(10), e76652

XU T., DING W., AO X., *et al.* (2019) ARC regulates programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of mPTP opening. *Redox Biology* 20, 414-426

XU M., ZHANG H. (2011) Death and survival of neuronal and astrocytic cells in ischemic brain injury: a role of autophagy. *Acta Pharmacologica Sinica* 32(9), 1089-1099

YAMASHITA N., HOSHIDA S., TANIGUCHI N., KUZUYA T., HORI M. (1998) Whole-Body Hyperthermia Provides Biphasic Cardioprotection Against Ischemia/Reperfusion Injury in the Rat. *Circulation* 98(14), 1414-1421

YAMASHITA N., HOSHIDA S., OTSU K., *et al.* (1999) Exercise Provides Direct Biphasic Cardioprotection via Manganese Superoxide Dismutase Activation. *Journal of Experimental Medicine* 189(11), 1699-1706

YAMAZAKI S., FUJIBAYASHI Y., RAJAGOPALAN R.E., MEERBAUM S., CORDAY E. (1986) Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog. *Journal of the American College of Cardiology* 7(3), 564-572

YANG J., ISENBERG K.E., ZORUMSKI C.F. (1992) Volatile anesthetics gate a chloride current in postnatal rat hippocampal neurons. *FASEB Journal* 6(3), 914-918

YANG Z., CHEN Y., ZHANG Y., *et al.* (2014) Sevoflurane postconditioning against cerebral ischemic neuronal injury is abolished in diet-induced obesity: role of brain mitochondrial KATP channels. *Molecular Biology Reports* 9(3), 843-850

YAO Y., LI Lihuan, LI Libing, GAO C., SHI C. (2009) Sevoflurane Postconditioning Protects Chronically-Infarcted Rat Hearts against Ischemia-Reperfusion Injury by Activation of Pro-survival Kinases and Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening upon Reperfusion. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 32(11), 1854-1861

YAO Y., FANG N., SHI C., LI L. (2010) Sevoflurane postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury. *Chinese Medical Journal* 123(10), 1320-1328

YAO Y.-T., LI L.-H., CHEN L., *et al.* (2010) Sevoflurane postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury: the role of radical oxygen species, extracellular signal-related kinases 1/2 and mitochondrial permeability transition pore. *Molecular Biology Reports* 37(5), 2439-2446

YAO Y., ZHU M., ZHANG F., *et al.* (2013) Activation of Akt and cardioprotection against reperfusion injury are maximal with only five minutes of sevoflurane postconditioning in isolated rat hearts. *Journal of Zhejiang University - Science B* 14(6), 511-517

- YAOITA H., OGAWA K., MAEHARA K., MARUYAMA Y. (1998) Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 97(3), 276-281
- YASOJIMA K., KILGORE K.S., WASHINGTON R.A., LUCCHESI B.R., MCGEER P.L. (1998) Complement gene expression by rabbit heart: upregulation by ischemia and reperfusion. *Circulation Research* 82(11), 1224-1230
- YE Z., HUANG Y., WANG E., ZUO Z., GUO Q. (2012) Sevoflurane-induced delayed neuroprotection involves mitoKATP channel opening and PKC ϵ activation. *Molecular Biology Reports* 39(5), 5049-5057
- YE R., YANG Q., KONG X., *et al.* (2012) Sevoflurane preconditioning improves mitochondrial function and long-term neurologic sequelae after transient cerebral ischemia: Role of mitochondrial permeability transition. *Critical Care Medicine* 40(9), 2685-2693
- YELLON D.M., HAUSENLOY D.J. (2007) Myocardial reperfusion injury. *The New England Journal of Medicine* 357(11), 1121-1135
- YILDIRIM V., DOGANCI S., AYDIN A., *et al.* (2009) Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *The Heart Surgery Forum* 12(1), E1-9
- YLI-HANKALA A., VAKKURI A., SÄRKELÄ M., *et al.* (1999) Epileptiform Electroencephalogram during Mask Induction of Anesthesia with Sevoflurane. *Anesthesiology* 91(6), 1596
- YOKUBOL B., HIRAKATA H., NAKAMURA K., *et al.* (1999) Anesthesia with sevoflurane, but not isoflurane, prolongs bleeding time in humans. *Journal of Anesthesia* 13(4), 193-196
- YT Y., LH L., L C., *et al.* (2010) Sevoflurane postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury: the role of radical oxygen species, extracellular signal-related kinases 1/2 and mitochondrial permeability transition pore. *Molecular Biology Reports* 37(5), 2439-2446
- YU L., YU J., ZHANG F., *et al.* (2010a) Sevoflurane postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in rat isolated hearts via activation of PI3K/Akt signaling and modulation of Bcl-2 family proteins. *Journal of Zhejiang University - Science B* 11(9), 661-672
- YU L., YU J., ZHANG F., *et al.* (2010b) Sevoflurane postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in rat isolated hearts via activation of PI3K/Akt signaling and modulation of Bcl-2 family proteins. *Journal of Zhejiang University - Science B* 11(9), 661
- ZAUGG M., LUCCHINETTI E., SPAHN D.R., PASCH T., SCHAUB M.C. (2002) Volatile Anesthetics Mimic Cardiac Preconditioning by Priming the Activation of Mitochondrial KATPChannels via Multiple Signaling Pathways. *Anesthesiology* 97(1), 4-14
- ZELLER J.A., TSCHOEPE D., KESSLER C. (1999) Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia. *Thrombosis and Haemostasis* 81(3), 373-377
- ZHANG F., CHEN G., CHEN C., YAN M. (2009) Sevoflurane postconditioning converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *European Journal of Anaesthesiology* 26(9), 766-771
- ZHANG J., WANG C., YU S., *et al.* (2014) Sevoflurane Postconditioning Protects Rat Hearts against Ischemia-Reperfusion Injury via the Activation of PI3K/AKT/mTOR Signaling. *Scientific*

reports 4(1), 7317

ZHANG Y., YAO Y., FANG N., *et al.* (2014) Restoration of autophagic flux in myocardial tissues is required for cardioprotection of sevoflurane postconditioning in rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 35(6), 758-769

ZHANG Y., TIAN S.-Y., LI Y.-W., *et al.* (2015) Sevoflurane preconditioning improving cerebral focal ischemia–reperfusion damage in a rat model via PI3K/Akt signaling pathway. *Gene* 569(1), 60-65

ZHANG J., ZHANG Jing, YU P., *et al.* (2017) Remote Ischaemic Preconditioning and Sevoflurane Postconditioning Synergistically Protect Rats from Myocardial Injury Induced by Ischemia and Reperfusion Partly via Inhibition TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry* 41(1), 22-32

ZHANG L., HUANG L., WANG J., *et al.* (2020) Sevoflurane postconditioning improves spatial learning and memory ability involving mitochondrial permeability transition pore in hemorrhagic shock and resuscitation rats. *Brain and Behavior* 10(1), e01501

ZHANG Y.-N., YANG L., ZHANG W.-S., LIU J. (2020) Effect of volatile anesthetics on mortality and clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva Anestesiologica* 86(10), 1065-1078

ZHAO Z.-Q., CORVERA J.S., HALKOS M.E., *et al.* (2003) Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 285(2), H579-H588

ZHAO P., PENG L., LI L., XU X., ZUO Z. (2007) Isoflurane Preconditioning Improves Long-term Neurologic Outcome after Hypoxic–Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats. *Anesthesiology* 107(6), 963-970

ZHAO D.-A., BI L.-Y., HUANG Q., ZHANG F.-M., HAN Z.-M. (2016) Isoflurane provides neuroprotection in neonatal hypoxic ischemic brain injury by suppressing apoptosis. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 66, 613-621

ZHAO Z.-Q., VINTEN-JOHANSEN J. (2002) Myocardial apoptosis and ischemic preconditioning. *Cardiovascular Research* 55(3), 438-455

ZHENG Z., YANG M., ZHANG F., *et al.* (2011) Gender-related difference of sevoflurane postconditioning in isolated rat hearts: focus on phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling. *The Journal of Surgical Research* 170(1), e3-9

ZHONG C., ZHOU Y., LIU H. (2004) Nuclear Factor κ B and Anesthetic Preconditioning during Myocardial Ischemia-Reperfusion. *Anesthesiology* 100(3), 540-546

ZHOU W., FARRAR C.A., ABE K., *et al.* (2000) Predominant role for C5b-9 in renal ischemia/reperfusion injury. *Journal of Clinical Investigation* 105(10), 1363-1371

ZHU W., WANG L., ZHANG L., *et al.* (2010) Isoflurane preconditioning neuroprotection in experimental focal stroke is androgen-dependent in male mice. *Neuroscience* 169(2), 758-769

ZONG W.-X., THOMPSON C.B. (2006) Necrotic death as a cell fate. *Genes & Development* 20(1), 1-15

ZUO Z. (2012) Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic? *Medical Gas Research* 2(1), 10

ZWEIER J.L., FLAHERTY J.T., WEISFELDT M.L. (1987) Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84(5), 1404-1407

ZWEIER J.L. (1988) Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart. Evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. *The Journal of Biological Chemistry* 263(3), 1353-1357

Annexe 1

	MAC (%)	Coefficient de partage huile/gaz
Enflurane	1,68	96
Protoxyde d'azote	104	1,4
Halothane	0,87	224
Isoflurane	1,3	91
Sévoflurane	2,34	53
Desflurane	7,2	19
Methoxyflurane	0,2	825

Données utilisées pour la création de la figure 11

EFFETS NEUROPROTECTEURS ET CARDIOPROTECTEURS DES ANESTHÉSQUES HALOGÉNÉS ET LEURS APPLICATIONS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

AUTEUR : Clémence THIEBAUT

RÉSUMÉ :

Les affections ischémiques ont une place importante en médecine à cause de leur diversité, de leur impact médico-social et des conséquences dont elles peuvent être responsables pour le patient. Les anesthésiques halogénés sont connus depuis de nombreuses années et sont étudiés pour leurs effets protecteurs d'organe dans un contexte d'ischémie, notamment du myocarde et du cerveau.

Au total, ce manuscrit regroupe 563 articles extraits des bases de données *Google Scholar* et *PubMed* principalement grâce aux mots clés suivants : « Halogénés », « Isoflurane », « Sévoflurane », « Desflurane », « Halothane », « Ischémie », « Reperfusion », « Cardioprotection », « Neuroprotection ». La date de parution n'a pas constitué un critère d'exclusion, mais les articles publiés avant 2000 ont pu être laissés de côté au profit d'articles plus récents, notamment pour les aspects cliniques du sujet, ainsi que pour l'épidémiologie des affections ischémiques. Des revues ont été utilisées mais la majorité des données est extraite d'articles isolés.

Les résultats sont prometteurs et encourageants. Les anesthésiques halogénés agissent par modulation des effets indésirables induits par l'ischémie et la reperfusion à l'échelle cellulaire en diminuant la production d'espèces réactives de l'oxygène, inhibant l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale, en stabilisant l'équilibre électrolytique et ionique, et via de nombreux autres facteurs gravitant autour de l'acteur principal : la mitochondrie. Ils sont responsables d'une diminution des lésions cellulaires et tissulaires *in vitro* et *in vivo*. Cliniquement, les résultats ne sont pas homogènes mais un grand nombre de publications semble indiquer un effet bénéfique à court et long terme en comparaison avec d'autres agents anesthésiques, bien qu'aucun consensus n'ait encore été publié sur le sujet.

Les données issues d'études menées sur les chiens et les chats sont limitées, et doivent être en majorité extrapolées avec précaution à partir de résultats obtenus sur d'autres espèces.

MOTS CLÉS :

Anesthésique ; Isoflurane ; Sévoflurane ; Desflurane ; Halothane ; Ischémie ; Reperfusion ; Cardioprotection ; Neuroprotection

JURY :

Présidente : Pr Fanny PILOT-STORCK

Directeur de thèse : Dr Matthias KOHLHAUER

Examineur : Pr Renaud TISSIER

NEUROPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF HALOGENATED ANESTHETICS AND THEIR APPLICATIONS IN VETERINARY MEDICINE

AUTHOR: Clémence THIEBAUT

SUMMARY:

Ischemic-reperfusion injury is a major health issue because of their diversity, their medico-social impact and their severity. Halogenated anesthetics have been known for many years and have been studied for their organ-protective effects in the context of ischemia, particularly of the myocardium and the brain.

In total, this manuscript gathers 563 articles extracted from Google Scholar and PubMed databases mainly through the following keywords: "Halogens", "Isoflurane", "Sevoflurane", "Desflurane", "Halothane", "Ischemia", "Reperfusion", "Cardioprotection", "Neuroprotection". The date of publication was not a criterion for exclusion, but articles published before 2000 could have been left out in favor of more recent articles, particularly for the clinical aspects of the subject, as well as for the epidemiology of ischemic diseases. Reviews were used, but the majority of data were extracted from single articles.

The results are promising and encouraging. Halogenated anesthetics act by modulating the adverse effects induced by ischemia and reperfusion at the cellular level by decreasing reactive oxygen species production, inhibiting the mitochondrial permeability transition pore opening, stabilizing electrolyte and ionic balance, and via many other factors revolving around the main actor: the mitochondria. They are responsible for a decrease in cellular and tissue damage *in vitro* and *in vivo*. Clinically, the results are not homogeneous but a large number of publications seem to indicate a beneficial effect in the short and long term in comparison with other anesthetic agents, although no consensus has yet been published on the subject.

Data from studies conducted in dogs and cats are limited, and must be extrapolated carefully from results obtained in other species.

KEYWORDS:

Anesthetic ; Isoflurane ; Sevoflurane ; Desflurane ; Halothane ; Ischemia ; Reperfusion ;
Cardioprotection ; Neuroprotection

JURY:

Chairperson: Pr Fanny PILOT-STORCK

Thesis supervisor: Dr Matthias KOHLHAUER

Reviewer: Pr Renaud TISSIER