

U C 3 - Faculté de médecine de Constantine
Cours de pharmacologie spéciale – 3^{ème} année médecine
Anesthésiques généraux et locaux **Dr BOUAOUA**

Anesthésiques généraux

Anesthésie générale : L'anesthésie est une inhibition réversible des fonctions du système nerveux, se caractérise par une perte de sensations et de conscience

Elle inclue : L'analgésie, amnésie et perte de conscience, Inhibition des reflex et relâchement des muscles

Stades de l'anesthésie

Stade I : Installation progressive d'une amnésie et d'une analgésie

Stade II : agitation, perte de conscience

Stade III : anesthésie chirurgicale (relâchement musculaire, dépression respiratoire)

Stade IV : toxique (paralyse respiratoire)

Phases et effets : On a 3 phases :

1- prémédication : anxiolyse

2- induction de l'anesthésie : sédation, analgésie

3- maintien de l'anesthésie : par les anesthésiques inhalés

Médicaments utilisés en prémédication

Benzodiazépines : midazolam, diazépam, lorazépam

Neuroleptiques : dropéridol, chlorpromazine

Analgésiques : fentanyl

Antihistaminiques : hydroxysine

Anticholinergique : atropine, scopolamine

Curares : myorelaxation, facilite l'intubation : Atracurium , pancuronium ...

Benzodiazépines (midazolam)

Renforce la transmission inhibitrice par augmentation de la fréquence et la durée d'ouverture du canal chlore couplé au récepteur, L'effet est dose dépendant

Anxiolyse < relaxation <anticonvulsivant

Entraîne une baisse de la commande centrale. Bloque la réponse motrice à un stimulus nociceptif

Délai : quelques min après injection unique, la durée est > à 90

INDUCTION : anesthésiques généraux (injectable)

BARBITURIQUES : action rapide : Thiopental : PENTOTHAL®

LES NON BARBITURIQUES : action rapide

Etomidate : HYPNOMIDATE®, Ketamine : KETALAR®, Propofol : DIPRIVAN®

LES MORPHINIQUES : action plus lente

Fentanyl : FENTANYL®, Alfentanil : RAPIFEN®, Sufentanil : SUFENTA®, Rémifentanil : ULTIVA®

Effets :

Thiopental : action rapide 30s, très liposoluble, redistribué ; provoque une dépression respiratoire, cardiaque et une hypotension

Etomidate: Puissant hypnotique (dose dépendant), La durée du sommeil peut être entretenue par des injections répétées 2 mg/ml. Action rapide utilisé dans l'anesthésie courte, dénué de propriétés analgésiques.

Effets indésirables : contractures violentes, dépression du cortex surrénalien. Pas d'histamino-libération, dépression cardiovasculaire et respiratoire minime, particulièrement adapté pour l'induction à séquence rapide et déconseiller en choc septique

Contre-indication : enfant

Kétamine : KETALAR® : antagoniste des récepteurs NMDA, déprime l'activité du cortex et le thalamus, agit comme un analgésique. Moins d'effet hypotenseur. Bronchodilatateur (asthmatiques)

Contre-Indication : cardiopathies

Effets indésirables : hallucinations, cauchemars au réveil, tachycardie, hypertension, dépression respiratoire modérée

U C 3 - Faculté de médecine de Constantine
Cours de pharmacologie spéciale – 3^{ème} année médecine
Anesthésiques généraux et locaux **Dr BOUAOUA**

Diazépam, midazolam, flunitrazépam : anxiolytiques, myorelaxante, anti convulsivantes

Propofol: DRIPIVAN® : activateur de récepteur GABA a, inhibiteur de récepteur NMDA, de durée brève,

Avantages : qualité du réveil, récupération rapide, sédation stable, analgésie. Agent d'induction et d'entretien des actes de courte durée (élimination rapide). Utilisé en ambulatoire et anesthésie locale

Contre-indication : allaitement, enfant <3ans

Effets indésirables : convulsions, apnée transitoire, stimulation cardiovasculaire

Adjuvants : Pour diminuer les doses des anesthésiques et minimiser les risques, contre indiqués chez les vieillards et IR

Kétamine

Gamma hydroxybutyrate de sodium : accroit l'action de l'anesthésie en neurochirurgie, durée d'action 1h30, hypokaliémiant, présente plusieurs contres indication

Curares (IV)

Action rapide et brève

Contre-Indication : Hyperthermie

Effets indésirables : choc anaphylactique, hyperkaliémie, élévation pression intra oculaire, troubles rythme cardiaque, hyperthermie maligne

Mivacurium: MIVACRON®, Pancuronium: PAVULON® Tacrium: ATRACURIUM®

Rocuronium: ESMERON® Cisatracurium: NIMBEX® Vecuronium: NORCURON®

Maintien de l'anesthésie

Se fait par les anesthésiques par **inhalation** :

Protoxyde d'azote

Anesthésiques halogénés :

Halothane, Enflurane, Isoflurane, Desflurane

Mécanisme d'action :

Perturbation de la membrane : diminution du flux de sodium et augmentation du flux de k

Perturbation des phénomènes d'oxydo-réduction (déphosphorylation oxydative)

Pharmacocinétiques

Pénètre dans les poumons puis le sang puis le cerveau

La profondeur de l'anesthésie dépend de la concentration et la vitesse du transfert (Solubilité de l'anesthésique, débit de ventilation pulmonaire, le flux sanguin pulmonaire, la concentration alvéolaire minimale CAM (la puissance d'un anesthésique) permet une adaptation de la dose de l'anesthésique)

Protoxyde d'azote

Peu lipophile, peu soluble, l'élimination s'effectue très rapidement lorsque le patient est de nouveau ventilé avec de l'air pur à cause de la faible capture dans les tissus, il est nécessaire d'avoir 20 % d'oxygène en volume dans le mélange pour avoir une bonne action anesthésique qui sera utilisée en combinaison avec d'autres anesthésiques

Protoxyde d'azote

Faiblement narcotique. Utilisé en mélange avec O2. Action immédiate. Réveil immédiat

Support d'autres agents halogénés, utilisé en association avec d'autres anesthésiques, peu d'effet sur le système cardiovasculaire et respiratoire,

Halothane : Fluothane®

Anesthésique puissant, soluble. Hépatotoxique., dépression cardiovasculaire, hypotension,

La répartition dans l'organisme est importante, si bien que l'élimination a lieu nettement plus lentement.

Enflurane: Ethrane®

Bonne tolérance hépatique, néphrotique. Augmentation du cortisol, hyperglycémiant, hypokaliémiant, diminue la pression, effet arythmogène.

U C 3 - Faculté de médecine de Constantine
Cours de pharmacologie spéciale – 3^{ème} année médecine
Anesthésiques généraux et locaux **Dr BOUAOUA**

Isoflurane : Foréne® Desflurane : Suprane® Sevoflurane : Sevorane®

Bonne tolérance hépatique

Les anesthésiques inhalés halogénés Provoque une baisse du péristaltisme intestinal, nausées, vomissements +++,

Anesthésie combinée

Anesthésiques injectés + halogénés → synergie profondeur et durée de l'anesthésie

Protoxyde d'azote + halogénés → action synergique permet de diminuer la dose des halogénés

Les morphiniques en fin d'intervention : ventilation avec O₂ (car dépression respiratoire due aux morphiniques diminue l'élimination de l'anesthésique halogéné)

L'action myorelaxante des halogénés potentialise celle des curares permet de diminuer la dose de curare utilisée

Accidents en anesthésiologie

Tous les anesthésiques inhalés provoquent : dépression Cardiaques, hypotension. Dépression Respiratoires, vomissements. Augmentation du flux sanguin cérébral. Relaxation utérine sauf N₂O

Les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux : médicaments interrompent la conduction nerveuse ou diminuent l'excitabilité en agissant par contact sur les terminaisons nerveuses. on a une disparition des sensations douloureuses puis thermiques, tactiles et enfin motrices

Qualités d'un anesthésique local

Doit interrompre spécifiquement et complètement la conduction nerveuse

Effet réversible. Temps de latence court. Durée d'action adéquate. Non toxique

Les anesthésiques locaux sont des bases faibles disponibles sous forme de sels (solubilité et la stabilité)

Modes d'administration

Anesthésie de surface : peaux et muqueuses

Anesthésie d'infiltration : injection dans la région sous cutanée

Anesthésie de conduction : injection au voisinage d'un gros tronc nerveux, espaces sous arachnoïdiens (nerfs rachidiens) conduit à l'anesthésie du petit bassin, épine de vertèbre (péridurale)

Principaux anesthésiques

Les formes ester sont hydrolysés rapidement que les formes amides

Ester	Amide
Procaine: puissance:1 durée d'action: brève	Lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, durée d'action: moyenne
Tétracaine puissance : 16 durée d'action : longue	Bupivacaine, etidocaïne, ropivacaine : durée d'action: longue

Pharmacocinétique

La résorption est influencée par plusieurs facteurs :

La dose, le site d'injection, la fixation sur les tissu, la présence de substance vasoconstrictrices, les propriétés physicochimiques

Distribution rapide dans les tissus très irrigués puis captage plus lent par les tissus moyennement irrigué

Hydrolyse rapide des formes ester par les pseudo cholinestérase. Les formes amides sont hydrolysées au niveau hépatique par le CYP450 hépatique. Elimination rénale

Mécanisme d'action

Les anesthésiques locaux se fixent sur les récepteurs situés près du pôle intracellulaire du canal sodique

U C 3 - Faculté de médecine de Constantine
Cours de pharmacologie spéciale – 3^{ème} année médecine
Anesthésiques généraux et locaux **Dr BOUAOUA**

Blocage du canal sodique rapide et voltage dépendant (temps et voltage) → inhibent la dépolarisation et la conduction nerveuse de manière réversible (blocage de la propagation de l'influx nerveux) sans altération du nerf

La récupération après le blocage par l'anesthésique est 10-1000 fois plus lente que la récupération après une inactivation normale

Peuvent être potentialisés par les analgésiques morphiniques et les neuroleptiques

Indications

Explorations endoscopiques, Interventions chirurgicales, petite chirurgie, extractions dentaires, Soins dentaires. Les AL sont moins actifs lorsque ils sont injectés dans les tissus infectés

Action des médicaments

Procaïne : associé à l'adrénaline, rapidement hydrolysé par les estérases hépatiques, diminue la conduction cardiaque, allergisante

Butacaïne: anesthésie de surface et oculaire

Paréthoxycaine: anesthésie de surface en ORL

Pramocaïne: bon anesthésique de surface en urologie, gynécologie

Lidocaïne: bon anesthésique de surface et de conduction à action rapide et durable, associé à l'adrénaline lors d'endoscopie, rachianesthésie, lentement hydrolysé

Étidocaïne : anesthésie régionale

Quinisocaïne: excellent anesthésique de surface : prurit anogénitaux, urologie, dermatoses chroniques

Effets indésirables

SNC : somnolence, troubles visuels et auditifs, agitation, risque de convulsions et de dépression du SNC

Neurotoxicité (irritation radiculaire transitoire) de la lidocaïne par voie spinale

Jonction NM : blocage de la transmission

Cardiovasculaire : dépression, vasodilatation (la bupivacaïne est plus cardiotoxique)

Muscles lisses : relaxation

Au niveau respiratoire : induisent une dépression → arrêt respiratoire si fortes concentrations

Effets allergisants : rares – parfois éruptions cutanées, hypersensibilité

Effets hématologique : accumulation du métabolite de la prilocaïne transforme l'HB en MET HB

Contre-indication : Formes injectables : malades sous anticoagulants, hyperthermie maligne,

Épilepsies, zones infectées, Enfant moins de 30 mois

RISQUES EVENTUELS	SURVEILLANCE
Perte de conscience et sensibilité	Etat général
Dépression respiratoire, Broncho-dilatation	rythme, fréquence respiratoire, cyanose...
Cardiaque	Pression artérielle – pouls
Neurologique	Reprise de la conscience – déglutition (reprise des réflexes), tonus musculaire
Hépatique	Nausées – vomissements : bilan hépatique si besoin
Rénale	Diurèse : bilan rénal si besoin clairance, urée ...
Thermorégulation	Température corporelle, extrémités