

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

NOV. - DEC. 96 N° 68

- CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772

Éléments de comparaison pharmacoéconomique des Agents Anesthésiques Halogénés

Ces deux dernières années, de nouveaux Agents Anesthésiques Inhalés (AAI) ont vu le jour. Présentés comme des innovations thérapeutiques, il apparaît nécessaire de les resituer dans l'arsenal thérapeutique afin de cerner les avantages et inconvénients de chacun. Par ailleurs, les nouveautés ont un coût non négligeable et s'il faut plus que jamais peser le rapport bénéfiques / risques, il convient également de considérer ces produits sous l'angle du rapport dépenses / résultats .

L'agent inhalé idéal devrait (3) :

- avoir une action suffisamment puissante au niveau du Système Nerveux Central pour être utilisé seul.
- ne pas présenter d'incompatibilité physico-chimique avec le matériel et la chaux sodée (en cas de circuit fermé).
- procurer une induction et un réveil rapides et agréables .

- avoir peu d'effets indésirables sur le foie, le rein, le coeur, les vaisseaux et la respiration.

- être utilisable dans certaines situations pathologiques ou physiologiques : urgence, hypovolémies, insuffisance rénale ou hépatique, femme enceinte, personne âgée, enfant (pas d'irritation des voies aériennes supérieures).

- posséder des propriétés analgésiques.

Coût des Agents Anesthésiques Inhalés

La décision d'inclure un nouveau produit dans le formulaire thérapeutique d'un hôpital est fondé sur le rapport coûts / avantages.

En ce qui concerne les AAI, le calcul de leur coût d'utilisation dépend du prix d'achat des flacons, de l'investissement en matériel et de la quantité utilisée (4, 5, 7).



Comité de Rédaction : M. LE DUFF, P. ZAMPARUTTI - Centre Régional d'Information du Médicament CIU RENNES
H. ALLAIN, C. BENETON - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES
Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : J.Y. JOMIER, S. FERRARI Pharmacie CH PAU ;
I. NICOLLE Pharmacie Hôtel-Dieu CIU RENNES.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. R. - PONTCHAILLOU
35033 RENNES CEDEX ☎ 02.99.28.42.51 ou 02.99.28.43.42 FAX 02.99.28.41.72

TABLEAU I - Comparaison des caractéristiques des Agents Anesthésiques Inhalés (1, 6).

CARACTERISTIQUES	Halothane (Fluothane®)	Enflurance (Ethrane®)	Isoflurane (Forène®)	Sevoflurane (Sevorane®)	Desflurane (Suprane®)
Propriétés physico-chimiques					
. Stabilité dans la chaux sodée	instable	stable	stable	instable	stable
. Evaporateur conventionnel	oui	oui	oui	oui	non
. Poids moléculaire (g)	197	184	184	200	168
. Masse volumique 20° C (g/ml)	1,87	1,5	1,5	1,52	1,47 (15°C)
. Température d'ébullition °C (à 760 mmHg)	50	56	48,5	58,6	23,5
. Pression de vapeur saturante : mmHg à 20°C	240	175	240	157	644
. Coefficient de partage ml AAI gazeux/ml milieu à 37°C					
- dans l'eau	0,8	0,8	0,6	0,37	0,23
- dans le sang	2,4	1,8	1,4	0,69	0,46
- dans l'huile	224	97	91	47	19
Concentration Alvéolaire Minimale (CAM) (% dans l'O₂ chez l'adulte)	0,7	1,6	1,2	2,1	6,5
Effets cardiovasculaires					
. Dépression de la contractilité cardiaque	+++	++	+	+	+
. Sensibilise l'action des catécholamines avec ↑ des troubles du rythme	+++	+	-/+	-/+	-/+
. Tachycardies à l'induction ou lors ↑ des doses	-	-/+	+	-	++
. ↓ de la PA concentration dépendante	++	++	-	-	+
Effets sur la respiration ou sur le SNC					
. Dépression respiratoire	+	++	+	+++	+
. Acreté provoquant une irritation des voies aériennes	-	+	++	-	++
. Stimulant du SNC avec ↑ du risque de convulsions	-	+	-	-	-
Autres effets					
. Risques d'hépatites	+++	-/+	-/+	-	-
. ↑ cc d'ions fluor (sans cas de néphrotoxicité)	NR	+	+	+	NR
Posologies indicatives (adulte)					
. Induction (%)	2-4	Non adapté	Non adapté	jusqu'à 5	4-11
. Entretien (%)	0,5-2	0,5-3	1-2,5	0,5-3	2-6
Eléments de calcul des coûts					
. Contenance des flacons (ml)	250	250	100	250	240
. Volume de gaz par flacon (litre) (à 20 °C)*	57	49	19,5	45,6	49,5 (15 °C)
. Temps d'anesthésie procuré par 1 flacon** (en heures aux cc d'entretien moyennes préconisées pour un débit de 1 à 2 litres de gaz par minute)	38 à 76	23 à 46	9 à 18	22 à 44	10 à 20
. Prix CHU Rennes FF/flacon	129	286	142	980	505
. Coût du produit/heure d'anesthésie CHU Rennes FF	2 à 4	6 à 12	8 à 16-	23 à 46	25 à 50

↑ augmentation ; ↓ diminution ; NR : Non Rapporté ; cc : concentration

- effet négligeable ; + effet faible

T = Température (°C)

SNC : Système Nerveux Central ; PA : Pression Artérielle

++ effet modéré ; +++ effet significatif

$$* \text{ Volume de gaz disponible par flacon} = \frac{\text{Contenance (ml)} \times \text{Masse Volumique (g/ml)}}{\text{Poids Moléculaire (g)}} \times \frac{(273 + T)}{273} \times 22,4 \text{ (l)}$$

** Expl : 1 flacon de Suprane® fournit $\frac{49,5 \text{ l}}{4 \% \times 2 \text{ l/min}} = 10,3$ heures d'anesthésie à un débit de 2l/min à 4% de desflurane

La quantité d'AAI utilisée lors d'une anesthésie dépend de plusieurs facteurs :

- . le type de chirurgie et la durée de l'anesthésie.
- . le type de gaz vecteur et son débit.
- . l'utilisation en circuit ouvert ou fermé. Le circuit fermé devrait être privilégié pour des raisons d'économie, de moindre pollution, de réchauffement et d'hydratation des patients.
- . les habitudes de l'anesthésiste.
- . les caractéristiques pharmacocinétiques de chaque produit.

Dans ces dernières, il faut tenir compte du volume de vapeur obtenu par ml de liquide et de la concentration utilisée (qui dépend de la puissance de l'anesthésique). Ceci détermine quel pourcentage doit être utilisé pour obtenir un niveau d'anesthésie suffisant.

Ce pourcentage est influencé par la CAM et la distribution du produit dans l'organisme. En effet, lorsqu'un anesthésique halogéné est inhalé, il est transporté dans les divers compartiments de l'organisme où il est capté par les tissus ou liquides. S'il est capté en périphérie, il est moins disponible au niveau du SNC pour provoquer l'effet anesthésique recherché. La quantité captée est fonction du coefficient de partage : sang/gaz, ou tissus/gaz des différents produits mais aussi de la ventilation et du débit cardiaque. Plus le coefficient de partage est élevé, plus l'anesthésique est soluble (6).

En conclusion, si le coût de revient des AAI peut se calculer par modélisation pharmacocinétique, cela est complexe et relativement approximatif. Les calculs utilisés dans le Tableau I sont purement indicatifs pour des raisons de simplification. Il serait utile de mettre en place des études cliniques qui comparent les quantités d'anesthésiques utilisées dans des conditions identiques.

Concentration Alvéolaire Minimale = CAM (ou MAC = Minimal Alveolar Concentration) (2).

La CAM définit l'effet anesthésique. C'est la concentration alvéolaire minimale d'un anesthésique sous forme de gaz ou de vapeur, mesurée à pression atmosphérique normale qui supprime les réflexes motrices chez 50 % des individus subissant un stimulus douloureux. La CAM standard correspond à la concentration de fin d'expiration mesurée à l'équilibre chez des individus du groupe d'âge 30-55 ans inhalant l'agent anesthésique mélangé à l'O₂. Plus la CAM est basse, plus l'agent anesthésique inhalé est puissant. La CAM est diminuée par l'hypoxémie, l'hypotension artérielle, l'anémie, l'hypothermie, la grossesse, la prémédication, l'administration simultanée d'opiacés ou d'autres anesthésiques intraveineux ou gazeux (N₂O) ou encore d'agents interférant avec la libération centrale de neurotransmetteurs (clonidine, lithium, réserpine, alphas-méthyl-dopa). Elle est augmentée par l'hyperthermie ou l'alcoolisme chronique.

Expl.: La CAM de l'halothane utilisé seul est de 0,7 %. En présence d'un mélange N₂O/O₂ en parties égales sa CAM devient égale à 0,4 %.

Nathalie CELOTTO Pharmacien CH PAU
avec la collaboration du Docteur O. WURMSER,
Anesthésiste CH PAU.

REFERENCES :

- 1 - ANON. *Drugs and Therapy Perspectives* ; 1996 ; 7 (11) : 1-5.
- 2 - BEAUPIN C. et al. *Dossier CNIMH* 1987 ; 8 (3) : 91-121.
- 3 - BOUDEVILLE P., MALLEDANT Y. et TREBAUL L. *Les gaz et anesthésiques volatiles*. Ed. Arnette, 1994.
- 4 - DERIAZ H. et al. *Ann Fr Anesth Réanim* 1995 ; 14 (3) : Suppl R118.
- 5 - EGER E. *Anaesthésia* 1995 ; 50 (suppl) : 45-8.
- 6 - STEIB A. et OTTENI A. *Pharmacodynamie de anesthésiques par inhalation*. *Pharmacologie en Anesthésiologie*. Ed. Pradel, 1994 : 53-70.
- 7 - WEISKOPF et al. *Anesthesiology* 1993 ; 79 (6) : 1413-1418.

Immunothérapie : 1 - Interactions Vaccins / Vaccins

Les associations vaccinales ont pour but de simplifier le calendrier vaccinal. Elles peuvent être *simultanées*, les injections se faisant en deux sites différents, ou *combinées*, le mélange extemporané ou prêt à l'emploi étant injecté en un seul point.

Des limitations immunologiques à ces associations existent, en particulier pour les vaccins viraux vivants. Un phénomène de compétition épitopique peut en effet apparaître entre les différents antigènes. L'interaction peut se manifester vis-à-vis du complexe majeur d'histocompatibilité ou d'autres protéines porteuses de sites spécifiques. Une induction des cellules T suppressives peut également survenir (5).

L'adaptation des titres antigéniques de différents vaccins a permis la préparation de mélanges prêts à l'emploi dont l'efficacité et l'innocuité sont cliniquement reconnues (1,4).

Les combinaisons pédiatriques sont nombreuses. On parle déjà d'un projet de vaccin hexavalent associant les composants du vaccin pentavalent actuel (DTCP Hib) aux antigènes HBs (Hépatite B)(6).

Généralement, les vaccins inactivés peuvent être administrés simultanément, qu'ils soient de nature bactérienne ou virale (1). Par contre, il est recommandé d'espacer deux vaccins viraux vivants d'au moins 3 semaines. Si ce délai n'est pas possible, l'administration en deux sites opposés peut se faire le même jour ou de façon plus rapprochée, mais la protection vaccinale sera plus tardive. Un contrôle de la séroconversion est préconisé.

Laurence AUGEREAU - Interne en Pharmacie avec la Collaboration du Pr Bernard GENETET
Laboratoire d'Immunologie Cellulaire CHU Rennes

REFERENCES :

1. AJJAN N. Lettre de L'Infectiologue 1987 ; II (15) : 467-473.
2. ANON. Drug Ther Perspect 1997 ; 8 (2) : 14-16.
3. DOROSZ. Guide Pratique de médicaments. Maloine 1996.
4. GRABENSTEIN J. Drug Intell Clin Pharm 1990 ; 241: 67-81.
5. PLOTKIN S.A. Pediatr Infect Dis J 1996 ; 15 : 103-5.
6. SALIOU P. Revue du Praticien 1995 ; 45 : 1504.

Tableau I - Associations vaccinales (1, 2, 3, 4)

Exemples d'associations combinées reconnues		
Rougeole + Rubéole + Oreillons		
D + T + Coq + P + Haemophilus b (Hib)		
Tétanos + Grippe		
Exemples d'associations simultanées reconnues		
D T + Polio buccal + Rubéole		
D T P + Rubéole		
D T Coq + Hépatite B		
D T Coq + Polio buccal + BCG		
D T Coq + Polio buccal + Rougeole + Fièvre jaune		
D T Coq P + Méningocoque A&C		
T + Polio + Méningocoque A&C + Typhoïde		
Rougeole + Méningocoque A&C		
Pneumocoque + Grippe		
Pneumocoque + Tétanos		
Exemples d'associations déconseillées		
Vaccin viral	Vaccin viral	Espacer de 3 semaines
Choléra	Fièvre jaune*	Administrer à 21 j d'intervalle ou le même jour en des sites différents. Injecter en premier le vaccin anti-malarial.
Choléra	Polio buccal	Espacer de 1 mois si possible
Choléra	Rougeole	
Choléra	Oreillons	
Fièvre jaune	Hépatite B	Espacer de 1 mois si possible
Fièvre jaune	Hépatite A	Espacer de 15 jours
Fièvre jaune	Rage	
Typhoïde	Hépatite A	Absence de donnée
Typhoïde	Rougeole	
Rougeole	Méningocoque A&C*	Espacer de 1 mois si possible
BCG	Autres vaccins <i>sauf exceptions</i>	Administrer le BCG 7 J avant ou 10 J après les vaccins inactivés, ou à 21 J d'intervalle d'un vaccin vivant.

D = Diphtérie T = Tétanos Coq = Coqueluche
P = Polio inactivé Hib = *Haemophilus influenzae* b
J = Jour * interaction majeure

A suivre dans les prochains numéros :

- 2 - Interactions : Vaccins/Immunoglobulines
- 3 - Interactions : Vaccins/Médicaments
- 4 - Interactions : Immunoglobulines/Médicaments
- 5 - Précautions liées à des terrains particuliers
- 6 - Perturbations des tests d'immunodiagnostic.