

Pharmacologie des anesthésiques

I. Pharmacologie de l'Anesthésie Générale :

L'anesthésie générale, ou AG, est un acte médical dont l'objectif principal est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse, obtenue à l'aide de médicaments (drogues anesthésiques) administrés par voie intraveineuse et/ou inhalée, et associant agents hypnotiques, agents morphiniques (analgésiques puissants) et myorelaxants ou curares, cette anesthésie permet la réalisation sans mémorisation et sans douleur des interventions chirurgicales et de certains examens invasifs.

A. Agents hypnotiques:

Les hypnotiques sont des agents utilisés en anesthésie pour induire ou entretenir le sommeil ou narcose.

a. Agents hypnotiques intraveineux :

Les agents anesthésiques intraveineux sont employés pour l'induction de l'anesthésie, certains agents IV peuvent être utilisés pour l'entretien de l'anesthésie.

1. Le Thiopental :

C'est un barbiturique soufré à très court délai d'action et durée d'action courte
Puissant anesthésique, utilisé pour provoquer l'hypnose à l'induction de l'anesthésie générale
Caractérisé par une forte liaison protéique (85% à l'albumine)
Très forte liposolubilité avec une demi-vie de distribution très courte,
L'élimination est beaucoup plus lente (12 h), avec un métabolisme hépatique en métabolites inactifs.

- **Mode d'action**

Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets du thiopental, comme une activation des récepteurs alpha-aminobutyrique de type A du système nerveux central, une diminution de la fréquence d'ouverture des canaux chlores, une inhibition des canaux calciques voltage-dépendants ou une diminution de la libération des acides aminés excitateurs

- **Action sur le Système nerveux :**

Action hypnotique, anticonvulsivante et déprime l'activité EEG, la PIC et la consommation en O₂

- **Action sur le système respiratoire :** Dépression respiratoire dose dépendante

- **Action sur le système cardiovasculaire :**

Dépend de la dose et de la vitesse d'injection ; hypotension artérielle, baisse de débit cardiaque par effet inotrope négatif, tachycardie réflexe

- **Accidents et incidents :**

Allergie grave par histaminolibération
Crise porphyrique aigue chez les sujets prédisposés
Nécrose cutanée et ischémie

- **Contre-indications**

Porphyrie aiguë intermittente, anesthésie ambulatoire, état de mal asthmatique, allergie aux barbituriques, obstruction respiratoire, défaillance cardiocirculatoire.

2. Propofol :

Dérivé phénolique, non soluble dans l'eau, Utilisé pour l'induction et pour l'entretien d'une anesthésie, présenté sous forme de solution dans une émulsion lipidique

Ses principales caractéristiques pharmacologiques sont la rapidité et la courte durée d'action, l'absence d'effet analgésique et un réveil rapide.

Fortement lié aux protéines plasmatiques, avec demi-vie de 4 minutes,

Le propofol est rapidement métabolisé par le foie (cytochrome P450) et excrété par les reins.

- **Mode d'action**

Le mode d'action du propofol reste encore indéterminé. Le propofol agit de façon non spécifique sur les membranes phospholipidiques, en modifiant la fonction de différents canaux ioniques et peut-être en potentialisant le contrôle inhibiteur des neurones dopaminergiques.

Il potentialise l'action de l'acide gamma-aminobutyrique sur les récepteurs GABA-A.

- **Action sur le SNC.**

Action hypnotique rapide

- **Action sur le système respiratoire.**

Dépression respiratoire dose dépendante avec apnée

Dépression des réflexes laryngés et trachéobronchiques

- **Action sur le système cardio-vasculaire.**

Hypotension artérielle dose dépendante avec baisse du débit cardiaque

- **Accidents – incidents**

Allergie exceptionnelle

Douleur à l'injection

- **Contre-indications**

L'absence de matériel de réanimation, l'hypersensibilité au propofol, l'allergie à l'huile de soja ou aux phosphatidides de l'oeuf sont des contre-indications formelles du propofol.

3. Etomidate :

Dérivé imidazole-carboxylé présenté en solutions ioniques sous forme de chlorhydrate à pH basique,

Utilisé à l'induction de l'anesthésie il a une demi-vie de distribution et d'élimination très courtes.

Il est métabolisé en métabolites inactifs par le foie.

- **Mode d'action**

L'étomidate potentialise les effets inhibiteurs de l'acide gammaaminobutyrique en augmentant son affinité pour le récepteur GABA-A du système nerveux central.

Il augmente ainsi la perméabilité du canal chlore, provoque une hyperpolarisation membranaire et diminue l'excitabilité du SNC.

- **Action sur le système respiratoire.**

Faible dépression dose-dépendante, majorée par la prémédication.

- **Action sur le système cardio-vasculaire.**

Stabilité de la PA, FC et du débit cardiaque.

- **Autres actions.** Diminution du débit sanguin cérébral et de la PIC (pression intracrânienne). Diminution de la pression intra-oculaire.

- **Accidents - incidents**

Allergie exceptionnelle

Douleur au site d'injection

Myoclonies à l'induction

Insuffisance surrénale en cas de perfusion prolongée.

- **Contre-indications :**

Insuffisance surrénalienne et l'épilepsie sont des contre-indications formelles de l'étomidate.

4. **Kétamine :**

Utilisée à l'induction de l'anesthésie générale.

Demi-vie de distribution 10-15 mn après administration intra-veineuse ; sa demi-vie d'élimination est de 3 heures environ.

Son métabolisme est hépatique.

La perte de conscience après injection IV (1mg/kg) est obtenue en 1 mn environ et dure 15 à 20 mn.

- **Mode d'action**

La kétamine induit une anesthésie dissociative dose-dépendante due à une dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre le thalamus et le système limbique ; elle déprime la conduction axonale et l'excitabilité cellulaire, et réduit l'activité excitatrice des récepteurs (site de reconnaissance de la phencyclidine) du N-méthyl-D-aspartate (effet hypnotique); l'inhibition de l'action du glutamate (acide aminé neuro-exciteur le plus répandu dans le cerveau) expliquerait ses effets protecteurs sur l'ischémie cérébrale. Elle stimule certains récepteurs morphiniques (μ et σ) (effet analgésique), interagit avec les récepteurs sérotoninergiques et cholinergiques du système nerveux central et inhibe le recaptage de la noradrénaline au niveau synaptique (effet inotrope positif).

- **Action sur le SNC.**

Anesthésie dissociative dose-dépendante: état cataleptique avec analgésie de surface et sommeil superficiel ; les yeux restent ouverts avec dilatation pupillaire et parfois nystagmus; réflexes pharyngés, laryngés et de déglutition conservés; tonus musculaire conservé; amnésie postanesthésique.

Au réveil; rêves, hallucinations, effets psychodysléptiques.

- **Action sur le système cardio-vasculaire.**

Stimulation sympathique avec augmentation de la PA, de la FC, du débit cardiaque.

- **Action sur le système respiratoire.**

Peu dépresseur respiratoire: apnée courte possible à l'induction ; bradypnée avec augmentation du volume courant ; diminution de la compliance thoracique (hypertonie musculaire) ; bronchodilatateur.

Autres actions. Augmentation des sécrétions salivaires, risque de laryngospasme, surtout

chez l'enfant; PIC, débit sanguin cérébral et consommation cérébrale en O₂ sont augmentés, hyperglycémie.

- **Accidents et incidents :**

Allergie exceptionnelle
Hypersécrétion salivaire, laryngospasme
Hallucinations au réveil

- **Contre-indications :**

Hypersensibilité à la kétamine, la porphyrie, l'hypertension artérielle sévère, l'hypertension intracrânienne, le coronarien sévère non équilibré, l'infarctus de moins de 6 mois, l'éclampsie et les états pré-éclamptiques, la thyrotoxicose, les maladies psychiatriques.

5. **Benzodiazépines :**

Le Midazolam est la benzodiazépine la plus utilisée en anesthésie, seul pour la sédation ou en association à d'autres anesthésiques généraux.

Caractérisé par une action rapide (délai d'action 2 mn) et une durée d'action de 10 à 20 mn.

- **Mode d'action**

Les benzodiazépines sont des agonistes sélectifs de deux types de récepteurs centraux spécifiques : type I au niveau du cervelet et type II au niveau du cortex cérébral, de la moelle épinière et de l'hippocampe.

L'anxiolyse serait rattachée aux récepteurs de type I ; les benzodiazépines potentialisent les effets du GABA (acide gammaaminobutyrique) au niveau d'un canal chlore qui, activé, hyperpolarise la cellule nerveuse et inhibe donc la transmission.

- **Actions sur le SNC.**

Actions successives dose-dépendantes : anxiolyse, amnésie, sédation, perte de conscience, et anticonvulsivante

- **Actions sur le système respiratoire.**

Dépression respiratoire centrale dose-dépendante

- **Actions sur le système cardio-vasculaire.**

Pas d'action sur l'inotropisme, diminution modérée des résistances vasculaires

En cas d'hypovolémie, hypotension artérielle.

- **Autres actions.** Action myorelaxante, diminution de la pression intraoculaire

- **Accidents - incidents**

Somnolence résiduelle: patient âgé ou administration prolongée.

Risque de dépendance et d'accoutumance

Réactions paradoxales: agitation, anxiété.

- **Contre-indications**

Myasthénie, antécédents d'intolérance ou d'hypersensibilité aux benzodiazépines (exceptionnels), insuffisance respiratoire grave.

B. Agents anesthésiques par inhalation :

Les agents anesthésiques par inhalation (AAI) regroupent le protoxyde d'azote, le xénon et les anesthésiques halogénés, appelés ainsi en raison de la présence dans leur molécule d'un élément halogène, en général du fluor, sont des substances utilisées pour provoquer une anesthésie générale.

A côté du protoxyde d'azote N₂O, le plus ancien, toujours largement utilisé en raison de sa grande maniabilité et de ses faibles effets secondaires, sont apparus des anesthésiques halogénés, de plus en plus puissants, de moins en moins toxiques.

Les AAI ont pour avantage leur maniabilité, la rapidité de l'induction et du réveil, ainsi que leur faible toxicité.

La réversibilité rapide de leur action et l'absence d'accumulation apportent une grande sécurité à la période du réveil anesthésique.

La puissance des AAI est proportionnelle à leur liposolubilité. Elle est couramment exprimée sous forme de concentration alvéolaire moyenne ou CAM (MAC en anglais) concentration alvéolaire pour laquelle 50 P. 100 des patients ne bougent pas en réponse à l'incision chirurgicale. Les AAI très liposolubles ont une CAM basse et sont "puissants", les moins liposolubles ont une CAM élevée.

AAI	CAM en vol % dans O ₂ pur
N ₂ O	104
Halothane	0,76
Enflurane	1,6
Isoflurane	1,15
Sévoflurane	2,05
Desflurane	7,25

- **Mode d'action :**

Les anesthésiques inhalés exercent leur action via le récepteur GABAA, les canaux potassiques 2P et bien sûr le récepteur NMDA, au niveau cérébral cortico-thalamique et au niveau médullaire.

- **Propriétés pharmacologiques des AAI :**

1. **Protoxyde d'azote (N₂O) :**

Administré par voie respiratoire, en mélange avec de l'oxygène, il est aussi éliminé par voie respiratoire, sans biotransformation.

Il a un effet hypnotique faible mais potentialise les autres agents. Il a aussi un effet analgésique. Il a des effets dépresseurs discrets sur le débit cardiaque et très faibles sur la respiration.

Il entraîne une expansion des gaz contenus dans les cavités closes.

A l'arrêt de l'administration, il entraîne une hypoxie dite de « diffusion » si le patient respire l'air ambiant.

2. **Anesthésiques Halogénés :**

A l'état liquide au départ, ils sont évaporés dans un vaporisateur spécifique, entraînés par un gaz vecteur. Il s'agit de produits fluorés dont les premiers (halothane, enflurane) étaient assez fortement métabolisés et susceptibles d'entraîner des complications hépatiques ou rénales. Les plus récents (isoflurane, desflurane, sévoflurane) n'ont pas cet inconvénient. Ils sont dépresseurs myocardiques et dépresseurs respiratoires malgré un effet bronchodilatateur.

Ils diminuent le tonus musculaire ce qui peut améliorer les conditions chirurgicales. La concentration nécessaire au maintien de l'anesthésie dépend de l'anesthésique volatil utilisé et des agents anesthésiques associés.

- **Effets indésirables des AAI :**

Hyperthermie maligne peranesthésique chez les sujets prédisposés
Hépatites : concerne les agents les plus anciens (Halothane), les agents plus récents sévoflurane et desflurane sont beaucoup moins toxiques
Hypertension intracrânienne
Troubles du rythme cardiaques surtout avec l'halothane
Atonie utérine
Nausées et vomissements postopératoires

B. MORPHINIQUES

Ce sont des antalgiques puissants utilisés lors d'une anesthésie générale, ou en postopératoire. Caractérisés par un délai et une durée d'action courts, une puissance d'action supérieure, moins d'effets secondaires et offrant ainsi la possibilité d'une adaptation plus facile et plus rapide.

- **CLASSIFICATION**

1. **Les agonistes purs**

Les principaux morphiniques employés en peropératoire (fentanyl, sufentanil et alfentanil, remifentanil)

Il sont principalement utilisés pour assurer l'analgésie peropératoire.

2. **Les agonistes antagonistes :**

La nalbuphine, la buprénorphine sont employés essentiellement pour soulager les douleurs postopératoires

- **MODE D'ACTION**

Les morphiniques exercent leur action en se fixant de façon réversible sur des récepteurs spécifiques, saturables. Actuellement trois types de récepteurs sont bien connus : μ , δ qui module μ , et κ .

Ces récepteurs sont localisés principalement dans le système nerveux central, en particulier au niveau de la corne dorsale de la moelle. (sensibilité μ)

- **Analgésie, amnésie, anesthésie.**

Action antalgique par une élévation du seuil de perception de la douleur, une dénaturation du message douloureux, une dépression des réactions corticales et sous-corticales.

- **Effets cardio-vasculaires.**

Ils permettent de minimiser les réponses hémodynamiques aux stimuli douloureux,

Faible dépression myocardique, pas d'effet sur les vaisseaux coronaires.

- **Effets respiratoires.**

Dépression respiratoire dose-dépendante.

Action antitussive

Dépression des voies aériennes supérieures et sur le réflexe trachéal

- **Effets neurologiques.**

Les morphiniques induisent des modifications de l'EEG dose-dépendantes

Les morphiniques diminuent la pression intracrânienne.

Les morphiniques peuvent augmenter le tonus musculaire et provoquer une rigidité thoracique sévère.

Les morphiniques entraînent un myosis

- **Autres**

Thermorégulation et frissons.

Prurit.

Vidange gastrique retardée

Rétention urinaire.

Relâchement des fibres lisses utérines.

C. CURARES (Myorelaxants)

Les myorelaxants ou curares sont utilisés au cours de l'anesthésie générale dans deux circonstances : pour faciliter l'intubation trachéale en relâchant les muscles de la mâchoire, du pharynx et du larynx et pour faciliter l'acte chirurgical en relâchant les muscles de la région concernée (muscles abdominaux, muscles du thorax).

Cette paralysie musculaire s'accompagne simultanément d'une paralysie réversible des muscles respiratoires, ce qui impose une ventilation artificielle pendant la durée du bloc neuro-musculaire.

Ils ont la propriété de bloquer la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice en empêchant la fixation de l'acétylcholine sur le récepteur nicotinique postsynaptique

- **Classification**

Les myorelaxants dépolarisants dont le seul représentant est la succinylcholine

Elle se fixe sur le récepteur à l'acétylcholine et dépolarise la plaque motrice, provoquant des fasciculations.

Les myorelaxants non dépolarisants qui empêchent l'accès de l'acétylcholine au récepteur cholinergique sans provoquer de dépolarisation

Deux familles pharmacologiques composent cette classe, les stéroïdes (pancuronium, vécuronium, rocuronium) et les benzyloisoquinoléïnes (atracurium, cisatracurium et mivacurium)

1. Succinylcholine

Sa particularité tient dans son délai et sa durée d'action très courts.

- **Métabolisme**

Le métabolisme par les pseudo-cholinestérases plasmatiques

- **Effets secondaires**

Douleurs musculaires postopératoires, liées aux fasciculations
Allergie (choc anaphylactique)
Effets cardio-vasculaires
Bradycardies et de troubles du rythme.
Hyperkaliémie
Augmentation de la pression intra-oculaire et intracrânienne

PIO, P22

2. Curares non dépolarisants

Leur action se traduit par une absence de fasciculations, un délai d'action et une durée d'action plus prolongés, variables selon l'agent utilisé.

• Métabolisme

Leur métabolisme répond à des mécanismes différents selon la molécule considérée : élimination rénale (pancuronium), métabolisme hépatique (vécuronium), dégradation plasmatique par la voie d'Hoffman (atracurium).

• Effets secondaires

Toutes ont comme inconvénient d'entraîner, à des degrés variables des phénomènes anaphylactiques rares mais souvent graves et parfois des effets cardiovasculaires (chute de tension artérielle, tachycardie)

II. Pharmacologie de l'anesthésie locorégionale

L'anesthésie locale est définie par la perte de sensibilité au niveau du lieu d'administration
L'anesthésie locorégionale consiste à appliquer au contact des fibres nerveuses des agents les anesthésiques locaux (AL) qui bloquent la conduction de l'influx nerveux de façon réversible et temporaire.

L'anesthésie locale ou régionale peut être utilisée en vue d'un acte chirurgical, pour soulager des douleurs aiguës ou chroniques, ou encore dans un but thérapeutique ou diagnostique

Différentes techniques d'anesthésie sont obtenues selon le site d'administration :

Terminaisons nerveuses : anesthésie locale de contact des muqueuses, de la peau, anesthésie par infiltration ;

Troncs nerveux : blocs nerveux périphériques plexiques et tronculaires.

Racines nerveuses : anesthésie péridurale, caudale et rachianesthésie.

1. Pharmacologie des anesthésiques locaux

Les AL inhibent la conduction nerveuse de manière réversible sans altération du nerf

Tous les types de fibres: sensibles, motrices, végétatives

Ils ont propriété de pouvoir procurer une anesthésie ou analgésie d'excellente qualité sans effets sur la conscience et sur la respiration du patient.

Ils agissent en inhibant de manière transitoire la conduction nerveuse au niveau des fibres nerveuses du système nerveux central ou périphérique.

2. Propriétés physicochimiques et classification

La structure moléculaire des anesthésiques locaux comprend 3 groupes chimiques qui sont :

Une structure aromatique non saturée

Un dérivé aminé tertiaire de l'alcool éthylique ou de l'acide acétique

Une chaîne intermédiaire comportant une liaison amide (-CONH-) ou ester (-COO-).

C'est en fonction de la nature de cette chaîne intermédiaire que les anesthésiques locaux sont divisés en deux classes :

Les amino-esters : chloroprocaine, cocaïne, procaine, tétracaine

Les amino-amides : lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, étidocaïne, bupivacaïne, ropivacaïne.

Les AL sont aussi classés selon la rapidité d'action et la durée de celle-ci :

Effet rapide : lidocaïne, chloroprocaine.

Effet lent : mépivacaïne, et surtout bupivacaïne, ropivacaïne.

Durée d'action courte (30-60 minutes), lidocaïne ou intermédiaire, mépivacaïne.

Durée d'action prolongée (90 à 300 minutes): bupivacaïne, ropivacaïne.

3. Mode d'action

Les AL entraînent un blocage réversible de la conduction nerveuse en interrompant la progression du potentiel d'action le long de la fibre nerveuse, myélinisée, ou non.

Ils se fixent sur les canaux sodiques à la face interne de la membrane et entraînent des modifications conformationnelles de la matrice lipoprotéique, diminuant le diamètre du pore sodé et sa perméabilité à l'ion sodium.

Les AL ne modifient pas la valeur du potentiel de repos mais freinent le courant entrant de Na par obstruction du canal sodium.

Les AL diminuent ainsi l'amplitude du potentiel d'action, la vitesse de dépolarisation et augmentent la période réfractaire.

4. Métabolisme

Esters : hydrolyse plasmatique par les pseudo-cholinestérases.

Amides : métabolisme hépatique par le cytochrome p450. la clairance de la lidocaïne est débit hépatique dépendante alors que celle de la bupivacaïne dépend de la fraction libre et de la fonction hépatique.

5. Accidents toxiques et effets secondaires

La toxicité systémique des anesthésiques locaux (AL) est une des principale cause d'accident grave lié à l'Anesthésie. Les accidents toxiques des anesthésiques locaux sont dus à une résorption massive ou à leur administration accidentelle dans la circulation.

- **Signes neurologiques** :

Paresthésies, vertiges, acouphènes, goût métallique, somnolence, agitation, convulsion et coma.

- **Signes cardiaques** :

Bradycardies, blocs auriculo-ventriculaires, élargissements des complexes QRS, tachycardies supra-ventriculaires ou ventriculaires, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiocirculatoire