

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1-**



**FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention du diplôme de
docteur en pharmacie**

**Drogues d'urgence et d'anesthésie pour les
interventions chirurgicales.**

**Session : Juillet
2021**

Présenté par :

-TAIBI SidAli
-DJABOUT Mohamed Amine
-DAHMANI DJEFFAL Chems Eddine

Promoteurs :

Dr. N. Keddache ; assistante en anesthésie réanimation EHS TOT BLIDA

Dr. F. Chater ; Maitre-assistant et chef de service d'anesthésie-réanimation ; EHS TOT Blida.

Président du jury :

Dr. Y. Laalaoui ; Maitre-Assistant en Anesthésie-réanimation et chef du bloc opératoire ; EHS TOT Blida.

Membre du jury :

Dr. A. Abdelbaki ; Maitre-assistant en chirurgie urologique ; EHS TOT Blida.

2020-2021

SOMMAIRE :

CHAPITRE 1 : GENERALITES.....	1
I) ANESTHÉSIE.....	2
II) COMPLICATIONS ET DROGUES D'URGENCE.....	3
CHAPITRE 2 : ANESTHESIE ET DROGUES D'ANESTHESIE.....	4
I) TYPES D'ANESTHÉSIES.....	6
1) ANESTHÉSIE GÉNÉRALE.....	6
2) ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE.....	6
a) Anesthésie médullaire.....	6
i) La rachianesthésie.....	6
ii) L'anesthésie péridurale.....	6
b) Anesthésie périphérique.....	7
3) ANESTHÉSIE LOCALE.....	8
II) CRITÈRE DE CHOIX DE L'ANESTHÉSIE.....	8
o La consultation préopératoire.....	9
o Profondeur de l'anesthésie.....	9
a) Stade I.....	9
b) Stade II.....	9
c) Stade III.....	9
i) Plan 1.....	9
ii) Plan 2.....	9
iii) Plan 3.....	9
iv) Plan 4.....	10
d) Stade IV (stade toxique).....	10
III) LES DROGUES DE L'ANESTHESIE GENERALE :	10
1) ANESTHESIQUES INHALEES.....	10
<u>PROTOXYDE D'AZOTE</u>	11
1. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :	11
2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES.....	11
3. MODALITÉS D'ADMINISTRATION.....	13
4. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES.....	14
<u>ANESTHESIQUES HALOGENES</u>	16
1. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :	17
2. MODE D'ADMINISTRATION :	17
3. MODE D'ACTION DES AGENTS HALOGENES :	18
4. PHARMACOCINÉTIQUE :	19
5. TOXICITÉ :	22
6. CONCLUSION :	23
2) ANESTHESIQUES INTRAVEINEUX.....	23
<u>THIOPENTAL</u>	24
1. INTRODUCTION :	25
2. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES.....	25
3. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES.....	25
4. MODE D'ADMINISTRATION.....	27
5. PHARMACODYNAMIE.....	27
<u>ÉTOMIDATE</u> :	29

1.	PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :.....	29
2.	PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :.....	30
3.	PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES.....	32
4.	EFFETS INDÉSIRABLES.....	34
5.	CONCLUSION.....	35
	PROPOFOL :	36
1.	PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :.....	36
2.	PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :.....	36
3.	MODALITÉS D'ADMINISTRATION :.....	38
4.	PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :.....	39
	KÉTAMINE :	42
1.	INTRODUCTION :.....	42
2.	PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :.....	42
3.	PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :.....	43
4.	PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES.....	44
5.	MODALITÉS D'ADMINISTRATION :.....	45
6.	CONCLUSION :.....	46
3)	<i>AUTRES MEDICAMENTS UTILISÉS EN ANESTHÉSIE.....</i>	47
	LES OPIOÏDES :	48
1.	STRUCTURE GÉNÉRALE DES OPIOÏDES ET CLASSIFICATION :.....	48
2.	MÉCANISMES ET SITES D'ACTION DES OPIOÏDES :.....	49
3.	PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES AGONISTES OPIOÏDES.....	50
4.	UTILISATION CLINIQUE.....	53
5.	AGONISTES OPIOÏDES UTILISÉS POUR L'ANESTHÉSIE :.....	54
6.	PHARMACOCINÉTIQUE DES OPIOÏDES UTILISÉS POUR L'ANESTHÉSIE.....	54
7.	ANTAGONISTES DES OPIOÏDES.....	55
8.	CONCLUSION :.....	55
9.	POINTS ESSENTIELS :.....	55
	LES BENZODIAZEPINES :	57
1.	PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :.....	58
2.	PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :.....	59
3.	INDICATIONS :.....	62
4.	EFFETS INDÉSIRABLES :.....	63
5.	CONTRE-INDICATIONS :.....	64
6.	CONCLUSION :.....	64
7.	POINTS ESSENTIELS :.....	65
	CURARES ET ANTAGONISTES :	67
1.	INTRODUCTION :.....	67
2.	PHARMACOLOGIE DES CURARES NON DÉPOLARISANTS :.....	67
3.	PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :.....	68
4.	PHARMACOLOGIE DES CURARES DÉPOLARISANTS :.....	69
5.	AGENTS DÉCURARISANTS :.....	69
	CHAPITRE 3 : COMPLICATIONS PEROPÉRATOIRES ET DROGUES D'URGENCE.....	71
I)	LE MONITORING PEROPERATOIRE.....	72
II)	LES COMPLICATIONS PEROPÉRATOIRES :.....	72
1.	COMPLICATIONS RESPIRATOIRES :.....	72
2.	COMPLICATIONS ALLERGIQUES :.....	73
3.	HYPERTHERMIE MALIGNÉ ANESTHÉSIE :.....	75
4.	COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES :.....	76

III) DROGUES D'URGENCE :	79
<u>CORTICOÏDES :</u>	80
1. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :	80
2. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :	81
3. HYDROCORTISONE :	82
4. DEXAMETHASONE :	83
5. METHYLPREDNISOLONE :	84
<u>LES ANTIARYTHMIQUES :</u>	85
1. INTRODUCTION :	85
2. CLASSIFICATION DES ANTIARYTHMIQUES :	85
3. AMIODARONE :	86
4. LIDOCAÏNE :	87
5. ESMOLOL :	88
<u>LES SYMPATHOMIMÉTIQUES :</u>	90
1. ADRÉNALINE :	91
2. NORADRÉNALINE :	92
3. ÉPHÉDRINE :	92
<u>AUTRES DROGUES D'URGENCE :</u>	94
1. NICARDIPINE :	94
2. ATROPINE :	95
3. PHENYLÉPHRINE :	96
 CHAPITRE 4 : PARTIE PRATIQUE	 97
1. ABSTRACT :	98
2. METHODOLOGIE :	98
3. RÉSULTATS :	100
<i>L'incidence des complications</i>	<i>101</i>
<i>Le retard du réveil</i>	<i>103</i>
4. DISCUSSION :	106
 BIBLIOGRAPHIE	 107
REFERENCES	107

Introduction

L'utilisation des drogues d'anesthésie au niveau du bloc opératoire est orientée et conditionnée par les variabilités physiologiques et physiopathologiques interindividuelles.

Le respect rigoureux des indications de ces drogues et l'adaptation minutieuse de leurs doses selon le terrain permet de limiter l'incidence des complications peropératoires.

Ces complications exigent la présence d'un chariot d'urgence contenant différentes classes de médicaments utilisés afin de les corriger et de minimiser leur gravité.

Dans ce mémoire nous parlons des drogues d'anesthésie, leurs indications et les facteurs nécessitant l'adaptation de leurs doses.

Nous parlons également des complications peropératoires et des drogues d'urgences administrées afin de les prendre en charge.

Nous avons conclu notre travail avec une étude prospective qui vise à étudier les relations respectives de l'insuffisance rénale et de l'âge avec l'incidence des complications peropératoires.

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS

I) ANESTHÉSIE :

Le terme anesthésie a été utilisé pour la première fois par Dr OW Holmes, dans une correspondance à Dr William T. G. Morton, en 1846. Il est composé de deux parties empruntées du grec : « a/α » qui signifie « sans » et « esthesis » qui signifie « la capacité de percevoir les informations sensorielles », les deux parties sont liées par le « n/v » euphonique. C'est donc l'abolition des perceptions sensorielles.

En médecine cela signifie la perte provoquée de sensibilisation du corps, d'une région du corps ou d'un organe à la sensation et particulièrement –mais pas uniquement– la sensation de la douleur, grâce à des substances pourvues de propriétés anesthésiques.

Certains auteurs et notamment Jean-François Gaudy, considèrent le terme analgésie –qu'il emploie dans les titres de ses ouvrages– comme étant synonyme de l'anesthésie. Les deux mots ont beau être proches mais de petites différences semblent être existantes. Ceci s'explique par le fait que la sensibilité extéroceptive soit tactile, thermique et douloureuse, et que l'analgésie ne couvre que la dernière partie de cette triade. L'anesthésie est donc plus vaste et englobe l'analgésie.

L'histoire de l'anesthésie remonte au moyen âge où l'utilisation de l'opium et la jusquiame ou le simple fait de mettre un doigt dans une plaie pour intensifier la douleur au point où elle devient insupportable et le malade s'endormit, furent les premières techniques d'anesthésie.

Mais ce n'est qu'au 19ème siècle que l'anesthésie chirurgicale proprement dite est apparue. D'abord par Dr William T. G. Morton qui a découvert en 1844 les propriétés anesthésiques du protoxyde d'azote et qui en 1846 fit au Massachusetts General Hospital de Boston la première démonstration publique d'une anesthésie à l'éther créant ainsi une nouvelle discipline qui est l'anesthésiologie.

Le docteur John Snow (1813–1858), un épidémiologiste américain fut le premier médecin qui se spécialise en anesthésiologie et publia en 1847 un article sur l'anesthésie à la vapeur d'éther et ses stades qui étaient à l'époque mal-connus.

Les anesthésiques inhalés furent jusque-là les seuls à être utilisés, d'abord par l'éther qui s'est fut remplacé par le chloroforme qui est un gaz halogéné moins nocif, mais ce dernier cède sa place à son tour au peroxyde d'azote. Des années plus tard les anesthésiques halogénés marquent leur retour par des molécules efficace et dépourvu d'effets indésirables graves ce qui fait de cette classe les anesthésiques inhalés de choix jusqu'à présent.

En revanche les premières tentatives d'anesthésie intraveineuse eurent lieu en 1872 par Cyprien Oré avec le chloral, et en 1903 le premier barbiturique, le Ventral (Barbital) fut découvert par deux chimistes allemands Emil Fisher et Joseph Friedrich Mehring.

Les barbituriques étaient largement utilisés à travers le monde, en 1934 l'anesthésiste américain Lundy utilise pour la première fois le thiopental qui reste toujours utilisé par les médecins réanimateurs malgré l'apparition d'autres drogues comme le propofol, l'étomidate et la kétamine qui commencent à prendre sa place.

II) COMPLICATIONS ET DROGUES D'URGENCE :

Les progressions dans le domaine de l'anesthésiologie ont permis la multiplication des actes chirurgicaux, environ 235 millions d'opérations chirurgicales a été pratiquer en 2017 à travers le monde. Bien que la chirurgie sauve la vie des millions de personnes chaque année, elle n'est pas totalement dénuée de risques.

Le risque de la chirurgie repose dans les complications per et post-opératoires. Ces complications sont le plus souvent, mais pas exclusivement dû aux effets de l'agent anesthésiant ou à la réponse de l'organisme a cet agent.

Les complications peropératoires peuvent être de nature cardiovasculaire comme la bradycardie, la tachycardie, l'hypo et l'hypertension, respiratoire comme l'apnée ou allergique comme l'hypersensibilité à un des médicaments administrés au cours de l'opération.

Certains de ces complications sont graves et menacent la vie du patient s'ils ne sont pas traités dans les minutes voire les secondes qui suivent leurs apparitions. Afin de corriger ces anomalies, les médecins anesthésiste-réanimateurs ont recours aux drogues d'urgence.

Les classes les plus utilisé sont entre autres les sympathomimétiques, les anti-arythmique et les corticoïdes.

CHAPITRE 2 : ANESTHESIE ET DROGUES D'ANESTHESIE

I) TYPES D'ANESTHÉSIES

Il existe plusieurs types d'anesthésie dont le choix dépend d'un ensemble de critères comme le type de la chirurgie et les facteurs de risque spécifiques au terrain.

1) ANESTHÉSIE GÉNÉRALE :

Elle consiste en l'injection intraveineuse ou l'inhalation de médicaments anesthésiques mettant le patient dans un état comparable au sommeil afin de supprimer toutes sensations de douleur et tous réflexes moteurs, permettant ainsi la réalisation d'un acte chirurgical.

Le malade est inconscient, amnésique et analgésié.

L'anesthésie générale passe par 3 étapes :

- 1) L'induction
- 2) Le Maintien
- 3) Le Réveil.

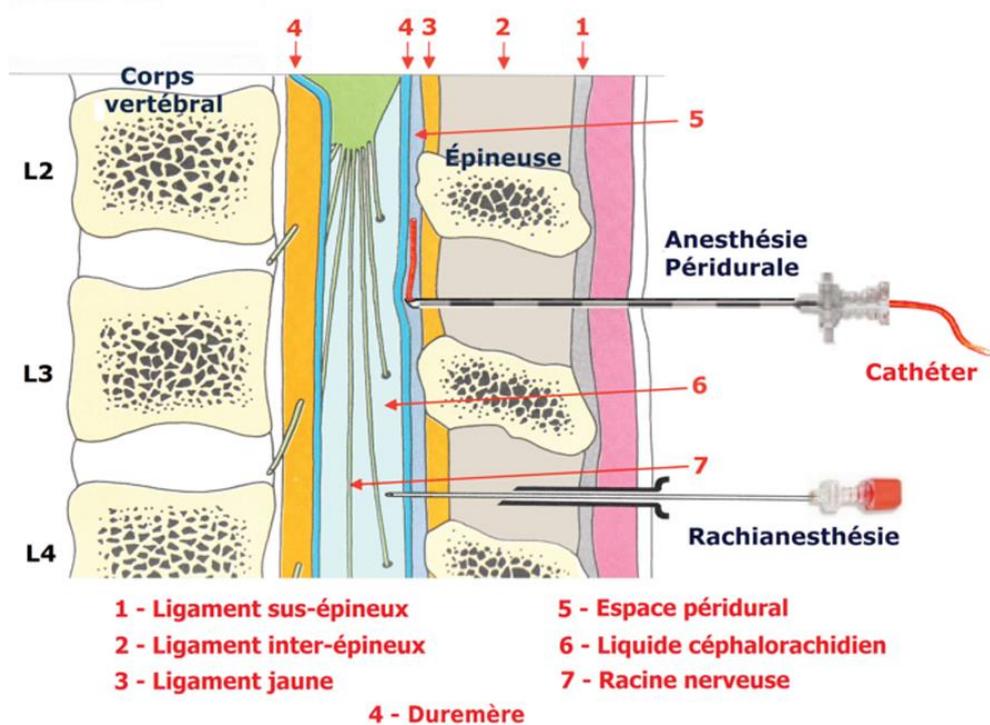
2) ANESTHÉSIE LOCORÉGIONALE

Contrairement à l'anesthésie générale, l'anesthésie locorégionale n'entraîne pas la sédation du patient il est donc éveillé pendant le déroulement de la chirurgie. Son principe repose sur l'injection des anesthésiques locaux à proximité d'un nerf périphérique ou de la moelle épinière ce qui permet l'inhibition de la transmission nerveuse au niveau d'une zone déterminée du corps. Cette technique est privilégiée par rapport à l'anesthésie générale compte tenu de l'absence des complications allergique et le rétablissement plus rapide des malades.

L'anesthésie locorégionale se divise en deux :

a) Anesthésie médullaire : qui comprend

- i) **La rachianesthésie** : qui consiste en l'injection de l'anesthésique en dessous de la seconde vertèbre lombaire afin d'éviter tout contact possible de l'aiguille avec la moelle épinière. Elle est peu couteuse, nécessite des doses moins importantes d'anesthésiques et est facile à apprendre et à pratiquer.
- ii) **L'anesthésie péridurale** : consiste en l'injection de l'agent anesthésique entre la dure-mère et le ligament jaune, du fait, elle peut se faire tout le long de la colonne vertébrale. Comparée à la rachianesthésie, la péridurale présente plus d'inconvénients comme le risque d'infection au site de l'injection, la difficulté du geste médical et la nécessité d'injecter des doses plus importantes d'anesthésique augmentant ainsi le risque d'effets indésirables et de complications.

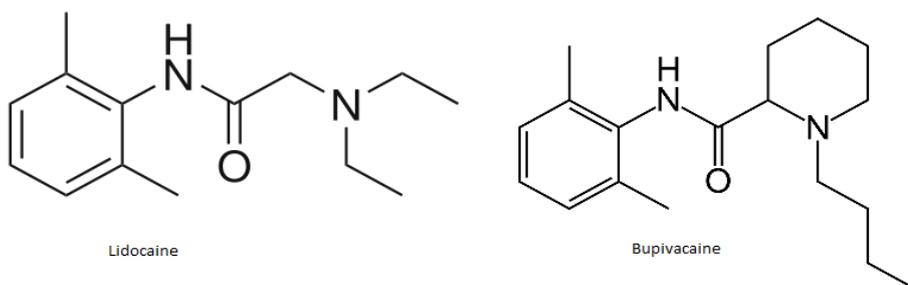


b) **Anesthésie périphérique** : ou anesthésie Locorégionale périnerveuse, elle peut servir à la fois d'une technique d'anesthésie et d'analgésie post-opératoire. Elle se réalise en injectant l'agent anesthésique au contact d'un ou de plusieurs nerfs dans le but de bloquer la transmission nerveuse au niveau des fibres de ces nerfs, d'où le nom de blocs nerveux. Ce blocage se traduit cliniquement par l'analgésie et par la paralysie suite à la désensibilisation respective du nerf sensitif et du nerf moteur.

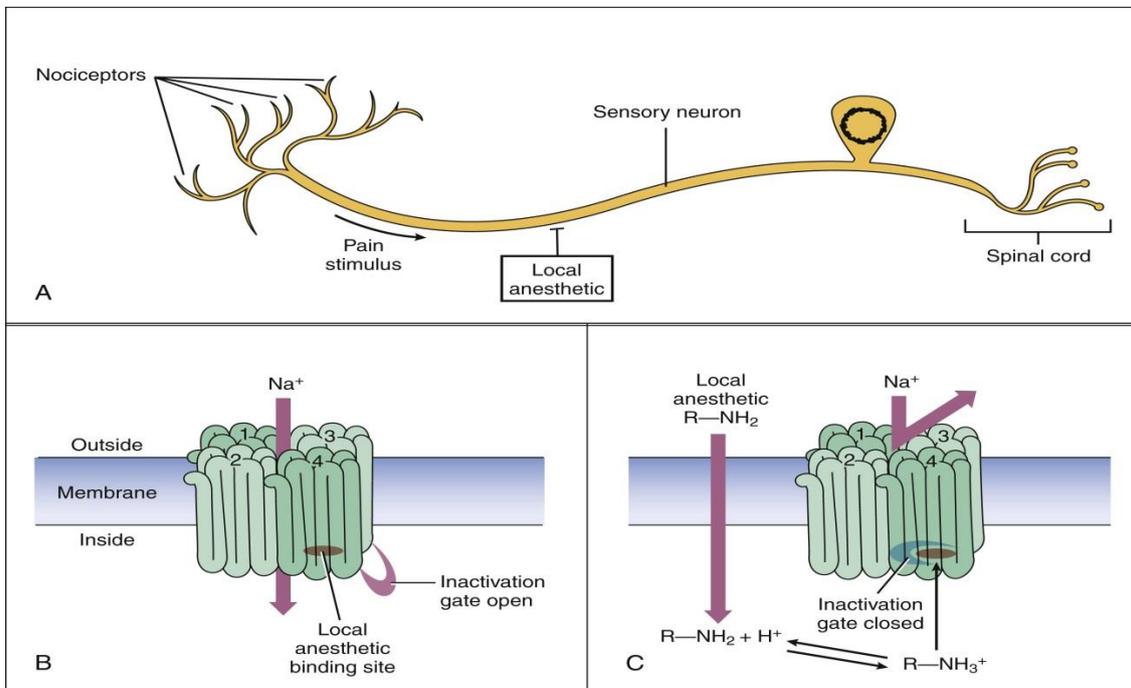
Elle se fait soit en une injection unique soit en injections continues après avoir installé un cathéter.

Les anesthésiques locaux ont une structure chimique et une pharmacodynamie comparables, ils agissent par blocage des canaux sodiques voltage et temps dépendant des fibres nerveuses, après fixation sur un site d'action intracellulaire. Ils empêchent l'entrée de l'ion Na^+ à l'intérieur des fibres réduisant ainsi l'amplitude du potentiel d'action et augmentant le seuil de dépolarisation. Ils allongent aussi la période réfractaire par diminution de la conduction de l'influx le long de la fibre nerveuse.

Ceci se traduit par l'inhibition de la conduction nerveuse et donc l'analgésie.



Le choix de l'anesthésique se fait donc en se basant sur la puissance, la toxicité, le délai et la durée d'action de cette drogue, les deux derniers critères étant les plus importants et doivent être convenables pour l'acte chirurgical à pratiquer et pour la durée de l'analgésie postopératoire souhaitée. Parmi les agents anesthésiants les plus utilisés, il existe la ropivacaine et la bupivacaine qui ont une longue durée d'action et la lidocaïne et la mépivacaine qui ont une courte durée d'action.



3) ANESTHÉSIE LOCALE :

Elle est superficielle et limitée à une zone déterminée de la peau ou des muqueuses, pratiquée essentiellement en odontologie. Ses indications sont limitées. On en cite, en titre d'exemple, les actes chirurgicaux superficiels comme l'ablation des kystes, l'intubation au cours des chirurgies pour éviter les bronchospasme, les actes médicaux douloureux comme l'installation des cathéters et pour certains examens d'imagerie, tel l'endoscopie, à but d'éviter les réflexes nauséux.

Elle peut être topique comme elle peut se faire par infiltration.

Dans ce mémoire nous allons nous intéresser principalement aux drogues d'anesthésie générale.

II) CRITÈRE DE CHOIX DE L'ANESTHÉSIE

Le choix de la technique d'anesthésie et de l'agent anesthésiant se fait par le médecin anesthésiste-réanimateur au cours de la consultation préopératoire, en fonction de plusieurs critères et paramètres dont les plus importants sont la nature du geste chirurgicale et le terrain de la chirurgie.

D'autres critères sont également mis en jeu tel la disponibilité des anesthésiques au sein des établissements et les préférences des médecins anesthésistes.

○ La consultation préopératoire :

C'est une étape primordiale au cours de laquelle le médecin anesthésiste évalue l'état de santé du malade afin d'établir une stratégie qui permet de choisir la technique d'anesthésie la plus adaptée au patient afin de minimiser tous risques peropératoires éventuels, et de définir le suivi postopératoire.

Le médecin consulte le dossier médical du malade et peut prescrire des examens complémentaires si nécessaire. Il le classe par la suite selon son score ASA qui est expliqué dans le tableau ci-dessous.

ASA 1	Patient en bonne santé.
ASA 2	Une maladie, traitée et bien compensée.
ASA 3	Atteinte sévère d'un système, limitant l'activité.
ASA 4	Affection invalidante mettant en danger la vie du patient.
ASA 5	Patient moribond qui ne survivrait pas plus de 24h à sa maladie.

Score ASA de la Société Américaine de l'anesthésiologie.

○ Profondeur de l'anesthésie :

Arthur Ernest Guedel a créé en 1937 une classification des différents stades de l'anesthésie qui permet d'apprécier la profondeur de celle-ci.

Les quatre stades de cette classification sont :

- a) **Stade I (stade analgésique)** : Se caractérise par la perte de conscience, une ventilation superficielle irrégulière et un regard divergent. Tous les réflexes sont présents à ce stade.
- b) **Stade II (stade d'excitation ou de delirium)** : Le malade commence à s'agiter et présente une ventilation irrégulière de faible fréquence et de forte amplitude. Il présente également une mydriase, un regard divergent et possiblement une toux. À ce stade, le patient a un risque élevé de spasme laryngé, il est donc important de passer ce stade rapidement.
- c) **Stade III (stade chirurgical)** : Qui, à son tour, est divisé en 4 plans :
 - i) **Plan 1** : la ventilation devient régulière et ample, les pupilles sont contractées (myosis), avec dépression du réflexe de toux et du réflexe nauséux.
 - ii) **Plan 2** : La ventilation est stable et régulière, les pupilles sont centrées et serrées avec diminution du réflexe cornéen et augmentation de la sécrétion lacrymale.
 - iii) **Plan 3** : Le tonus musculaire, Les mouvements diaphragmatiques et la ventilation sont diminués de façon importante avec disparition du réflexe glottique, l'intubation est par conséquent possible à cette étape.

iv) **Plan 4** : Une paralysie complète des muscles intercostaux et une paralysie du diaphragme s'installent. Le patient souffre d'une apnée et son tonus musculaire est complètement aboli.

d) **Stade IV (stade toxique)** : C'est le résultat d'une overdose d'anesthésiant, se caractérisant par un arrêt respiratoire et un collapsus vasomoteur. Le malade est en état de mort apparente.

Pour la chirurgie générale la profondeur optimale de l'anesthésie est celle décrite dans le troisième plan du troisième stade, et pour s'assurer de la stabilité de l'anesthésie pendant la chirurgie, le patient est mis sous surveillance clinique (conscience, réflexes...) pharmacologique (concentration sérique de l'anesthésique) et neurophysiologique (EEG...).

III) LES DROGUES DE L'ANESTHESIE GENERALE :

1) ANESTHESIQUES INHALEES :

PROTOXYDE D'AZOTE

Le N₂O, appelé aussi le gaz hilarant pour ses propriétés euphorisantes, est l'un des premiers anesthésiques inhalés qui étaient découverts. Précisément en 1844 et il est toujours utilisé de nos jours, surtout en odontologie.

1. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :

Le protoxyde d'azote possède des caractéristiques physicochimiques qui lui sont propres. Il s'agit en premier lieu d'un produit à l'état gazeux à nos températures d'utilisation (point d'ébullition à -88,5°C), de faible poids moléculaire, de faible puissance anesthésique (MAC à 104%), une fois et demi plus dense que l'air, et comburant. [1]. Le N₂O est non inflammable, mais pouvant servir de comburant en présence d'un carburant à une température dépassant 450°. Ceci impose des précautions lors de l'utilisation d'un laser ou d'un bistouri électrique dans des cavités aériques où il diffuse. [2]



Selon le protocole de Kyoto (1997), le protoxyde d'azote est classé comme polluant. Il s'agit du 4ème plus important gaz à effet de serre* contribuant au réchauffement de la planète [3]. Il a plusieurs origines, même si la première cause est naturelle. Les autres sources de production sont les sols riches en nitrates, la combustion des matières organiques, fossiles ou de l'industrie. Cependant, seulement 10% de cette pollution est représentée par le N₂O médical et, si l'on considère l'ensemble des gaz halogénés, la somme des émissions de gaz à effet de serre d'origine anesthésique est inférieure à 0,05% du total [4]. Toutefois, l'emploi croissant de mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote à des fins analgésiques en services de soins ne permettra sans doute pas d'améliorer ces données. Son utilisation au bloc opératoire, quant à elle, justifiera une administration à faible débit de gaz frais. Son utilisation impose des moyens de ventilation et d'expulsion des gaz (systèmes d'évacuation des gaz d'anesthésie pour les blocs opératoires) hors de la pièce ou est administré le gaz afin de limiter la pollution du personnel. [1]

2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :

(a) Absorption

Le N₂O a une pharmacocinétique particulièrement rapide à son avantage [5]. Très peu soluble dans le sang et les tissus, mais 20 fois plus soluble que l'oxygène, le N₂O est très vite capté. [6]

Par ailleurs, il s'agit d'un gaz extrêmement diffusible, puisque son coefficient de partition sang/air est de 0,46, soit 30 fois celui de l'azote (0,014). Autrement dit, le N₂O rentre plus vite

dans les cavités remplies d'air que l'azote n'en sort. Son absorption à partir du gaz alvéolaire y concentre les autres agents inhalés, c'est « l'effet second gaz »** qui accélère l'induction de l'anesthésie [7]. Ceci, conjugué à sa température critique (36,5°C), peut engendrer des augmentations de pressions et de volumes plus ou moins néfastes et qui contre-indiqueront le protoxyde d'azote en présence d'hypertension intracrânienne, ou dans les semaines qui suivent une ouverture de la dure-mère [8]. Par extension, on le supprimera également dans les cas d'emphysème et de pneumothorax et, bien qu'il ne retarde pas la reprise de transit ni n'augmente la durée de séjour à l'hôpital [7], une sanction identique sera prise en cas d'occlusion intestinale, d'autant qu'il majore les distensions abdominales et leur caractère algique. De la même façon, il augmente le volume des bulles de gaz utilisées lors des chirurgies de la chambre postérieure de l'œil, ce qui peut engendrer des conséquences dramatiques par ischémie rétinienne [7], et est également accusé d'augmenter expérimentalement le volume et la gravité des embolies gazeuses [9]. Enfin, d'un point de vue purement technique, la diffusibilité du N₂O se retrouve également dans les ballonnets des sondes d'intubation et dans les bourrelets des masques laryngés. L'augmentation de pression engendrée, si elle est supérieure à 30 cm d'H₂O, pourra générer des lésions de la muqueuse trachéale par hypoperfusion locale et pourra provoquer une symptomatologie à type de maux de gorge, dysphagie ou enrrouement [10]. L'utilisation de sondes à basse pression [11] ou un monitoring et dégonflage à intervalles réguliers [12] peuvent pallier à ces désagréments. [1]

*L'effet de serre est un phénomène naturel qui permet à la Terre (comme toute autre planète) de retenir la chaleur solaire dans l'atmosphère et de maintenir une température acceptable pour entretenir la vie.

(b) Distribution

Le N₂O ne se fixant pas sur l'hémoglobine, il est transporté uniquement sous forme dissoute. Sa faible liposolubilité explique sa faible puissance anesthésique. [6]

(c) Métabolisme et élimination

Non métabolisé ou transformé par l'organisme, le N₂O est très rapidement éliminé, avec une fin des effets en deux-trois minutes après l'arrêt de l'administration. Ce passage très rapide du sang vers l'alvéole peut être à l'origine d'une diminution de concentration des autres gaz dans l'alvéole, dont l'oxygène et être à l'origine d'une très théorique hypoxie, dite de diffusion (effet Finck) [6]

*****Effet deuxième gaz et effet concentration***

L'effet deuxième gaz représente les modifications de composition d'un mélange de gaz au niveau de l'alvéole liées à une diffusion plus importante d'un des deux gaz au niveau de la membrane alvéolaire. Ainsi, le protoxyde d'azote, gaz très diffusible, diffuse plus vite de l'alvéole au compartiment sanguin lorsqu'il est ajouté. Ainsi, lorsque l'on ajoute du N₂O, à un mélange de gaz comprenant de l'halothane, la concentration alvéolaire en halothane augmente plus rapidement que s'il n'y avait pas de protoxyde d'azote, ce qui permet d'accélérer la vitesse d'induction de l'anesthésie. Cet effet a aussi été décrit pour un gaz moins soluble mais à un

moindre degré. Paradoxalement, l'effet deuxième gaz est plus important pour le desflurane en présence de N₂O que pour le N₂O en présence de desflurane, contrairement à ce qu'auraient pu laisser présager les solubilités comparées des deux agents dans le sang [13]. La plus grande solubilité tissulaire de desflurane et une diffusion intertissulaire pourraient expliquer ces différences d'effet deuxième gaz. Lors de l'arrêt de l'administration du N₂O, à l'effet deuxième gaz, correspond l'effet Finck ou hypoxémie de rediffusion (voir biotransformation et élimination) en cas d'hypoventilation alvéolaire et/ou en l'absence d'adjonction d'oxygène au mélange de gaz inspiré délivré au patient. L'effet concentration décrit l'influence de la concentration inspirée de l'agent par inhalation sur la valeur de sa concentration alvéolaire et sa vitesse d'obtention. L'augmentation de la concentration inspirée se traduit par l'obtention d'une concentration plus élevée et ceci plus rapidement. La valeur de FA/FI (fraction alvéolaire/fraction inspirée) atteint une valeur plus proche de 1 et plus vite. Cet effet concentration permet d'expliquer pourquoi en début d'anesthésie, malgré une liposolubilité supérieure au desflurane, les concentrations alvéolaires de N₂O s'élèvent plus rapidement que celles de desflurane. [14]

3. MODALITÉS D'ADMINISTRATION :

MEOPA

Le mélange équimolaire 50 % O₂-50 % N₂O est homogène et paradoxalement gazeux aux températures usuelles. L'oxygène sert en quelque sorte de solvant au protoxyde d'azote, normalement liquide à ces conditions de température et de pression [15]. On recense actuellement sur le marché quatre spécialités de MEOPA. Par convention réglementaire les bouteilles de MEOPA (en acier ou en aluminium) ont un corps peint en blanc et une ogive peinte en blanc avec des bandes horizontales et verticales bleues. Les bouteilles de MEOPA disposent d'un robinet classique à pression résiduelle avec un raccord et un manodétendeur-débitmètre ou, de plus en plus, d'un manodétendeur intégré avec prise de détrompage à quatre crans pour sécuriser son utilisation, voire dernièrement des deux dispositifs associés (bouteille type Présence® d'Air Liquide ou avec RDDI, pour robinet détendeur débit-litre intégré, d'AGA). Au manodétendeur peut être relié :

- soit un ballon d'anesthésie muni d'une valve antiretour de non-réinhalation (type Digby-Leigh chez l'enfant, Ruben, Laerdal ou Ambu) à proximité du visage du patient ou à distance, pour ne pas gêner l'opérateur en particulier pour les soins dentaires (montage de Bain);
- soit plus rarement, une valve à la demande type Robertshaw, se déclenchant avec la respiration du patient, lorsque son inspiration atteint une pression négative de 2-3 cmH₂O, utilisée essentiellement chez l'adulte, surtout en obstétrique. Elle nécessite pour fonctionner un circuit fermé et donc une excellente étanchéité au niveau du masque.

Un filtre respiratoire antibactérien à usage unique s'intercale ensuite entre la valve et le masque facial. Il permet d'utiliser une quinzaine de fois l'ensemble du circuit d'administration qu'il protège. Des kits d'administration avec un tuyau d'évacuation passive des gaz expirés sont commercialisés par la Société Intersurgical. [6]

4. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :

Avec une concentration alvéolaire minimum (CAM) égale à 104 % à une pression d'une atmosphère, l'effet anesthésique du N₂O est mineur du fait de sa faible liposolubilité. Il est rare de dépasser un stade 2 de Guedel en employant le protoxyde d'azote comme seul agent actif avec de l'oxygène [16]. En revanche, les effets analgésiques du N₂O sont plus conséquents, dose-dépendants. Classiquement une fraction inspirée de 25 % serait donnée comme équivalente à une dose de 15 mg de morphine par voie intramusculaire [17]. Les mécanismes impliqués semblent complexes et controversés. Néanmoins l'implication de la voie opioïde est établie par l'antagonisation partielle des effets du N₂O par la naloxone [18]. Des interactions se produisent avec les substances qui agissent sur les récepteurs opiacés, mais aussi les adrénorécepteurs alpha-1 et alpha-2, les récepteurs à la dopamine, les récepteurs aux benzodiazépines et plus récemment les récepteurs NMDA [19]. Le pic d'effet analgésique est obtenu après trois à cinq minutes d'inhalation. Le protoxyde d'azote a un effet inotrope négatif direct dose-dépendant compensé par un effet stimulateur du système nerveux orthosympathique, sauf chez l'enfant [20], l'insuffisant cardiaque et le patient choqué [18]. Sur le plan cérébral le protoxyde d'azote augmente la pression intracrânienne du fait de la vasodilatation cérébrale qu'il induit. Au niveau cortical, toutes les perceptions sont diminuées (toucher, température, douleur, audition, olfaction). Outre l'effet hilarant bien connu, une amnésie et des effets psychodysléptiques avec euphorie sont possibles. Les fonctions sous corticales restent préservées, avec en particulier le réflexe laryngé. [6]

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du MEOPA n'a pas encore été correctement déterminé. Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote agit à plusieurs niveaux pour obtenir son effet analgésique et sédatif :

- i) **Action sur les récepteurs morphiniques :** Le MEOPA aurait un mécanisme d'action semblable à celui des opioïdes. Il agit au niveau spinal et supra spinal en se fixant sur les récepteurs morphiniques et augmente ainsi les concentrations de Met-Enképhaline qui est un médiateur des voies inhibitrices descendantes dans le contrôle de la douleur. De plus, la stimulation des récepteurs opiacés présents sur la substance grise périaqueducule entraîne un relargage de noradrénaline (voie inhibitrice descendante) qui se fixe sur la corne dorsale de la moelle épinière. Son action sur les récepteurs morphiniques a été mise en évidence dans plusieurs études où l'administration de MEOPA s'est faite de façon concomitante avec la naloxone (antagoniste des récepteurs opiacés). Cette dernière a antagonisé l'action analgésique et sédatif du MEOPA. [6] Cette fixation sur les récepteurs opioïdes est responsable de l'augmentation du seuil de perception de la douleur et donc de l'analgésie de surface. D'un point de vue équivalence, on considère que le protoxyde d'azote à une concentration de 20% correspond à 15mg de morphine en administration sous-cutanée [21]
- ii) **Action Sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate :** Les récepteurs N-méthyl-D-aspartate, ou récepteurs NMDA, interviennent entre autres dans les phénomènes de nociception. [22] Le protoxyde d'azote serait un antagoniste non spécifique de ces récepteurs : en se fixant dessus

il entraîne une inhibition des courants transmembranaires qui se traduit par un effet analgésique et euphorisant.

- i) **Action Sur les récepteurs Gamma-Aminobutyrique** Le neurotransmetteur acide Gamma-Aminobutyrique, encore appelé GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important du système nerveux central. [22] Le protoxyde d'azote potentialise l'action inhibitrice des récepteurs GABA-A présents au niveau des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée. En inhibant la sécrétion de dopamine, on observe un effet sédatif et anxiolytique. [23]

ANESTHESIQUES HALOGENES



La classe thérapeutique des agents halogénés utilisés en anesthésie comporte l'halothane et l'enflurane, abandonnés au profit d'agents plus récents: l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane, moins solubles dans les tissus et mieux tolérés par le système cardiovasculaire. Les différences pharmacodynamiques entre ces trois agents sont modestes et leur toxicité peut être considérée comme quasi nulle, y compris pour le sévoflurane malgré sa dégradation en composé A néphrotoxique par les bases fortes contenues dans la chaux sodée. Des données récentes impliquent les halogénés dans des troubles des acquisitions cognitives chez l'enfant. Le sévoflurane et le desflurane, agents les plus récents, sont caractérisés par une cinétique plus rapide. Les avantages cliniques qui en découlent : rapidité de l'induction et du réveil et maniabilité plus grande, doivent être pondérés par un coût quatre fois plus élevé que celui de l'isoflurane. Ces deux agents doivent donc être prioritairement utilisés en circuit fermé avec un débit de gaz frais aussi réduit que possible. La réduction de débit de gaz frais ne diminue en rien la maniabilité des agents les moins solubles comme le desflurane. De nouveaux respirateurs apparus sur le marché permettent l'administration des halogénés en objectif de concentration, ils permettent une économie en agents halogénés et une diminution de la charge de travail. Le sévoflurane, de moindre âcreté, peut être utilisé pour l'induction au masque chez l'adulte comme chez l'enfant. Les effets hémodynamiques, ainsi que la survenue d'une activité épileptiforme

parfois, lors de l'utilisation de cette technique méritent d'être mieux évalués dans certains groupes de patients [24].

1. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :

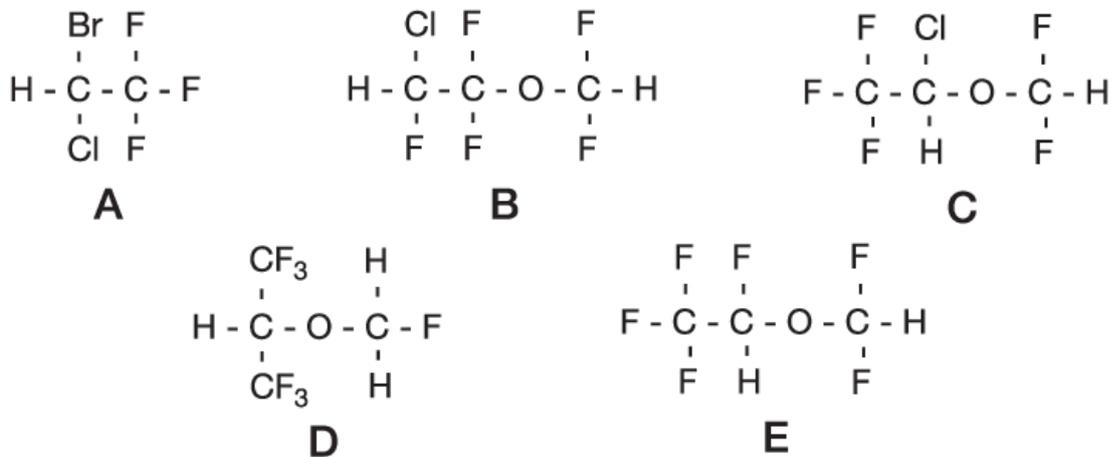


Figure 1. Structure chimique des agents halogénés.

- A. Halothane.
- B. Enflurane.
- C. Isoflurane.
- D. Sevoflurane.
- E. Desflurane.

	Poids moléculaire (Da)	Température d'ébullition (°C)	PVS (20 °C)*	H/G**
Halothane	197.381	50.2	243.97	224
Enflurane	184.491	56.5	171.97	96
isoflurane	184.491	48.5	238.95	91
sevoflurane	200.053	58.5	159.97	53
Desflurane	168.036	23.5	663.97	19

Tab 1 : Propriétés physicochimiques des agents halogénés.

*PVS : pression de vapeur saturante

**H/G : coefficient de partage huile/gaz

2. MODE D'ADMINISTRATION :

Les agents anesthésiques halogénés sont stockés sous leur forme liquidienne, leur administration sous forme gazeuse nécessite donc la présence d'un vaporisateur. Pour éviter les erreurs de remplissage de cuve, les agents halogénés sont vendus dans des flacons munis d'un « détrompeur ». Chaque millilitre de liquide permet d'obtenir une quantité variable de gaz en fonction du poids moléculaire et de la température d'ébullition de l'halogéné utilisé. La

température d'ébullition et la pression de vapeur d'eau saturante sont les propriétés physiques conditionnant la calibration des vaporisateurs conventionnels. Ainsi, chaque agent halogéné ne peut être administré que par l'intermédiaire de son vaporisateur spécifique au risque d'exposer le patient à un sur- ou à un sous-dosage.[24]

3. MODE D'ACTION DES AGENTS HALOGENES :

La manière dont les agents halogénés induisent la perte de conscience s'est longtemps limitée à la théorie de Meyer-Overton. Cette théorie était fondée sur l'excellente corrélation entre la puissance des agents anesthésiques (exprimée par la concentration minimale efficace) et leur liposolubilité. En d'autres termes, plus un agent halogéné est soluble dans l'huile, plus il est puissant. La prise en compte de cette corrélation conduisait à penser que les agents halogénés étaient capables de se dissoudre dans la bicouche lipidique de la membrane cellulaire des neurones et d'en modifier leurs propriétés. Cette théorie permettait de globaliser le mécanisme d'action de tous les agents anesthésiques centraux (hypnotiques intraveineux et également gaz halogénés) ayant pourtant des structures chimiques très différentes sans identifier une cible particulière (récepteur spécifique transmembranaire ou second messenger intracellulaire). Il semble aujourd'hui acquis que, comme tous les médicaments, les agents halogénés agissent sur des cibles cellulaires bien identifiées : le récepteur GABAA, les canaux potassiques 2P et bien sûr le récepteur NMDA (celui de la kétamine) [25].

Les sites d'action des agents halogénés ont été récemment précisés [26]. Une étude réalisée chez les patients parkinsoniens ayant bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde a démontré que la perte de conscience était due à un effet direct sur le cortex cérébral alors que l'absence de réponse motrice à une stimulation nociceptive (la laryngoscopie par exemple) était liée à un ralentissement de l'activité électrique du thalamus [27]. Ainsi la boucle corticothalamique, elle-même impliquée dans les processus de sommeil physiologique, serait la cible des agents anesthésiques halogénés comme d'ailleurs celle du propofol [28,29].

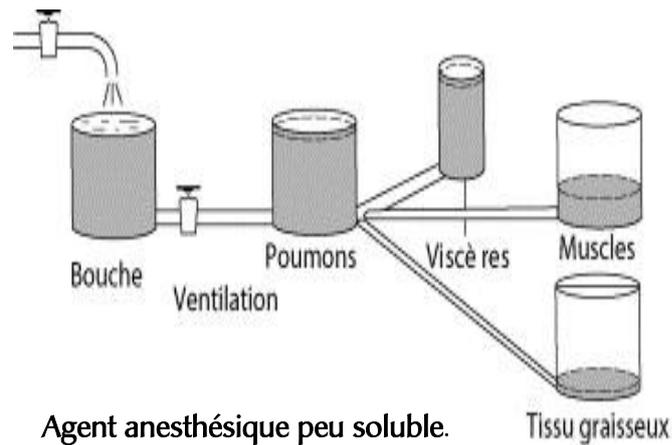
(a) Utilisation pratique : (Entretien)

Actuellement, le desflurane, le sévoflurane et l'isoflurane sont majoritairement utilisés après une induction intraveineuse pour l'entretien de l'anesthésie. Leurs faibles différences pharmacodynamiques expliquent que leur choix dépende de leurs différences pharmacocinétiques contrebalancées par leur coût direct et indirect.[30] L'argument cinétique, très largement utilisé pour justifier l'abandon de l'isoflurane, résulte d'une schématisation héritée de la seule analyse des coefficients de partition sang-gaz des différents agents. La réalité est plus complexe et le délai d'obtention de concentrations alvéolaires adaptées à l'anesthésie dépend de nombreux paramètres. Notamment pour des anesthésies très courtes, il n'est pas logique d'écartier l'isoflurane qui n'aura pas eu le temps d'être stocké, alors que pour des anesthésies supérieures à deux heures le desflurane doit être privilégié et l'intérêt du sévoflurane, réduit par son stockage dans les muscles.[31]

4. PHARMACOCINÉTIQUE :

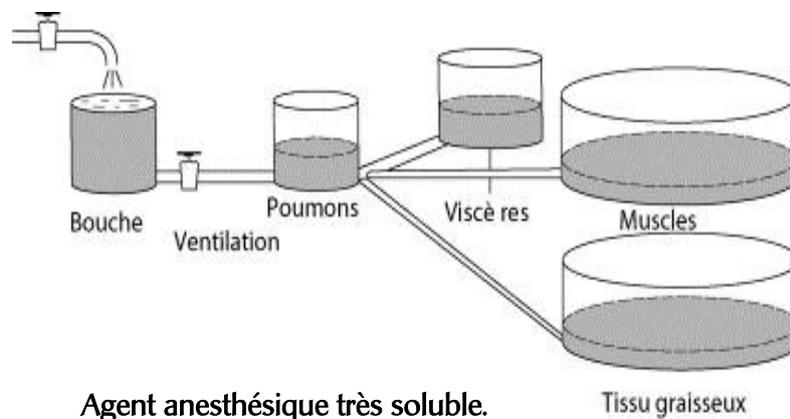
Plusieurs concepts physiques et mathématiques sont nécessaires pour comprendre la pharmacocinétique des halogénés. La constante de temps d'un système est le temps nécessaire pour obtenir une concentration homogène dans un système donné. Elle est définie par le volume du système rapporté au débit de gaz frais moins la captation de l'halogéné par les composants du système (soit $CT = V / [DGF - \text{Capt.}]$). La constante de temps permet d'expliquer qu'une modification de concentration délivrée sur l'évaporateur n'aura une répercussion sur la concentration alvéolaire du patient qu'après un certain délai. Le coefficient de partition décrit la solubilité relative d'un agent entre deux structures adjacentes. Les coefficients de partition sang-gaz et sang-tissu expliquent presque à eux seuls la pharmacocinétique des halogénés.

En 1964, Mapleson [30] a comparé la pharmacocinétique des agents halogénés à un système de citernes se remplissant et se vidant selon le principe des vases communicants (Fig. 1). Cette modélisation pharmacocinétique est superposable à la modélisation compartimentale des agents intraveineux. Une fois que l'agent halogéné a pénétré dans l'organisme par voie inhalatoire, il diffuse dans tous les compartiments. La vitesse de diffusion de l'agent dans chaque compartiment (donc sa constante de transfert) dépend de sa solubilité dans le compartiment étudié (effet de coefficient de partition), de la différence de pression partielle entre le compartiment d'origine et le compartiment d'arrivée (intérêt de la concentration en gaz inhalé) et du débit sanguin d'organe. La quantité d'agent transférée et stockée dépend des facteurs précédents et du volume du compartiment. À partir de la citerne alvéolaire, les halogénés sont transférés principalement vers trois types de compartiments. Le premier concerne les organes de faibles volumes, richement vascularisés et perfusés avec un débit élevé ; il comporte le cœur, le rein, le cerveau et le foie, soit le groupe d'organes cibles pour l'effet pharmacologique recherché ou non. Le deuxième compartiment, celui du groupe muscles et peau, est assimilable à une citerne plus grande mais avec un débit de perfusion plus faible. Ce compartiment, moins rapidement saturé constitue une zone de stockage rapide de l'halogéné. Le dernier compartiment constitué du tissu grasseux est un très grand volume faiblement perfusé. Un quatrième compartiment de distribution est classiquement décrit. Il s'agit du groupe très faiblement vascularisé qui inclut les tendons, ligaments, os et cartilage. Bien que représentant 20 % de la masse corporelle, la minime perfusion de ces structures explique leur absence de contribution à la pharmacocinétique des agents halogénés.



Agent anesthésique peu soluble.

A



Agent anesthésique très soluble.

B

Fig 1 : Analogie hydraulique de Mapleson

Le passage de l'agent halogéné de l'alvéole vers le compartiment sanguin est proportionnel à la différence de pression partielle de l'agent étudié entre l'alvéole et le sang. Il dépend également de la capacité de diffusion passive de l'agent à travers les barrières cellulaires, c'est-à-dire de sa solubilité, et de la quantité de gaz anesthésiant délivré au patient, c'est-à-dire de la concentration et du débit de gaz frais utilisés. Il dépend enfin du débit sanguin artériel pulmonaire. L'agent anesthésique se distribue ensuite du sang aux trois compartiments d'organes. Ce passage est cette fois-ci dépendant de la différence de pression partielle de l'halogéné entre le sang et le compartiment étudié, de la solubilité dans le compartiment étudié et du débit sanguin d'organe, reflet de la quantité d'agent délivrée par unité de temps. Ainsi l'agent halogéné se distribue d'abord aux organes richement vascularisés (le cerveau) puis au compartiment muscle-peau et enfin au tissu graisseux, faiblement vascularisé.[31]

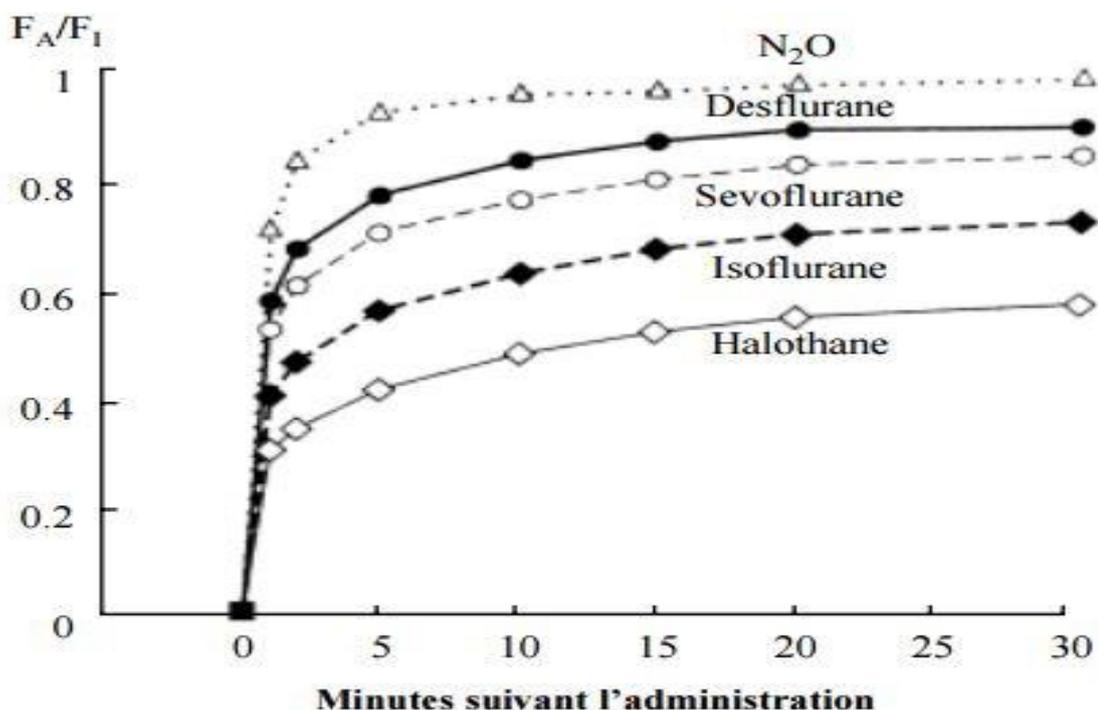


Fig. 1. - Rapport fraction alvéolaire/fraction inspirée en fonction de la durée d'administration des différents halogénés. La fraction alvéolaire augmente à une vitesse inversement proportionnelle à la solubilité de l'anesthésique dans le sang. L'état stable est plus rapidement obtenu avec le desflurane (d'après E.I. II Eger, *Anesth. Analg.*, 1987, 66, 971-3).

(a) Métabolisme :

Le métabolisme des agents halogénés est variable selon l'agent considéré (Fig. 2). Le sévoflurane (5 %) est l'agent le plus métabolisé par comparaison avec l'isoflurane (0,2 à 0,5 %) et le desflurane (0,05 %). Le lieu de métabolisme peut être rénal ou hépatique. Le lieu principal de métabolisme de l'isoflurane, du sévoflurane et du desflurane est le foie, où l'agent subit une désalkylation et une déshalogénation par les microsomes hépatiques, aboutissant à la formation d'ions fluorures et d'un métabolite intermédiaire dénué d'activité hypnotique. Ce métabolite est un hexafluoro-isopropanol (HFIP) pour le sévoflurane, et un acide trifluoroacétique (TFA) pour l'isoflurane et le desflurane. Les enzymes impliquées dans ce métabolisme sont sous la dépendance du cytochrome P450 2E1 pour le sévoflurane et l'isoflurane. Ce cytochrome est principalement présent dans le foie humain, et non dans le rein, comme cela est constaté chez l'animal, comme le rat. L'activité du cytochrome 2E1 est variable selon les sujets ; elle est augmentée chez l'obèse et en cas de stéatose hépatique. L'HFIP subit une glucuronidation avant d'être excrété dans les urines ; l'acide trifluoroacétique est éliminé par voie urinaire après une réaction de conjugaison visant à le rendre hydrosoluble. La quantité de métabolites formés est proportionnelle au pourcentage métabolisé. Les fluorures, quant à eux, sont principalement fixés à l'os et, pour une part plus faible, éliminés par le rein. Les taux de fluorures sériques peuvent dépasser 50 mol l⁻¹ sans être associés à une quelconque toxicité rénale [32].

Les produits de dégradation des agents halogénés subissent aussi un métabolisme. L'intérêt de l'analyse de ce dernier est la potentielle toxicité qui pourrait en résulter. Le composé A ou

fluorométhyl 2,2-difluoro-1-(trifluorométhyl)vinyl éther, issu de la dégradation du sévoflurane suite à son contact avec la chaux sodée en circuit fermé, est métabolisé dans le foie par une glutathion-S-transférase puis par une dipeptase et une gamma-glutamyl-transférase ; les composés vont alors subir une nouvelle détoxification dépendant soit d'une bêta-lyase, soit d'une N-acétyltransférase. Il n'existe actuellement pas d'argument clinique pour imputer une toxicité à ces métabolites. [33]

Il est à noter que l'utilisation des nouvelles formes de chaux sodée minimisent l'apparition du composé A, du fait, la toxicité du sevoflurane est considérablement réduite.

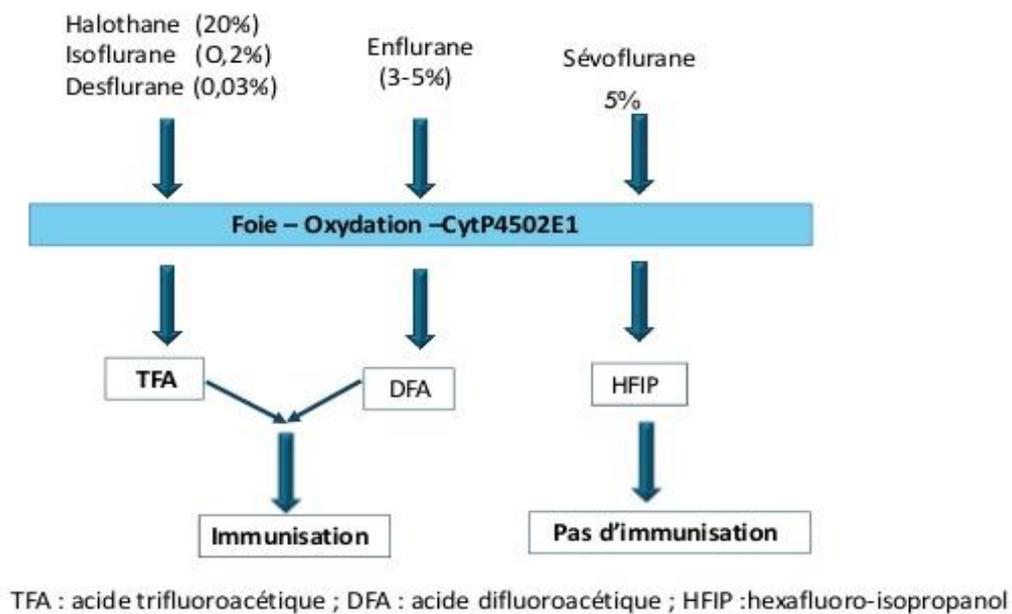


Fig 2 : voie métabolique simplifiée des agents halogénés.

(b) Élimination :

La fraction métabolisée des halogénés qui est estimée de 5% pour le sevoflurane, est excrétée par voie urinaire. Cependant, la majeure partie de ces composés est éliminée sous forme inchangée par voie pulmonaire.

Cette particularité des agents halogénés qui s'additionne à leurs faible coefficient de partage et donc leurs faible distribution dans le compartiment lipidique, explique le fait qu'ils soient les anesthésiants de choix chez les sujets souffrant d'obésité.

5. TOXICITÉ :

a) Toxicité hépatique :

La toxicité hépatique des agents halogénés résulte de deux mécanismes. La toxicité hépatique d'origine immunoallergique (dite de type II) est liée à la production d'acide trifluoroacétique, produit du métabolisme de l'isoflurane et du desflurane. Ces dérivés terminaux du métabolisme

se comportent comme des haptènes qui forment, avec les protéines cytosoliques hépatiques, un néo-antigène contre lequel l'organisme produit des immunoglobulines G spécifiquement dirigées contre les hépatocytes [34]. Plus le métabolisme de l'halogéné est important et plus la production de néo-antigènes est importante et plus le risque d'hépatite cytolytique est élevé [11]. Avec les halogénés actuels, l'incidence de cette hépatite cytolytique immunoallergique est faible, et n'est à l'origine que de publications sous forme de cas isolés d'autant plus rares que le métabolisme de l'agent est faible.

b) Toxicité rénale :

Deux agents anesthésiques par inhalation ont montré une toxicité rénale : le méthoxyflurane et l'enflurane. Ces deux agents ne sont plus utilisés dans la pharmacopée anesthésique. La localisation rénale de leur métabolisme et la production en parallèle de fluorures ont été identifiées comme les mécanismes de leur toxicité. Arguant de cette toxicité, certains médicaments comme l'isoflurane et le sévoflurane ont été initialement accusés d'une potentielle toxicité rénale. L'administration prolongée d'isoflurane induit certes une augmentation des concentrations sanguines de fluorures, mais la localisation exclusivement hépatique de son métabolisme explique l'absence de toxicité démontrée en situation clinique quelles que soient la fonction rénale antérieure et la durée d'administration du produit.[34]

6. CONCLUSION :

Parmi les agents halogénés, seuls l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane sont conservés dans l'arsenal thérapeutique anesthésique français. En pratique clinique habituelle, les différences pharmacodynamiques de ces trois agents sont minimales. Comparés à l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane sont essentiellement caractérisés par une cinétique plus rapide, en revanche, ils sont également plus coûteux. Tous les agents halogénés, quels que soient leurs coûts, restent néanmoins des choix plus économiques que les agents intraveineux, surtout utilisés en circuit fermé et encore plus en AINOC. Ils permettent également un réveil souvent plus rapide. Une plus grande maniabilité du sévoflurane et du desflurane constitue un argument essentiel à leur utilisation privilégiée par rapport à l'isoflurane. La moindre âcreté et la moindre solubilité du sévoflurane permettent son utilisation pour l'induction au masque chez l'enfant comme chez l'adulte. L'utilisation de l'AINOC prendra vraisemblablement une place croissante en pratique clinique ; mais son utilisation n'induit pas de grands changements dans la pratique quotidienne, si ce n'est l'augmentation du confort d'utilisation. [31]

2) ANESTHESIQUES INTRAVEINEUX :

THIOPENTAL

1. INTRODUCTION :

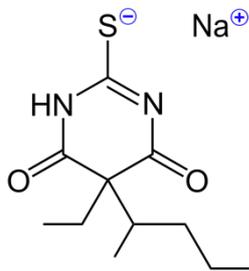
Découvert au début des années 1930, Le thiopental est un agent anesthésique intraveineux de courte durée d'action de la famille des barbituriques, utilisé en anesthésiologie comme agent d'induction, néanmoins, il peut être prescrit comme anticonvulsivant ou comme protecteur cérébral.

Il est indiqué dans des situations où échouent d'autres anesthésiants comme lors de l'induction de l'anesthésie chez les femmes enceintes, les sujets âgés et au cours des interventions chirurgicales urgentes à estomac plein. Il est également indiqué dans le traitement des états de mal épileptique.

Il a été retiré du marché en France en 2011 avec l'utilisation accrue d'autres médicaments le remplaçant notamment les benzodiazépines et le propofol.

2. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :

Le thiopental (5-ethyl-6-hydroxy-5-(pentan-2-yl)-2-sulfanylidene-2,5-dihydropyrimidin-4-olate) est une base faible (pKa 7,45 - 7,6 à 25-27 °C). Au pH physiologique, il est donc en grande partie non ionisé. Ceci, joint à sa grande liposoluble, favorise un passage rapide de la barrière hémato-encéphalique [35] et un transfert transplacentaire important et rapide avec des rapports fœto-



maternels de 0,4 à 1,1 pour le thiopental [...].Le rapport fœto-maternel du thiopental est supérieur à un ce qui s'explique par une concentration de l'albumine, principale molécule de liaison du thiopental, plus élevée chez le fœtus que chez la mère.[35].

Le thiopental n'est hydrosoluble que sous forme de sel. Il se présente sous forme de poudre à dissoudre avant utilisation (flacons de 0,5 et 1 g), avec de l'eau ou du NaCl 9 ‰, mais pas avec du Ringer lactate®, au risque d'entraîner une précipitation. La solution obtenue est stable au réfrigérateur 2 semaines environ [36]. Elle est fortement alcaline (pH > 10) et entraîne une nécrose tissulaire en cas d'administration périvasculaire ou intra- artérielle [38]. La concentration usuelle recommandée de thiopental est de 2,5 ‰ chez l'adulte et 1 ‰ chez l'enfant afin de limiter les conséquences d'une administration extravasculaire accidentelle. La forte alcalinité de la solution la rend bactériostatique. Lorsque cette solution rencontre d'autres agents en solution acide (en particulier des curares) dans la tubulure, il peut en résulter une précipitation et l'occlusion de la ligne de perfusion.[37]

3. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES

Les effets hypnotiques du thiopental sont observés à des doses de 4.88 à 8.11 mg/kg chez les sujets jeunes contrairement aux sujets âgés où seulement 70% de la dose suffirait pour obtenir les mêmes effets. [39].Des résultats pareils ont été observés par Christensen et Andreasen en

1978 ou il ont conclu que les doses nécessaires pour l'induction de l'anesthésie chez les femmes étaient inférieures par rapport aux hommes de la même tranche d'âge.[39]

a) Distribution

Après une injection unique, les effets hypnotiques du thiopental disparaissent par redistribution vers les tissus périphériques. Initialement, ses concentrations cérébrales sont élevées, en raison de l'importance du débit sanguin cérébral et de sa liposolubilité. L'équilibre entre sang et site d'action est donc rapide, ce qui explique le court délai d'action. Dans un deuxième temps, le thiopental se redistribue vers les territoires moins vascularisés ou dont le volume de distribution est plus grand (muscles, viscères, graisse). La concentration dans ces territoires continue à monter alors qu'elle est déjà redescendue dans le cerveau à des valeurs infracliniques. Cette redistribution explique la brève durée d'action du thiopental en injection unique malgré sa longue demi-vie d'élimination et son accumulation importante en cas de perfusion continue. Plus l'injection est rapide, plus la distribution initiale se fait vers les tissus richement vascularisés (cerveau), plus la fraction libre du thiopental est élevée et donc plus l'induction est rapide. En cas d'hypovolémie, les concentrations intracérébrales sont plus élevées à dose équivalente, car la redistribution préférentielle du débit sanguin vers le cerveau augmente [40]. Chez le patient obèse, l'intensité de l'effet initial est peu modifiée car la fraction de la dose dérivée vers la graisse est faible (le débit de perfusion de la graisse est de 1 à 2 % du débit cardiaque).[41] mais les concentrations dans le tissu adipeux peut atteindre des taux de 6 à 10 fois celles du plasma et être ainsi responsable des symptômes semblables à ceux de la veisalgie.***

80% du thiopental est lié aux protéines plasmatiques dont l'albumine et la principale, d'ailleurs chez Des patients en insuffisance rénale chronique avec hypoalbuminémie, la fraction libre(Fu) augmente de 15,7 à 28 %.

Le volume de distribution calculé est de 3,0 l kg⁻¹ si le calcul utilise la concentration plasmatique totale, mais de 1,5 l kg⁻¹ si on utilise la fraction libre (fu), c'est-à-dire un volume de distribution (Vd) identique aux sujets à fonction rénale normale [42].

Conséquemment à l'augmentation proportionnelle de la fraction libre du thiopental avec l'âge, la demi-vie du thiopental est également plus importante chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Néanmoins le VDss et le volume du compartiment central (Vc) restent inchangés. [43]

*** Veisalgie, du norvégien kveis, signifiant "inconfort succédant à la débauche", et du grec algia signifiant "douleur, communément connue sous le nom de gueule de bois, est une sensation inconfortable qui se manifeste à la suite d'une intoxication alcoolique.

b) Biotransformation

Une quantité négligeable des barbituriques est éliminée inchangée dans les urines malgré que leurs métabolites sont pareillement excrétés par cette voie

Il existe au moins trois réactions qui sont impliqués dans la biotransformation des thiobarbituriques. L'oxydation des groupements en position 5 de l'anneau barbiturique avec la

formation de radicaux carbonyle, hydroxyle et carboxyle. La deuxième réaction est la desulfuration et la troisième c'est la réaction d'hydrolyse qui permet l'ouverture du cycle. Cette dernière –malgré la certitude que cette réaction se produit chez l'homme– semble jouer un rôle minime dans le métabolisme des thiobarbituriques.

La réaction de desulfuration est responsable de la production d'un métabolite actif le pentobarbital qui se trouve dans le sang à des concentrations de 3 à 10% des concentrations initiales du thiopental.[44]

c) Élimination

Hormis la quantité de 0.3% excrétée inchangée par les urines [46], et les traces de pentobarbital éliminées par la même voie [45], le thiopental est éliminé essentiellement sous formes de métabolites

Le principal métabolite est le dérivé carboxylique qui compte pour 10 à 25% de l'excrétion rénale du thiopental [44]

Sa demi-vie d'élimination varie de 5 à 22 heures.[44]

4. MODE D'ADMINISTRATION :

Le thiopental est administré par voie intraveineuse mais il peut également être administré par voie rectale en usage pédiatrique pour les enfants qui refusent de coopérer et risquent de casser la seringue.[53]

Posologie

La dose habituelle pour l'induction de l'anesthésie est de 4 à 6 mg/kg mais il est impératif de prendre en compte les variations interindividuelles de la réponse à ce médicament. L'âge, le sexe, le poids et la condition générale du patient sont des facteurs de variation. [46]

5. PHARMACODYNAMIE:

Le thiopental est de moins en moins utilisé en France et à travers le monde, aux États-Unis il n'existe plus de générique du thiopental ayant l'autorisation de mise sur le marché. Il a perdu sa place à d'autres médicaments comme le propofol et l'éthomidate.

Il est utilisé comme agent d'induction avec les curares et les morphiniques surtout pour les interventions de courte durée vu qu'il présente une durée d'action très courte.

Le thiopental peut être administré pour traiter les états de mal convulsif résistants aux benzodiazépines, et pour la protection cérébrale en cas de traumatisme crânien car en plus de ses effets sur la circulation systémique, il agit sur la circulation cérébrale.

La réduction de l'hypertension intracrânienne est expliquée par la réduction du flux sanguin cérébral associée à une augmentation des résistances vasculo-cérébrales et la diminution du volume sanguin cérébral[10], en outre il diminue la consommation cérébrale de l'oxygène.

Mécanisme d'action

La principale cible du thiopental comme tous les barbituriques est le récepteur GABA-A. Macdonald et Barker ont conclu dans deux de leurs études que le phénobarbital –de façon légèrement moins importante que le pentobarbital– améliore les réponses a GABA post synaptique[47][48]. Il a été démontré également que le thiopental allonge la durée d'ouverture des canaux induite par le GABA résultant ainsi à la potentialisation des effets cliniques observés [49]

Il se lie à un site allostérique sur le récepteur GABA-A qu'on désigne communément comme le récepteur des barbituriques. C'est la liaison avec ce site qui confère à ce composé ses propriétés anesthésiantes et retarde le retour à la normale de la polarisation de la membrane des neurone GABAergiques et par conséquent la durés d'ouverture des canaux chlorure est allongée.[50] En outre, à doses plus élevées, le thiopental active directement les canaux chlorures.[51].

Autre sites d'action

Contrairement aux benzodiazépines qui ont une action spécifique, les barbituriques exerce leur action de potentialisation de la réponse au GABA par plusieurs mécanismes affectant la fonction synaptique et l'excitabilité neuronale intrinsèque.

Ils bloquent les sous-types non-NMDA (Kainate/AMPA) des récepteurs des glutamates [50]. De plus ils inhibent les canaux sodiques et calcique voltage dépendant. [52].

Il agit également comme antagoniste des sous-unités alpha 4 et alpha 7 des récepteurs NActh.

ÉTOMIDATE :



L'étomidate fait partie des agents hypnotiques utilisés pour l'induction anesthésique en chirurgie réglée, ainsi que pour l'induction à séquence rapide en réanimation et en situation extrahospitalière. Ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques font de lui un hypnotique d'action rapide apprécié pour la stabilité cardiovasculaire qu'il confère même chez les patients dont le statut hémodynamique est précaire. L'étomidate est aussi connu pour ses propriétés d'inhibition de la biosynthèse des stéroïdes par la corticosurrénale. Cet effet indésirable, essentiellement décrit et redouté lors de perfusions continues prolongées, pourrait apparaître dès la première injection et a conduit certains médecins à éviter l'utilisation de l'étomidate comme agent d'induction au moins pour certaines catégories de patients. En attendant les résultats d'études de grande ampleur en cours (qui permettront peut-être de confirmer ou d'infirmer ces craintes), il paraît important d'envisager les différentes propriétés de cet agent et l'expérience clinique accumulée depuis sa mise sur le marché il y a plus de 35 ans [54].

1. PROPRIÉTÉS PHYSICOCIMIQUES :

Synthétisé en 1964 (R(+)-éthyl-1(-méthyl-benzyl)imidazole-5- carboxylate) par Janssen et al. [54], l'étomidate est utilisé en pratique clinique depuis 1972. Sa forme galénique la plus ancienne (Hypnomidate®) est aujourd'hui retirée du marché aux États-Unis, en Australie, au Canada et remplacée par une nouvelle spécialité (Étomidate Lipuro®). L'étomidate est un composé imidazolé complexe, carboxylé, possédant un atome de carbone chiral [55]. Son poids

moléculaire est de 342 Da [56], il possède un faible caractère basique ($pK_a = 4,5$) et lipophile (coefficient de partage octanol/eau : 1 000) [57]. Au pH physiologique (7,4), l'étomidate est lié à 76 % à l'albumine quelle que soit la présentation galénique. Seule la forme libre est active sur le plan métabolique. En fonction du solvant, le pH et les propriétés physicochimiques de la formulation d'étomidate à 2 mg ml⁻¹ varient. Lorsque le solvant utilisé est le propylène glycol à 35 % (Hypnomidate®), la formulation possède un pH de 6,9 et une osmolarité élevée ($> 4\ 500$ mOsmol l⁻¹). L'excipient de l'Étomidate Lipuro® est constitué d'huile de soja, de triglycérides à chaînes moyennes, de glycérol, de lécithine d'œuf, d'oléate de sodium et d'eau pour préparations injectables. De ce fait, le pH et l'osmolarité de l'Étomidate Lipuro® sont respectivement de 7,5 et 400 mOsmol l⁻¹ [58]. Cependant l'utilisation de ces composés présente l'inconvénient de la possible survenue des réactions allergiques vis-à-vis un ou plusieurs de ces composés.

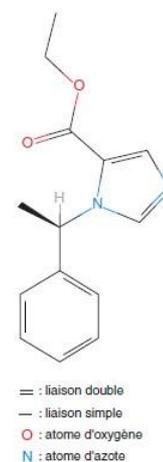


Figure 1. Structure chimique de l'étomidate.

2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :

Les caractéristiques pharmacocinétiques remarquables de l'étomidate sont principalement :

- un métabolisme hépatique ;
- une forte liaison aux protéines plasmatiques ;
- une pharmacocinétique prévisible, peu modifiée par les variations de l'hémodynamique systémique [54].

a) Mécanismes d'action :

La cible de l'étomidate est le récepteur GABA-A (acide gamma aminobutyrique), canal ionique inhibiteur, membre de la superfamille dite cys-loop du fait d'un motif caractéristique de sa séquence protéique. Le récepteur GABA_A possède une structure pentamérique, formé de cinq sous-unités parmi les six existantes (α , β , δ , ξ , π et ρ) [64]. L'activité facilitatrice de l'étomidate sur les récepteurs GABA-A est conditionnée par la présence de sous-unités β et leur type [67-69]. En effet, l'action sur certains récepteurs GABA_A (contenant essentiellement des sous-unités β_3) est responsable de l'absence de mouvement aux stimuli nociceptifs alors que l'action exercée sur d'autres récepteurs GABA-A (composés de sous-unités β_2 et β_3) provoque l'effet sédatif [90].

b) Implications cliniques des propriétés pharmacocinétiques

- En fonction de l'âge

Les variables pharmacocinétiques déterminées par dosages plasmatiques itératifs chez huit patients adultes ont été rapportées à un modèle tri-compartimental [58] et sont rappelées dans le Tableau 1. Les caractéristiques principales sont un volume de distribution important et une clairance hépatique environ égale à la moitié du débit sanguin hépatique. Les répercussions cliniques de ces caractéristiques pharmacocinétiques sont une captation tissulaire majeure et des concentrations plasmatiques peu modifiées par des variations du débit sanguin hépatique ou total (coefficient d'extraction hépatique : 0,5 [58]). Le métabolisme de l'étomidate (hydrolyse de sa chaîne latérale éthylester) est presque exclusivement hépatique (enzymes microsomales hépatiques et estérases plasmatiques) et conduit à des métabolites inactifs (acide carboxylique). Ces métabolites sont éliminés par le rein (85 %) et dans la bile (13 %) [59]. Bien que la pharmacocinétique de l'étomidate soit peu documentée chez l'enfant, le modèle tri-compartimental s'applique également et rend compte des concentrations observées après un bolus unique. Par rapport à l'adulte, la pharmacocinétique de l'étomidate chez l'enfant se caractérise par un plus grand volume de distribution initial (+ 50 %), une demi-vie initiale plus longue et une clairance totale plus élevée [60]. Afin d'obtenir des concentrations plasmatiques identiques à celles retrouvées chez l'adulte, il est nécessaire de majorer la dose d'induction de 30 %. Chez le sujet âgé, des modifications pharmacocinétiques (réduction du volume de distribution et de la clairance plasmatique) expliquent des doses d'induction moindres par rapport aux patients plus jeunes [61] et des délais de réveil qui peuvent être allongés.

L'étomidate n'a toujours pas d'AMM chez l'enfant de moins de deux ans.

- **En fonction de la situation clinique**

- **Cirrhose**

La pharmacocinétique chez les patients cirrhotiques est modifiée dans le sens d'une majoration de la fraction libre (40 %), d'un allongement de la demi-vie d'élimination par augmentation du volume de distribution et diminution de la clairance [57].

- **Hémorragie aiguë**

De Paepe et al. ont étudié les modifications pharmacologiques de l'étomidate induites par une spoliation sanguine calibrée (18 ml kg⁻¹ soit 30 % de la masse sanguine) chez le rat [62]. Les auteurs mettent en évidence des modifications pharmacocinétiques (réduction du volume de distribution du compartiment central et diminution modérée de la clairance systémique) sans altération des propriétés pharmacodynamiques de l'étomidate (signaux électroencéphalographiques identiques pour une même concentration plasmatique).

- **Grossesse**

Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été observé chez l'animal. Du fait d'une demi-vie plasmatique courte et d'un passage transplacentaire limité, les concentrations

Tableau 1. Variables pharmacocinétiques déterminées chez huit patients après administration unique de 0,3 mg kg⁻¹.

Paramètre	Valeur (moy ± DS)
T _{1/2α} demi-vie initiale (min)	2,6 ± 1,3
T _{1/2β} demi-vie intermédiaire (min)	28,7 ± 14,0
T _{1/2γ} demi-vie d'élimination (h)	4,6 ± 2,6
Volume du compartiment central (l)	23,2 ± 11,4
Vd _{ss} volume de distribution apparent (l kg ⁻¹)	4,5 ± 2,21
Fraction dans le compartiment central (%)	7
Concentration plasmatique efficace (µg ml ⁻¹)	> 0,2
Clairance plasmatique totale (ml min ⁻¹)	860 ± 230
Clairance hépatique (ml min ⁻¹)	739

Moy : moyenne ; DS : déviation standard.

maternelles d'étomidate diminuent rapidement après injection unique et le rapport de concentration fœto-maternelle est favorable (1/24) [63].

3. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :

a) Effets sur le système nerveux central :

- **Effets hypnotiques**

L'étomidate est un hypnotique pur dépourvu d'effet analgésique. Du fait de ses propriétés pharmacocinétiques qui lui assurent un franchissement rapide de la barrière hémocéphalique, l'étomidate est un agent hypnotique de délai et de durée d'action brefs après une injection unique [90].

- **Modifications électrophysiologiques**

Cette impression clinique d'un réveil préanesthésique secondaire dose-dépendant n'est pas confirmée par les travaux électrophysiologiques de Lallemand et al. [68]. Dans leur étude qui incluait 30 patients, les auteurs comparaient les effets hypnotiques de trois doses d'étomidate à l'induction anesthésique : 0,2 ; 0,3 et 0,4 mg kg⁻¹. L'évaluation était à la fois clinique (perte du réflexe ciliaire, mouvement à la laryngoscopie, mémorisation) et paraclinique par l'analyse de l'index bi-spectral du signal électroencéphalographique (BIS). Le seul paramètre permettant de prédire l'absence de mouvement à la laryngoscopie était une valeur de BIS < 50. De plus, les effets cliniques (délai de perte du réflexe ciliaire) et paracliniques (délai pour une diminution du BIS < 50) de l'étomidate n'étaient pas dose-dépendants [65].

- **Modifications de l'hémodynamique cérébrale**

Dans une étude clinique menée auprès de huit patients souffrant d'un processus expansif intracrânien, Modica et al. [69] observent une diminution de la pression intracrânienne (PIC) de 50 % lorsque l'induction anesthésique par étomidate est titrée pour obtenir le silence électrique cérébral. Simultanément, la pression artérielle moyenne (PAM) est conservée si bien que la pression de perfusion cérébrale (PPC) (obtenue par l'équation suivante : $PPC = PAM - PIC$) est conservée. Ces effets bénéfiques observés chez des patients adultes ont été confirmés dans une cohorte d'enfants traumatisés crâniens [70]

- Point important : Afin d'éviter des épisodes de réveil préanesthésiques (cliniques ou électroencéphalographiques), l'intubation et l'entretien de l'anesthésie doivent être mis en œuvre rapidement après induction par étomidate [90].

- **Effets sur l'œil**

L'étomidate a la propriété de réduire la pression intraoculaire de plus de 50 %, de façon plus importante qu'une dose équianesthésique de thiopental [71] et qu'une anesthésie inhalatoire [72]. Par rapport au propofol, l'induction anesthésique par étomidate confère une réduction

équivalente de la pression intraoculaire, mais une moindre baisse de la pression artérielle moyenne [73].

b) Effets sur le système cardiovasculaire :

1. **Stabilité tensionnelle**

La stabilité hémodynamique qu'offre l'étomidate est probablement la propriété la plus appréciée en pratique clinique. Chez l'homme, l'étomidate modifie peu la fréquence cardiaque et induit une diminution minimale (inférieure à 10 %) des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, de la pression veineuse centrale, de la pression artérielle pulmonaire moyenne et de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) [87]. Ces variations hémodynamiques minimales ont été observées aussi bien chez le patient avec [75] que sans dysfonction myocardique [78]. Concernant la balance énergétique myocardique, des doses de 0,3 mg kg⁻¹ augmentent le débit coronaire de 19 % sans augmentation parallèle de la consommation myocardique en oxygène.

2. **Inotropisme**

L'étomidate semble peu affecter les indices de contractilité tels que la DP/Dtmax (pente maximale d'augmentation de pression dans le ventricule gauche) ou le temps d'éjection ventriculaire. Chez le cochon, certaines équipes [79] montrent une diminution dose-dépendante du débit cardiaque, de la DP/Dtmax, ainsi que du raccourcissement pariétal avec l'étomidate ; il faut cependant remarquer qu'aux doses testées les plus basses (0,3 mg kg⁻¹), correspondant à celles utilisées en pratique clinique, les effets hémodynamiques sont relativement faibles dans cette étude.

3. **Baroréflexe**

L'analyse spectrale battement par battement de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique permet d'étudier l'évolution de la réponse baroréflexe après l'injection de différents hypnotiques à l'induction [80]. Contrairement au propofol et au thiopental, l'étomidate n'altère quasiment pas le fonctionnement du baroréflexe à haute pression. Ce résultat est confirmé par une autre équipe [81] à l'aide d'une méthodologie différente : la micron-urographie sur le muscle péronier.

c) Effets respiratoires :

L'étomidate n'exerce que peu d'effets sur la mécanique ventilatoire. Il n'induit pas d'histaminolibération (dans sa formulation la plus récente en émulsion lipidique [82]), provoque une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et induit parfois de brèves périodes d'hyperventilation [56].

d) Effets sur la fonction surrénalienne :

4. **En administration continue**

L'étomidate a été utilisé en perfusion continue comme agent d'entretien de l'anesthésie ou comme agent de sédation en réanimation. Cette utilisation de l'étomidate a été remise en question puis interrompue après les publications de Ledingham et al. [83]. En effet, cette équipe de Glasgow remarque une importante élévation de la mortalité, de 25 à 44 %, entre 1979-1980

(alors que l'agent sédatif utilisé était principalement une benzodiazépine) et 1981- 1982 (période pendant laquelle la sédation était assurée par de l'étomidate en perfusion continue), chez des patients polytraumatisés, sous ventilation mécanique, présentant en outre des scores de gravité similaires.

5. Après injection unique

De nombreuses études [71, 72] ont cherché à analyser les effets surrénaliens de l'étomidate après une injection unique chez l'homme. Si, avec des doses d'induction allant de 0,04 à 0,5 mg kg⁻¹, des dépressions doses-dépendantes de la fonction surrénalienne ont été démontrées (dosages du cortisol couplés à des tests de stimulation de 12 heures [85] à 24 heures [86] après injection unique), il n'a pas été mis en évidence de répercussions cliniques (hypotension, morbi-mortalité péri-opératoire, durée d'hospitalisation) ou biologiques (déséquilibre hydroélectrolytique).

- Point important : L'étomidate interagit avec la biosynthèse des stéroïdes. Les implications cliniques qui en découlent sont les suivantes :
- Diminution dose-dépendante de la stéroïdogénèse par inhibition enzymatique pouvant aboutir à une insuffisance surrénale ;
- Contre-indication à l'utilisation de l'étomidate pour sédation en perfusion continue du fait d'une majoration de la morbi-mortalité hospitalière dans ces conditions d'utilisation ;
- Innocuité de l'insuffisance surrénale transitoire (provoquée par l'injection unique d'étomidate) remise en cause, notamment chez les patients en choc septique.

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

a) Douleur à l'injection

La douleur liée à l'injection d'étomidate au cours de l'induction anesthésique est uniquement due au propylène glycol servant de solvant dans la forme galénique la plus ancienne. Ainsi, Doenicke et al. [29] ont comparé la douleur à l'injection chez 20 volontaires sains dont dix recevaient une perfusion de 0,3 mg kg⁻¹ d'étomidate dilué dans du propylène glycol et dix la même posologie d'Étomidate Lipuro® dont le solvant est constitué de triglycérides. Les douleurs à l'injection étaient significativement plus fréquentes avec la formulation la plus ancienne contenant le propylène glycol : neuf patients sur dix rapportaient une douleur modérée à sévère contre un patient sur dix recevant de l'Étomidate Lipuro® [90].

b) Hémolyse

La préparation d'étomidate dissous dans du propylène glycol (Hypnomidate®) possède une osmolarité élevée (4 965 mosOmol l⁻¹) responsable d'une hémolyse intravasculaire chez certains patients (augmentation de l'hémoglobine libre de 217 mg l⁻¹). Dissous dans une émulsion lipidique, l'étomidate possède une osmolarité bien plus faible (400 mOsmol l⁻¹) et ne semble pas responsable d'une hémolyse cliniquement significative dans un collectif de 49 patients [87].

c) Myoclonies, convulsions

Par rapport aux autres agents hypnotiques (thiopental, propofol), l'étomidate est associé à des mouvements myocloniques à l'induction anesthésique avec une incidence pouvant atteindre 75 à 80 % [88]. C'est bien la molécule et non son solvant qui est à l'origine de cet effet indésirable [36] dose-dépendant et minimisé par la prémédication. Il semble que les myoclonies soient liées à une désinhibition transitoire des structures cérébrales profondes sous-corticales [90].

5. CONCLUSION :

L'étomidate reste un hypnotique majeur de la pharmacopée anesthésique et pour tous les acteurs de l'urgence (médecine préhospitalière, urgence, réanimation). Son profil pharmacologique lui confère un index thérapeutique large qui, associé à sa rapidité d'action et à la prédictibilité de son effet clinique, procure une sécurité importante chez les patients hémodynamiquement instables ou à risque de le devenir lors de l'induction. Une grande proportion des effets indésirables autrefois imputés à l'étomidate (mais en fait liés au propylène glycol) ont définitivement disparu avec la formulation actuelle qui devrait être la seule utilisée. Son administration en perfusion continue pour la sédation au long cours est définitivement à bannir. Persiste la question, non résolue à l'heure actuelle, de l'insuffisance surrénale relative provoquée par l'utilisation d'étomidate même en injection unique. Chez les patients en choc septique, la prudence recommanderait soit de sursoir à son utilisation, soit de l'associer à un traitement substitutif par hémisuccinate d'hydrocortisone (dont tout patient non-répondeur au test au Synacthène® devrait bénéficier selon les dernières recommandations françaises et internationales). En dehors du choc septique, aucun élément factuel ne permet actuellement de déconseiller l'emploi de l'étomidate pour l'induction anesthésique (anesthésie réglée du patient fragile ou ISR dans le contexte de l'urgence). Les résultats d'études en cours de haut niveau de preuve devraient permettre de confirmer ou d'infirmer l'impression clinique de sécurité et d'innocuité dont jouit ce médicament en injection unique depuis plus de 30 ans. [90]

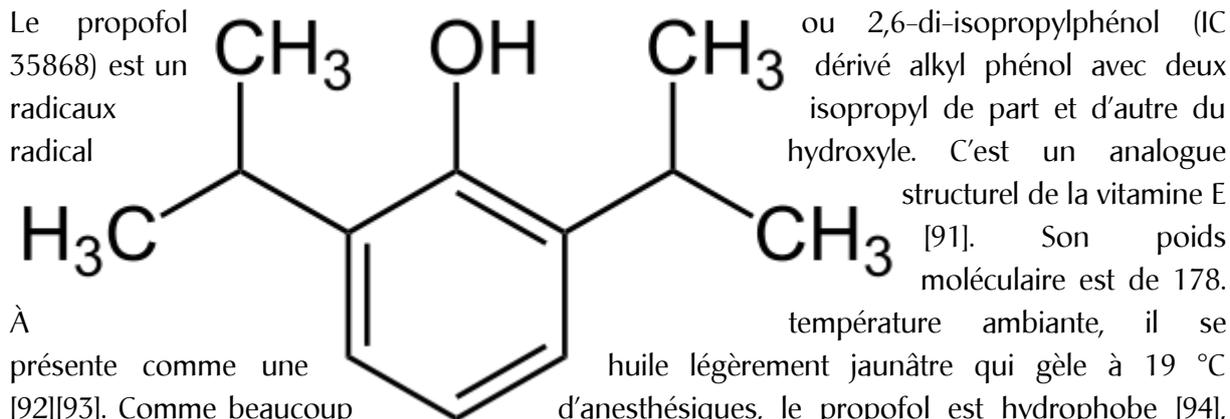
PROPOFOL :

Le propofol est le dernier hypnotique à être découvert. Il a été mis à la disposition des médecins de la communauté de l'anesthésiologie grâce aux travaux de l'anesthésiste-vétérinaire Ian Glenn en 1970.

Il demeure l'un des agents hypnotiques les plus utilisés en salles de chirurgies, succédant ainsi le thiopental.

1. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :

Le propofol (35868) est un radical



La perfusion de propofol peut entraîner une coloration verte des urines [96]. Ce phénomène qui est appelé verdoglobinurie est dû au métabolisme du propofol aboutissant à un dérivé phénolique vert conjugué dans le foie et excrété par le rein [97]

2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :

Après l'injection intraveineuse d'un bolus de médicament génère dans le plasma une concentration dont la valeur décroît avec le temps. La courbe de décroissance de la concentration plasmatique peut être décomposée en une somme d'exponentielles qui constituent un modèle pharmacocinétique. L'évolution de sa concentration au sein de l'organisme est régie par deux processus fondamentaux que sont la distribution et l'élimination. [98].

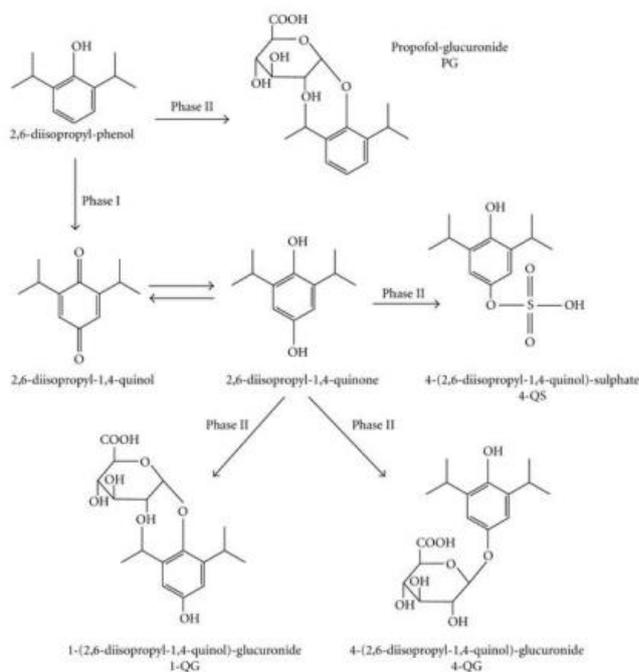
Après une injection unique, le délai d'action du propofol est de 30-40 s, son effet maximal est atteint en 1 min et sa durée d'action est de 5-10 min [112].

a) Distribution

La liaison du Propofol aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 98 %, sa fraction libre est de l'ordre de 1.5 % à 2 % ; il passe facilement la barrière foetoplacentaire [99]. Après une injection en

bolus de propofol, les concentrations sanguines décroissent rapidement du fait d'une distribution extensive vers les compartiments périphériques. Les volumes de distribution du propofol dans le compartiment central (V_{dc}), à l'état d'équilibre (V_{dss}) et pendant l'élimination (V_d) sont importants (13 à 76L, 171 à 349L et 209 à 1008L respectivement.)[100]. Cette distribution, qui abaisse rapidement les concentrations en dessous de la zone d'efficacité clinique, explique la rapidité du réveil, même après une perfusion continue de propofol. Le retour des compartiments profonds, et par voie de conséquence l'élimination secondaire du propofol sont lents, ce qui explique une demi-vie terminale sans rapport avec la durée d'action clinique dans la mesure où les concentrations concernées sont largement en dessous des valeurs efficaces [100].

b) Biotransformation



Chez l'homme et le chien, le propofol se caractérise par un coefficient d'extraction* hépatique et rénal très élevé, d'où son élimination très rapide de l'organisme. Elle est majoritairement due au métabolisme de phase II qui est la glucuronidation [101]. Les variations interindividuelles dans la biotransformation auront pour conséquences directes des variations dans le processus d'élimination du propofol ainsi que dans la réponse pharmacologique.[102]

Moins de 1 % du propofol administré est excrété inchangé. Le propofol est rapidement métabolisé, principalement

dans le foie en glucuro et sulfoconjugués, composés inactifs éliminés par le rein. Le propofol subit également une hydroxylation en 4 par le cytochrome P450 2B6, aboutissant à la formation d'un 2,6-diisopropyl-1,4-quinol, qui peut également être conjugué. L'existence d'un métabolisme extra-hépatique du propofol a été attestée par l'apparition de métabolites pendant la phase anhépatique de la transplantation hépatique [103]. Ce métabolisme extrahépatique prend place essentiellement dans les reins [104] et dans l'intestin grêle [105]. Les poumons ne contribuent pas de façon significative à la clairance du propofol [106]. Cependant, de petites quantités de propofol sont éliminées dans l'air expiré, et une concentration télé-expiratoire peut être mesurée par spectrométrie de masse, et pourrait dans le futur être utilisée pour monitorer l'administration de propofol [107].

c) Élimination :

L'organisme peut être assimilé à un modèle à trois compartiments comprenant un compartiment central (sang et organes richement vascularisés) à partir duquel se font la distribution et

l'élimination, et deux compartiments périphériques, l'un à équilibration rapide (grossièrement muscles et tissus splanchniques), l'autre à équilibration lente (tissu adipeux). L'agent circule du compartiment central vers les compartiments périphériques et en revient par diffusion passive selon un gradient de concentration, à une vitesse dépendante d'une constante de transfert qui peut différer pour l'entrée et la sortie du compartiment. L'élimination définitive se fait à partir du compartiment central.[98]

Le propofol du fait de sa forte lipophilie, est distribué rapidement dans le tissu adipeux mais il sort de ce compartiment lentement, ceci peut expliquer la lenteur de sa demi-vie d'élimination (3.5h) par rapport à la durée du réveil immédiat qui est de l'ordre de 5 à 10 minutes

Demi-vie contextuelle

Pour remédier aux difficultés qui se posaient dans la détermination des doses liées à la discordance entre la demi-vie d'élimination et le temps du réveil on a eu recours à la demi-vie contextuelle.

De façon générale La demi-vie contextuelle se définit par le temps que met la concentration dans le compartiment central pour baisser de 50%. Elle dépend des possibilités de métabolisme et d'élimination du produit mais surtout au début de la distribution du produit dans les compartiments périphériques, qui agissent comme un véritable « éponge ». Mais les composés dont le volume de distribution est le plus important sont susceptibles de s'accumuler dans l'organisme et de voir cette demi-vie augmenter de manière importante si l'on utilise une dose importante ou des administrations prolongées. Il a également été décrit des « recirculations » ; c'est un phénomène dynamique qui survient notamment au réveil, lors du réchauffement car la modification de la vascularisation de certains territoires périphériques peut favoriser le relargage vers le compartiment central. Ce problème a été décrit avec le fentanyl. [108]

À l'arrêt de la perfusion, la courbe de décroissance des concentrations sanguines est caractérisée par deux périodes successives. En premier lieu, on observe une diminution très prononcée et rapide des taux sanguins. Cette décroissance est secondaire au transfert du propofol du sang vers les compartiments périphériques. C'est durant cette phase que se produit en 5 à 10 minutes le réveil immédiat (ouverture des yeux à la commande). Puis la courbe de décroissance s'infléchit fortement. La diminution des concentrations est alors due au métabolisme de la molécule et au retour très lent du propofol du compartiment profond vers le sang[...].la demi-vie contextuelle du propofol est de l'ordre de 5 à 10 minutes. Si la durée d'administration augmente, la demi-vie contextuelle en fait de même sans toutefois atteindre la valeur de la $T_{1/2\beta}$. Le propofol est l'hypnotique dont la demi-vie contextuelle est la plus courte.[95]

3. MODALITÉS D'ADMINISTRATION :

Le bolus et la perfusion continue sont les techniques les plus rencontrés en anesthésiologie mais récemment une nouvelle technique a vu la lumière du jour en fin des années 1990 qui est l'anesthésie intraveineuse assistée par ordinateur (AIVOC) [109]. Le propofol est le premier agent anesthésique qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour AIVOC grâce à un appareil de perfusion spécifique (Diprifusor®)

AIVOC :

L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) est une modalité d'administration des agents intraveineux visant à obtenir et contrôler au niveau du plasma ou du site d'action une concentration cible choisie par le praticien en fonction du patient et de l'effet clinique recherché. Ce raisonnement en concentration est habituel avec les agents halogénés, grâce à la mesure extemporanée des concentrations télé-expiratoires de l'agent inhalé. La dose délivrée au niveau du vaporisateur en $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ou en $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ et le schéma d'administration importent peu, seuls importent le niveau d'anesthésie et la concentration qui le procure. Pour les agents intraveineux, les concentrations plasmatiques et celles au site d'action ne peuvent pas être mesurées en temps réel. Elles sont donc prédites d'après les principes pharmacocinétiques régissant le devenir de chaque agent dans l'organisme.[98]

Depuis l'utilisation de l'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC), on connaît bien les concentrations efficaces de propofol [110]. L'induction anesthésique est en règle obtenue avec une concentration plasmatique de 4 à 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [111]. Pendant l'entretien, la concentration doit être comprise en général entre 3 et 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$; elle dépend du stimulus adrénergique, de l'administration conjointe de médicaments et de la réponse clinique de chaque patient. Après l'arrêt de la perfusion, le patient ouvre les yeux lorsque la concentration de propofol précalculée par l'ordinateur est comprise entre 1 et 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$. [112]

4. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :

Propofol, un anesthésique intraveineux à action rapide est devenu largement utilisé par la communauté de l'anesthésiologie depuis son introduction à la fin des années 80 non seulement dans les salles opératoires mais également dans d'autres départements grâce à ses multiples avantages. Il a été démontré récemment que le propofol est pourvu d'un large éventail d'effets non-anesthésiques. Ce médicament stimule la production de monoxyde d'azote (NO) constitutif et inhibe la production de NO inducible. Il présente aussi des propriétés anxiolytiques qui peuvent être en relation avec son action sur plusieurs systèmes neuromédiateurs. En outre, il a des effets antioxydant, immunomodulateur, analgésique, antiémétique et neuroprotectrice.

De plus le propofol peut inhiber à la fois l'agrégation plaquettaire et l'augmentation intracellulaire du calcium en réponse à la thrombine ou à l'ADP. Il inhibe également de façon directe les canaux KATP du sarcolemme cardiaque d'où ses effets cardioprotecteurs. [113]

Le propofol présente des effets cliniques dose dépendants. [114]

a) Mécanisme d'action

1. Effet sur les récepteurs GABA-A

un large éventail d'études expérimentales faites au cours du dernier siècle ont montré que l'inhibition centrale GABAergique est la première cible dans la médiation de certains des effets pharmacologiques du propofol. Le GABA est le principale neurotransmetteur inhibiteur au

niveau du système nerveux central (SNC), ses actions sont principalement à son interaction avec au moins deux classes de récepteurs qui sont les récepteurs GABA_A et GABA_B. Les récepteurs GABA_A font partie de la superfamille des récepteurs couplés à la protéine G et sont liés à des canaux de K⁺ et de Ca²⁺. Les récepteurs GABA_A sont ligand-dépendants et sont également couplés à des canaux internes de chlorures. La classe des récepteurs GABA_A est la plus sensible au propofol [115]. L'une des plus importantes résultats des recherches récentes dans le domaine de l'anesthésie générale est l'observation qu'un grand nombre d'agents anesthésiques qui sont chimiquement dissemblables; partagent la capacité d'influencer la fonction des récepteurs GABA_A[116]

2. Autres sites d'action

Pareillement à la plupart des anesthésiques généraux, il a été démontré que le propofol interagit avec différents récepteurs des neuromédiateurs. Comme ces interactions se passent à des concentrations habituellement utilisées en clinique, on pourrait suggérer qu'ils contribuent à l'effet anesthésique de ce composé. De plus, grâce à l'homologie et les similarités entre plusieurs membres de la superfamille des canaux ioniques ligand-dépendants (récepteurs GABA_A, Glycine, nicotiques et 5-HT₃)[117], on attendrait à ce que ces protéines membranaires soient des cibles sensibles à l'action du propofol.

La sensibilité des récepteurs de la glycine au propofol a été démontrée par TG Hales et JJ Lambert en 1991 [118]. Le propofol a potentialisé de façon dose-dépendante les courants de Cl⁻ évoqués par la glycine. Des résultats similaires ont été obtenus plus récemment avec des récepteurs de glycine clonés, exprimés par des ovocytes des *Xenopus*. [119][120]. Dans une étude comparative, menée par les mêmes chercheurs avec M Pestis et D Belelli, il a été prouvé qu'à une valeur similaire à la concentration efficace médiane EC₅₀, le propofol a potentialisé la fonction des récepteurs de GABA_A et de Glycine. À un intervalle de concentrations plus élevées il a activé de façon directe les courants Cl⁻ au niveau des récepteurs à Glycine en l'absence de cette dernière. [121]

Les neurorécepteurs de l'Acétylcholine représentent une autre cible très sensible. Le propofol engendre l'inhibition de la fonction de ces récepteurs à des valeurs similaires à la concentration inhibitrice médiane IC₅₀ à des doses micro molaires. [122][123] Des résultats pareils ont été obtenus avec des récepteurs clonés exprimés par des ovocytes de *Xenopus*. [124].

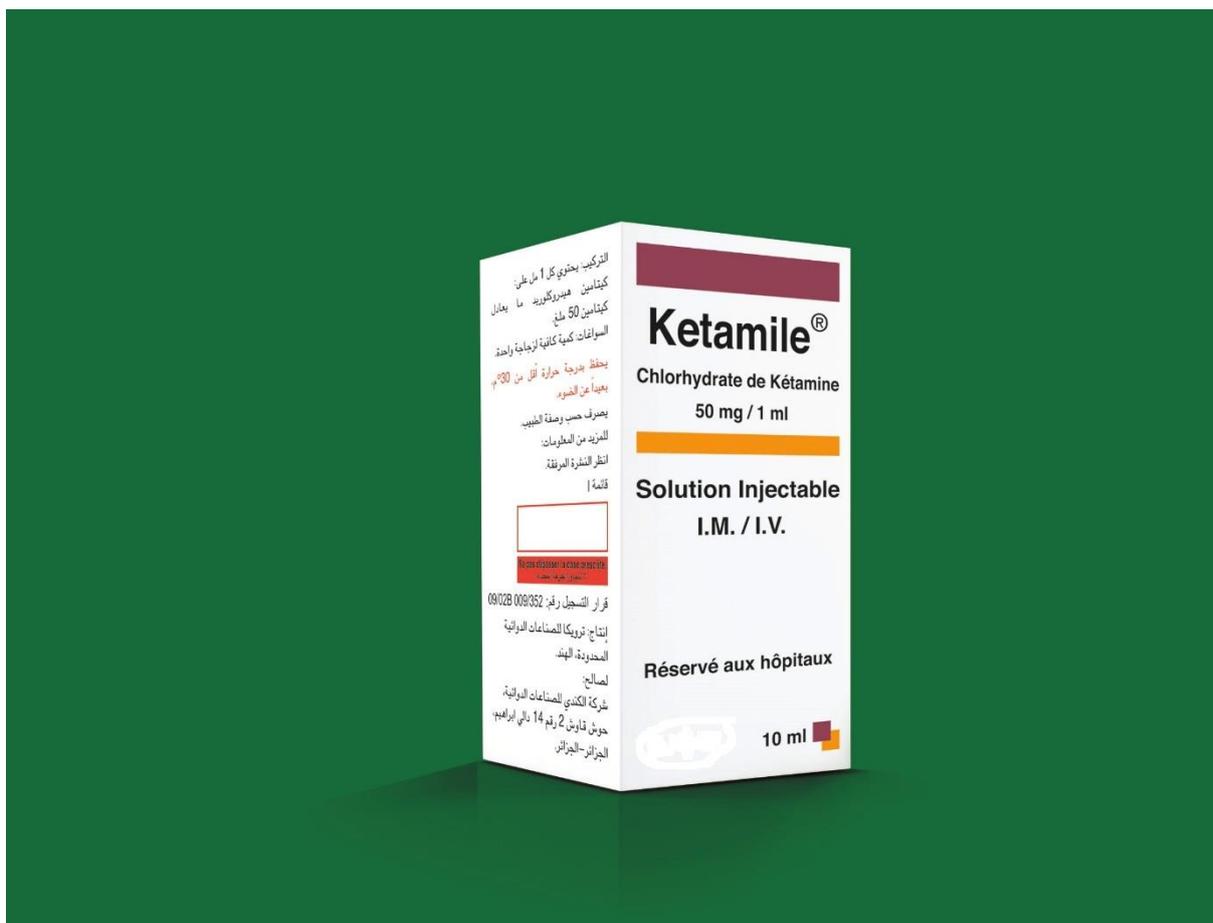
Contrairement à la plus part des autres anesthésiques généraux volatils comme l'isoflurane et l'Halothane, le propofol n'a pas amélioré la fonction des récepteurs de la sérotonine 5-HT₃ exprimés sur des ovocytes de *Xenopus*. [125]. Grâce au rôle de ces récepteurs dans le contrôle des nausées et du vomissement, leur insensibilité au propofol peut être la cause de la faible incidence de ces complications en post-opératoire. [118]

Les récepteurs excitateurs de glutamate sont également sensibles à l'action du propofol. Tandis que les récepteurs sélectifs de kinases semblent être généralement insensibles [126] ou seulement peu sensibles [127]. Les récepteurs à NMDA sont négativement modulés par le propofol [118]. Cependant, comparé à d'autres récepteurs, leur sensibilité est moins importante [126]. À titre d'exemple, sur des ovocytes de *Xenopus*, 25 et 300 µM de propofol résultait à l'inhibition des

réponses évoquées par NMDA par des valeurs respectives de 8 et 34%. D'autre part Orser et al. ont conclu que la valeur de CI_{50} pour l'inhibition des réponses NMDA sur des neurones hippocampiques cultivés de rat était de l'ordre de 160 μM . les mêmes chercheurs ont conclu qu'à une dose de 100 μM , le propofol diminuait de façon inversement proportionnelle, la probabilité d'ouverture des canaux mais n'a pas eu d'influence sur la durée d'ouverture ou la conductance de ces canaux. [128].

*coefficient d'extraction : se définit comme la fraction du flux sanguin traversant un organe qui est épurée complètement du médicament par unité du temps

KÉTAMINE :



1. INTRODUCTION :

Dans les années 1950, les laboratoires Parke-Davis isolent la phencyclidine (PCP, Sernyl®, angel-dust), dotée de propriétés analgésiques et dépourvue d'effets déprimeurs cardiorespiratoires, mais inductrice de troubles psychiques prohibitifs. Après l'essai de la cyclohexamine, la kétamine (CI-581) est synthétisée en 1962 par Calvin Stevens. Moins puissante que la PCP, elle provoque moins de problèmes psychiques au réveil. Commercialisée en 1969 aux États-Unis, elle est utilisée pendant la guerre du Vietnam. Malgré une mise à l'écart en anesthésie, la revue de White fait le point en 1982 d'une décennie de recherche. Les années 1990, consacrées à la pharmacologie du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), revisitent les effets analgésiques, tant somatiques que viscéraux, de doses faibles qui limitent les effets secondaires. Le terme, inexact, d' « analgésique de surface » tombe en désuétude. Le renouveau de la kétamine, médicament « antihyperalgésique » synergique des morphinomimétiques, s'intègre dans les stratégies modernes d'analgésie multimodale, préventive des douleurs postopératoires.[129]

2. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHEMISTIQUES :

La kétamine (Fig. 1) est une arylcycloalkylamine hydrosoluble (2-[O-chlorophényl]-2-méthylaminocyclohexanone) de poids moléculaire 238 kDa et de pKa 7,5. Le Kétalar® est

commercialisé en France sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse (pH 3,5 à 5,5). C'est le mélange racémique de deux énantiomères. La S(+)-kétamine (structure dans l'espace en S, mais qui dévie la lumière à droite) est environ quatre fois plus puissante que la R(-)-kétamine et deux fois plus que le racémique. Provoquant moins d'effets secondaires, elle est disponible, isolée (Kétanesth®), en Allemagne, en Autriche et au Pays-Bas [129].

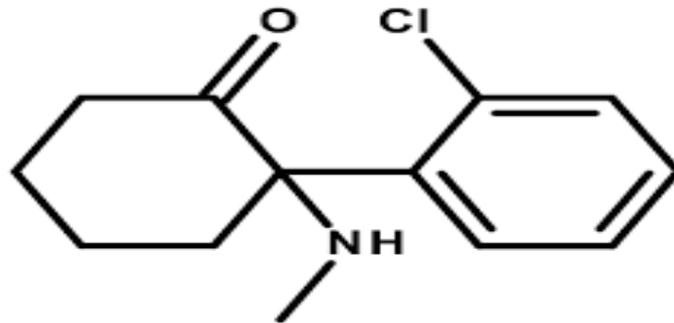


Figure 1 : Structure chimique de la kétamine.

3. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :

Cinq fois plus liposoluble que le thiopental, la kétamine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 % à 30 %). Le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 2 à 3 l kg⁻¹. Elle accède à ses récepteurs avec une demi-vie de transfert de moins de 1 minute [130].

La molécule est oxydée par les enzymes microsomiales en norkétamine, métabolite actif dont la puissance est d'environ 20 % celle de la kétamine. La N-déméthylation est catalysée par les cytochromes CYP2B6, CYP3A4 et CYP2C9 du complexe P450 [131]. Ce métabolisme (Fig. 2) n'est pas confiné au foie : les reins, l'intestin et les poumons interviennent. La clairance d'élimination élevée (20 ml min⁻¹ kg⁻¹) dépend du débit sanguin hépatique (le coefficient d'extraction hépatique, élevé, n'est pas connu avec précision chez l'homme). La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures [2]. La norkétamine apparaît dans le sang 2 à 3 minutes après l'administration intraveineuse et atteint un pic en 30 minutes. Son élimination est lente, avec un plateau qui persiste plus de 5 heures. Du fait de cette accumulation, les besoins en kétamine administrée en perfusion diminuent au cours du temps.

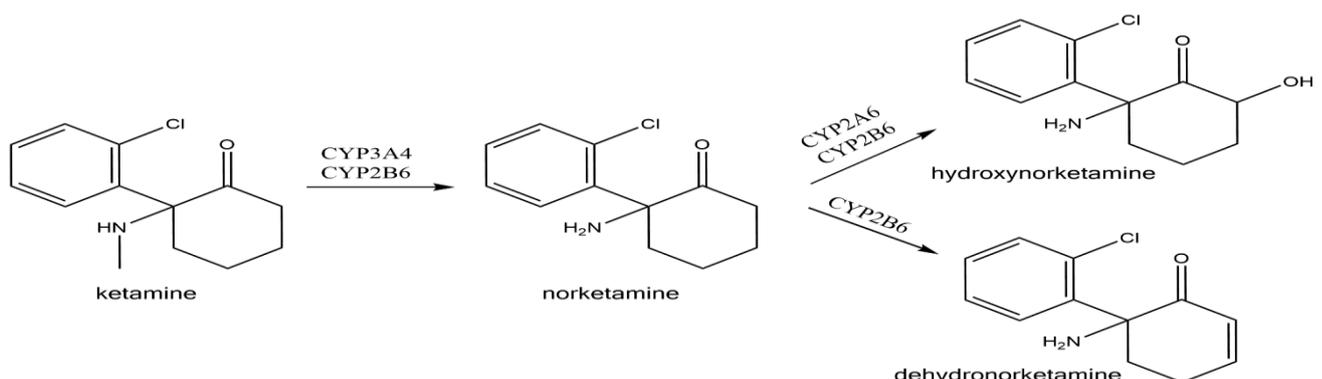


Figure 2 : Métabolisme de La kétamine

4. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

La kétamine se lie à divers sites du système nerveux central et périphérique. Mais l'action pharmacologique de la molécule s'explique principalement par son affinité pour le récepteur au glutamate du type NMDA (N-méthyl D-aspartate) de la corne dorsale de la moelle épinière. En temps normal, les récepteurs NMDA sont inactivés par leur liaison aux ions magnésium. Si les fibres impliquées dans la nociception (fibres C) sont excitées de manière répétée, par exemple en cas de douleur chronique mal soulagée, les canaux ioniques s'ouvrent, le calcium entre massivement dans la cellule et le magnésium est déplacé de son site. Le récepteur est dès lors débloqué. S'ensuit un phénomène d'amplification de la perception douloureuse et une réponse exagérée à la stimulation des fibres C (wind-up). La stimulation des récepteurs NMDA serait par ce mécanisme à l'origine de certains phénomènes d'hyperalgie ou d'allodynie (stimulation douloureuse non nociceptive). Elle jouerait aussi un rôle prépondérant dans les douleurs résistantes aux opiacés. Les agonistes physiologiques du récepteur NMDA sont les acides aminés glutamate et aspartate. L'action de ces neurotransmetteurs se traduit par une augmentation de la fréquence de décharge des neurones postsynaptiques. Des expériences sur l'animal ont montré que les récepteurs NMDA, une fois activés par le glutamate, entraînent une hypersensibilité à la douleur. La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. En bloquant l'ouverture des canaux calciques contrôlés par ces récepteurs, elle inhibe les effets excitants du glutamate et de l'aspartate. Cliniquement, cet antagonisme se traduit par une atténuation des douleurs nociceptives. A noter que cet effet antalgique n'est pas affecté par l'administration de naloxone, antagoniste des opiacés [132].

Des travaux récents [133, 134], qui ont mis en évidence l'action positive de la kétamine dans la dépression sévère, ont révélé une intéressante propriété de la molécule, qui pourrait peut-être aussi expliquer certaines de ses particularités analgésiques. A la différence d'autres antidépresseurs, l'effet positif d'un bref traitement à la kétamine s'est manifesté presque immédiatement et s'est prolongé plusieurs semaines après l'administration [135]. Cette action rapide et durable a autorisé certains expérimentateurs à émettre l'hypothèse que la kétamine pouvait corriger d'un coup certains dysfonctionnements neurologiques.

L'inhibition des récepteurs NMDA par la kétamine (ou son action sur d'autres sites, à identifier) produirait un effet de «relance (reset) générale du système». Au crédit de cette théorie, qui reste encore à étayer, on peut également porter les résultats d'études sur les douleurs chroniques. Quelques patients ont en effet vu leur état s'améliorer très rapidement après l'administration ponctuelle de kétamine, et ce bénéfice, persister après l'arrêt du traitement [135, 136]. La kétamine exerce comme la PCP divers effets psychomimétiques (dysphorie, altérations psychomotrices, cauchemars, hallucinations, etc.), effets probablement liés à l'inactivation des récepteurs NMDA, qui jouent un rôle physiologique dans le contrôle des perceptions. La kétamine interagit également avec les récepteurs nicotiques et muscariniques ainsi qu'avec certains sites de liaison aux opiacés. Elle inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la dopamine. Les implications cliniques de ces dernières propriétés pharmacologiques sont méconnues. A noter enfin que certains opiacés, dont la méthadone et le dextrométhorphan, semblent eux aussi exercer un certain effet antagoniste sur les récepteurs NMDA. Dans le cas de

la méthadone, cette propriété pourrait expliquer l'efficacité analgésique du médicament sur certaines douleurs réfractaires à d'autres morphiniques [132].

Délai et durée d'action (effet analgésique) :

Délai d'action : intra musculaire : 10-15 min; per os: 30 min; épidural: 15-30 min.

Durée d'action: intra musculaire : 15-30 min; per os: 6-12 h; épidural: 4 h.

Quelques études [137, 138]font état d'une action plus durable de la kétamine sur la perception de la douleur. Chez certains patients, un effet analgésique rémanent du médicament a été constaté, dont le bénéfice a pu être mis en évidence encore plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Ces résultats semblent indiquer que la kétamine, peut être par le biais d'une inhibition irréversible des récepteurs NMDA, pourrait modifier à long terme la sensibilité douloureuse.

Indications et contre-indications :

Du fait des avantages cardiorespiratoires, certaines indications de l'urgence restent privilégiées, comme l'induction en séquence rapide [139], l'état de choc, la tamponnade, l'intubation au cours de l'asthme aigu grave [140] et les situations d'exceptions, notamment l'amputation pour libérer un blessé incarcéré dans un véhicule ou sous un pan de mur. Non histaminolibératrice, la kétamine est un agent de choix chez les sujets allergiques [141], notamment la parturiente asthmatique. Utilisée sans incident chez le myopathe, elle n'est pas inductrice d'hyperthermie maligne, mais ne doit probablement pas être employée en cas de porphyrie.

En ce qui concerne la sédation en VS, la kétamine à doses titrées est indiquée pour les gestes douloureux de courte durée lorsque l'estomac est vide, particulièrement pour les gestes itératifs ou lorsque l'accès intraveineux est compromis. Elle est intéressante lors des pansements, parages, brûlures [142], réductions de fractures ou de luxations, la pose de drains ou de cathéters et la supplémentation d'une anesthésie locorégionale (ALR).

Les seules contre-indications absolues sont l'induction d'une tachycardie ou d'une poussée tensionnelle en cas d'anévrisme, d'HTA et de maladie coronarienne non équilibrées ou d'hyperthyroïdie. Le glaucome ou les plaies oculaires ne sont que des contre-indications relatives qui doivent être évaluées pour chaque cas (l'augmentation de pression intraoculaire est discutée).

5. MODALITÉS D'ADMINISTRATION :

Les études cliniques et les articles de synthèse consultés mentionnent diverses possibilités d'administration de la kétamine, à commencer par la voie intraveineuse, privilégiée dans les services d'anesthésie. D'autres travaux signalent qu'on peut aussi injecter le médicament en IM. ou en perfusion sous-cutanée , ainsi que par voie épidurale ou intrathécale. L'administration orale est aussi fréquemment pratiquée. Des tentatives d'application nasale, rectale, transdermique ou même topique (sous forme de gel) sont également décrites dans la littérature.[132]

La philosophie des soins palliatifs privilégie les modes d'administration non invasifs, comme la voie orale. Plusieurs essais montrent que la kétamine se prête en théorie comme en pratique à la prise per os. Même si, via le tube digestif, le médicament pâtit d'une faible biodisponibilité, cette voie n'est pas sans avantage pharmacocinétique. La kétamine absorbée par voie entérale subit en effet un intense métabolisme hépatique de «premier passage» qui la transforme massivement en norkétamine. Ce métabolite possède un effet antalgique significatif qui pourrait expliquer que pour une même efficacité clinique, les doses orales pratiquées soient parfois inférieures à celles des injections [143]. Fitzgibbon et coll. [136] ont ainsi pu maintenir la même efficacité analgésique avec des doses orales de 30 à 40% inférieures à celles qui étaient injectées antérieurement, dans la phase parentérale de traitement. L'équivalence entre la dose injectable et la dose orale varie cependant d'un article à l'autre [145]. Les ratios sous-cut: per os vont de 1:1 [137] à 3:1 [136].

Pour obtenir une forme buvable de kétamine, on pourra utiliser le contenu des ampoules injectables, qu'on diluera dans un liquide sucré ou aromatisé, car le médicament a un goût désagréablement amer [138, 144]. On peut par exemple diluer les doses de kétamine dans du jus d'orange ou du cola (ou autre boisson sucrée) [146]. La solution de kétamine injectable peut aussi être diluée dans du sirop simple pour obtenir une solution à 5 mg/ml [145].

Posologies :

La dose habituelle est de 2 mg kg⁻¹ en intraveineuse, en diminuant par deux les doses en cas d'instabilité hémodynamique. Chez l'enfant entre 3 et 18 mois, la dose est plutôt de 3 mg kg⁻¹. En intramusculaire et en intrarectal, la dose est de 8 à 10 mg kg⁻¹. L'association d'atropine et de faibles doses de midazolam qui diminuent les effets psychiques est recommandée. La kétamine peut être avantageusement associée au propofol, qui atténue les effets hémodynamiques et psychiques et avec lequel les posologies sont additives. [147].

6. CONCLUSION :

Utilisée depuis plus de 40 ans, la kétamine est un agent anesthésique qui bénéficie d'un index thérapeutique élevé. Ses indications en anesthésie pour les patients en état critique n'ont pas été remises en cause. Son utilisation en analgésie postopératoire semble acceptée depuis une dizaine d'années. Son emploi en réanimation et dans la gestion de la douleur chronique se développe peu à peu. [147]

3) AUTRES MEDICAMENTS UTILISES EN ANESTHESIE :

LES OPIOÏDES :

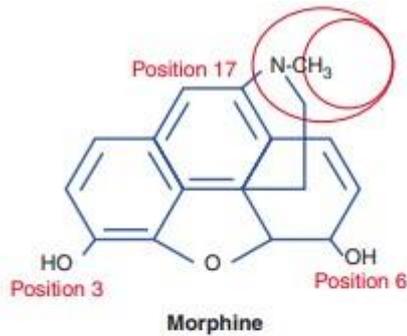


Les opioïdes sont utilisés comme analgésiques en douleur aiguë et chronique. Leur action est médiée par une interaction avec quatre récepteurs spécifiques. La biologie moléculaire, la physiologie de la nociception et la génétique ont permis d'affiner la compréhension de l'interaction opioïdes-système nerveux central et périphérique et de préciser l'impact du polymorphisme génétique. La pharmacologie classique permet de classer les différents opioïdes selon la nature de leur interaction avec les récepteurs. Les nouvelles molécules opioïdes sont rares et la disponibilité prochaine du tapentadol représente la première innovation depuis bien longtemps. En revanche, de nouvelles voies d'administration ont été développées comme les voies transmuqueuse, transcutanée passive et par iontophorèse*. L'action commune à tous les opioïdes sur le système nerveux central expose les patients à un effet sédatif, un effet dépressur respiratoire, une action psychoaffective et une hyperalgésie. Les autres effets secondaires comprennent les nausées et vomissements, la constipation, la rétention urinaire, une bronchoconstriction, la dépression de la toux. Des antagonistes d'action périphérique offrent une action préventive des effets digestifs. L'utilisation beaucoup plus large des opioïdes au long cours expose à un accroissement de l'utilisation inadaptée. Les opioïdes sont une famille d'analgésiques de référence utilisée en anesthésie comme pour le traitement de la douleur aiguë et chronique[148].

1. STRUCTURE GÉNÉRALE DES OPIOÏDES ET CLASSIFICATION :

Opioïde est le terme utilisé pour définir toute substance endogène ou synthétique qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloquée par un antagoniste. Le terme d'opiacés,

plus ancien, fait référence aux substances morphiniques synthétiques qui ont une structure non peptidique. L'opium contient de nombreux alcaloïdes naturels dont la morphine, la codéine, la thébaine, la noscapine, la papavérine. Cette dernière est un relaxant des fibres musculaires lisses tandis que les autres possèdent des propriétés analgésiques plus ou moins importantes. La structure de la morphine a été déterminée en 1902. C'est un dérivé phénanthrène possédant deux



Nom de l'opioïde	Radical et position			Autres modifications
	3	6	17	
Morphine	-OH	-OH	-CH ₃	-
Héroïne	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃	-CH ₃	-
Hydromorphone	-OH	=O	-CH ₃	(a)
Codéine	-OCH ₃	-OH	-CH ₃	(a) (b)
Oxycodone	-OCH ₃	=O	-CH ₃	(a) (b)
Nalbuphine	-OH	-OH	-CH ₂	(a) (b)
Buprénorphine	-OH	-OCH ₃	-CH ₂	-
Naloxone	-OH	=O	-CH ₂ CH=CH ₂	(a) (b)
Naltrexone	-OH	=O	-CH ₂	(a) (b)

anneaux « plans » et deux anneaux aliphatiques lui donnant une structure en T. Certaines substitutions sur des groupements hydroxylés ou azotés permettent de constituer de nouvelles molécules analogues à la morphine.

Les opioïdes peuvent être classés en fonction de leur structure chimique. Depuis des années, de nombreux composés semi-synthétiques (produits par modification chimique de la morphine) et synthétiques ont été produits et étudiés. On peut ainsi classer les opioïdes en substances naturelles, semi-synthétiques et synthétiques. Les opioïdes peuvent aussi être classés en fonction de leur action pharmacologique sur les différents récepteurs : agonistes purs, agonistes faibles, agonistes partiels, et agonistes-antagonistes et leur activité plus ou moins forte[148].

2. MÉCANISMES ET SITES D'ACTION DES OPIOÏDES :

a) Affinité, efficacité, activité intrinsèque

Comme toute substance agissant sur un récepteur, les opioïdes se définissent par une affinité et une efficacité [149]. L'affinité d'une substance pour un récepteur caractérise la facilité avec laquelle cette substance se fixe sur son site récepteur spécifique. L'affinité des opioïdes vis-à-vis du récepteur μ détermine leur demi-vie de dissociation. Par exemple, le sufentanil, qui a une affinité 16 fois plus élevée que le fentanyl, a également une demi-vie de dissociation plus longue (25 minutes contre 1,2 minute). L'efficacité représente la propriété qui permet au ligand, une fois lié au récepteur, de produire une réponse. Cette efficacité varie sans doute selon les conditions d'interaction et les conséquences de cette interaction ligand-récepteur. L'activité intrinsèque qui permet de classer les ligands en agonistes pur, partiel, antagoniste neutre ou agoniste inverse fait référence à l'effet maximal (Emax) d'un ligand donné dans un système donné. Les agonistes purs ne développent pas tous la même activité intrinsèque. Ainsi, le fentanyl et ses dérivés ont une occupation fractionnelle de récepteurs plus faible que la morphine, expliquant que la morphine soit un agoniste pur à plus faible puissance d'action que le fentanyl et ses dérivés

[150]. Il semble en outre que l'interaction ligand-récepteur puisse être plus complexe que la simple reproduction d'une activité intrinsèque [149].

b) Mécanismes d'action cellulaire

Les conséquences de l'interaction entre les opioïdes et les récepteurs sont complexes et ont été abordés dans des revues dédiées [151]. Les récepteurs opioïdes sont couplés à des protéines G de type Gi/o. Ainsi, ils inhibent l'adénylate cyclase et donc diminuent le contenu intracellulaire en AMP cyclique, ils permettent l'ouverture de canaux potassiques, entraînant une hyperpolarisation cellulaire au niveau postsynaptique et ils inhibent l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants.

3. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DES AGONISTES OPIOÏDES

c) Action sur le système nerveux central

En dehors de leur action analgésique, l'action commune à tous les opioïdes sur le système nerveux central expose les patients à un effet sédatif, un effet dépressur respiratoire, une action psychoaffective, une hyperalgésie. Les autres effets secondaires comprennent les nausées et vomissements, la constipation, la rétention urinaire, la bronchoconstriction, la dépression de toux.

i. Analgésie

L'analgésie procurée par les opioïdes est intense, constante et dose-dépendante. Elle existe pour les douleurs par excès de nociception, mais également les douleurs neuropathiques. L'action est indépendante de l'existence d'une inflammation et se traduit par une élévation du seuil nociceptif quelle que soit la stimulation utilisée. On classe les opioïdes en fonction de leur effet analgésique maximal en agonistes purs ayant un effet élevé et en agonistes partiels ayant un effet maximal moins important.

ii. Hyperalgésie

Malgré un scepticisme initial, l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est un concept confirmé à la fois par la recherche animale, la recherche chez le volontaire sain et la recherche clinique [154]. Ce concept important, apparu au début des années 2000 [155], conduit à la notion nouvelle que les opioïdes peuvent avoir un effet pro-nociceptif par une action de sensibilisation du système nerveux.

Chez l'animal, les hypothèses physiopathologiques sont complexes, évoquant des causes périphériques [157], médullaires et supra-médullaires impliquant principalement les systèmes du RNMDA (Fig. 7), mais également les cytokines, la dynorphine, la sérotonine [153]. L'inflammation médullaire avec l'activation gliale par les morphiniques via les récepteurs toll-like semble aussi jouer un rôle [158]. Il existe par ailleurs des facteurs génétiques expliquant une variabilité de ce phénomène [152]. Cette HIO semble exister pour tous les opioïdes même si le Rémifentanil a une action spécifique d'activation du RNMDA, ce qui en association, avec sa cinétique d'action très particulière, majore encore le phénomène [161]. Il a été noté in vivo chez l'animal qu'un sevrage progressif permettait de limiter ce phénomène d'hyperalgésie induite par le Rémifentanil [162].

iii. Actions psychomotrices

Les opioïdes peuvent être à l'origine de deux comportements opposés : soit un état de sédation qui est l'effet secondaire le plus fréquent après les nausées-vomissements, soit un état d'agitation psychomotrice plus fréquent chez certains sujets (sujets âgés, jeunes enfants). Il faut rappeler le lien potentiel avec une HIO. La dépression du système nerveux central se fait à un niveau sous-cortical, dans la formation réticulée et le système limbique.

iv. Actions psychoaffectives

Les réactions psychoaffectives sont de deux natures : le plus souvent, chez le sujet algique, les opioïdes créent une euphorie, une impression de bien-être avec dépression de l'émotivité et de l'agressivité. Plus rarement, les opioïdes provoquent une dysphorie avec une impression générale de malaise, d'angoisse et d'hallucinations. Il semble que les opioïdes peuvent induire euphorie et impression de récompense en interagissant avec la dopamine dans des zones spécifiques comme le noyau accumbens, partie du striatum impliquée dans la motivation et l'affect.

v. Tolérance, dépendance physique, assuétude, usage inadéquat

La tolérance ou accoutumance désigne la diminution d'un effet pharmacologique ou la nécessité d'augmenter la dose nécessaire pour obtenir le même effet pharmacologique. La dépendance est une recherche compulsive de produit suite à une première administration. Elle peut être physique et associée à un syndrome de manque ou psychologique (addiction ou assuétude). Ces différentes manifestations sont le fait de prises répétées d'opioïdes et apparaissent à la suite d'un arrêt brutal de l'administration de l'opioïde ou de l'administration d'un antagoniste.

vi. Effets neuroendocriniens

Les opioïdes inhibent au niveau de l'hypothalamus la libération de gonadotropin releasing hormone (GnRH), corticotrophic releasing hormone (CRF), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) et antidiuretic hormone (ADH). Il existe néanmoins une possibilité de tolérance lors d'administration chronique d'opioïde avec par exemple disparition, lors d'un traitement de morphinique de substitution, des anomalies menstruelles observées en cas d'administration intermittente d'héroïne.

vii. Prurit

Le prurit survient avec les opioïdes administrés par toutes les voies, mais son incidence est plus élevée en cas d'administration spinale. Le mécanisme paraît être médié par les neurones spinaux et il est réversible par la naloxone.

d) Action respiratoire

i. Dépression respiratoire

Les opioïdes diminuent de façon dose-dépendante la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques [163]. Cette action de dépression respiratoire est indissociable de l'effet analgésique. L'effet sur la réponse au CO₂ est plus rapide et plus important ; le stimulus hypoxémique persiste plus longtemps. L'apport d'oxygène majore donc le risque de dépression respiratoire. La dépression respiratoire est la cause principale de décès

lors des intoxications aux opioïdes. Elle s'accompagne toujours d'une baisse de la vigilance avec une sédation. Tous les opioïdes exercent cette action au même niveau à des doses équianalgésiques.

ii. Rigidité thoracique

Il s'agit d'une rigidité musculaire induite par une action centrale et surtout visible avec les opioïdes utilisés pour l'anesthésie du fait de leur puissance et de la voie et des doses utilisées.

iii. Bronchoconstriction

La bronchoconstriction est due à une action directe des opioïdes sur le muscle lisse bronchique du fait de l'histaminolibération. Les opioïdes le plus souvent responsables sont la morphine et la Péthidine.

iv. Dépression de la toux

Les opioïdes dépriment la toux dès les plus faibles doses. Cet effet n'est pas parallèle à la dépression de la respiration et semble être médié par des récepteurs médullaires moins sensibles à la naloxone que ceux impliqués dans l'analgésie.

e) Action cardiovasculaire

i. Actions sur la fréquence cardiaque

Actions sur la fréquence cardiaque Les opioïdes créent une bradycardie sinusale par stimulation du nerf vague au niveau du plancher du quatrième ventricule. Cette bradycardie est antagonisée par l'atropine.

ii. Actions sur les vaisseaux

Les opioïdes histaminolibérateur créent une vasodilatation artériolaire et veineuse dépendante de la dose. Le blocage des récepteurs H1 et H2 antagonise cet effet hypotenseur. Tous les opioïdes peuvent, en cas d'hypertonie sympathique réduite par l'effet analgésique, créer une hypotension. Cet effet est très significatif en cas d'hypovolémie associée.

iii. Actions sur la contractilité myocardique

Les opioïdes n'ont pas d'action sur la contractilité myocardique en l'absence de pathologie cardiaque existante ou d'hypertonie sympathique.

f) Action sur le tube digestif

i. Nausées-vomissements

Les nausées-vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents des opioïdes, avec une incidence moyenne de 30 % (20-60 %) en postopératoire comme en douleur chronique. L'incidence est similaire quelle que soit la voie d'administration. Il existe une relation entre la dose d'opioïde utilisée et l'incidence des effets secondaires [164]. En revanche, les opioïdes peuvent varier dans leur capacité à induire ces nausées vomissements. Les produits utilisés pour prévenir ou traiter les nausées vomissements sont les neuroleptiques (dropéridol [Droleptan®] halopéridol [Haldol®]), les sétrons (ondansétron [Zophren®]) et les corticoïdes (dexaméthasone) [163, 162]

ii. Constipation

L'effet des opioïdes sur le transit a un mécanisme périphérique. Elle se traduit par une réduction des contractions propulsives de l'intestin grêle et du côlon. La prolongation du transit expose à une réabsorption plus importante d'eau qui, associée à la réduction des sécrétions biliaire, pancréatique et intestinale, augmente la viscosité du contenu intestinal. Le tonus du sphincter anal est augmenté et la sensation de distension rectale est réduite. Cette constipation est l'effet secondaire majeur des opioïdes en douleur chronique. Il justifie l'utilisation préventive ou curative de laxatifs. La voie transcutanée expose moins à la constipation que la voie orale

iii. Action sur l'œil

Les opioïdes exercent une action myotique par stimulation du noyau parasympathique du nerf moteur oculaire commun. Le myosis des opioïdes est antagonisé par l'atropine, les ganglioplégiques et la naloxone

g) Action sur l'appareil urinaire et les voies biliaires

Les opioïdes augmentent le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical et diminuent la tonicité et l'activité des fibres longitudinales par voie médullaire. Cela favorise la rétention d'urine. L'incidence est accrue pour les opioïdes par voie spinale. Un effet périphérique similaire est observé sur les voies biliaires avec, comme conséquence, une hyperpression importante des voies excrétrices biliaires qui apparaît 15 minutes après une injection de 10 mg de morphine sous-cutanée et peut persister 2 heures.

h) Action sur le fœtus

Le fœtus est exposé à une dépression respiratoire en cas d'administration à la mère.

i) Opioïdes et immunité

Les actions des opioïdes sur le système immunitaire sont complexes. Il existe une possibilité d'impact direct des opioïdes sur les cellules immunitaires et indirect via des mécanismes neuronaux [152]. Il existe un effet aigu via l'activation du système sympathique et une action à plus long terme via l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'effet global des opioïdes semble être une dépression de l'immunité

4. UTILISATION CLINIQUE

Les opioïdes représentent une famille capitale pour le traitement de la douleur aiguë et chronique et l'anesthésie réanimation. De multiples recommandations sont disponibles, Les grands axes de ces recommandations sont d'utiliser les opioïdes en association avec d'autres analgésiques, de titrer l'effet analgésique pour permettre d'utiliser les doses minimales efficaces, d'utiliser la voie la plus adaptée au contexte de prescription et de savoir utiliser les différents opioïdes disponibles.

5. AGONISTES OPIOÏDES UTILISÉS POUR L'ANESTHÉSIE :

Ces produits sont surtout utilisés par voie intraveineuse en anesthésie ou réanimation et plus rarement par voie spinale en douleur aiguë postopératoire ou douleur chronique. Le fentanyl, le sufentanil, l'alfentanil et le rémifentanyl ont un effet analgésique similaire à celui observé avec la morphine. Ils sont néanmoins plus puissants avec, par exemple, une puissance du fentanyl et du sufentanil respectivement 100 et 1 000 fois plus importante que celle de la morphine. Leurs autres effets pharmacodynamiques sont également similaires à ceux déjà décrits pour les opioïdes. L'absence d'histaminolibération n'expose pas à un effet vasodilatateur avec donc à une stabilité cardiovasculaire. Les effets secondaires sont similaires à ceux décrits pour les opioïdes. Seule la rigidité thoracique médiée par voie centrale est spécifique du fait de leur puissance et des doses utilisées par voie intraveineuse.

6. PHARMACOCINÉTIQUE DES OPIOÏDES UTILISÉS POUR L'ANESTHÉSIE

Les délais et durées d'action des opioïdes par voie intraveineuse dépendent de deux paramètres pharmacocinétiques : la demi-vie d'équilibration au site d'action ($t_{1/2 K_{e0}}$) et la demi-vie rapportée au contexte clinique ou demi-vie contextuelle qui découle d'une simulation informatisée de la cinétique où interviennent d'autres paramètres pharmacocinétiques et la durée de la perfusion.

La $t_{1/2 K_{e0}}$ est calculée pour divers opioïdes. Elle est égale à 5 minutes pour le fentanyl et le sufentanil et 1 minute pour l'alfentanil et le rémifentanyl. Cette $t_{1/2 K_{e0}}$ dépend des propriétés physicochimiques des molécules. La fraction diffusible est la fraction libre (non fixée aux protéines plasmatiques) et non ionisée. Elle dépend du degré de fixation aux protéines plasmatiques et du pKa. Les morphiniques sont tous des bases faibles. Le pKa de l'alfentanil étant le plus bas, sa fraction diffusible est importante malgré une fixation protéique élevée [167].

La diffusion de la base non liée aux protéines (fraction diffusible) dépend de deux facteurs : la liposolubilité et le volume du compartiment central [168]. La diffusion des morphiniques de part et d'autre de la barrière hématoencéphalique est passive, elle répond au gradient de concentration transmembranaire et s'effectue d'autant plus rapidement que la molécule est plus liposoluble.

i.Fentanyl

Le grand volume de distribution du fentanyl est responsable de sa longue demi-vie d'élimination avec un risque d'accumulation en cas d'administration de forte dose unique, de doses répétées ou d'une administration prolongée. Dans ces cas, le fentanyl devient un morphinique de très longue durée d'action [169]. Le fentanyl est peu utilisé maintenant en anesthésie comme en réanimation du fait du risque d'accumulation

ii.Sufentanil

À la suite des premières études pharmacocinétiques, le sufentanil était classé comme intermédiaire entre le fentanyl et l'alfentanil. Il apparaissait en particulier qu'il s'accumulait moins

que le fentanyl. Le sufentanil est l'opioïde utilisé le plus souvent en anesthésie comme en réanimation (Sulfenta® ; ampoules de 10 et 50 ml à 5 µg ml⁻¹).

iii. Alfentanil

Par opposition au fentanyl, l'alfentanil a un volume de distribution beaucoup plus petit [170]. Les conséquences pour l'alfentanil sont les suivantes :

- demi-vie d'élimination courte bien que la clairance soit plus faible que celle du fentanyl ;
- absence de recirculation ;
- accumulation dans les muscles beaucoup plus faible que le fentanyl.

En revanche, la distribution de l'alfentanil est rapidement terminée et la pharmacocinétique de ce type de médicament est beaucoup plus susceptible d'être modifiée par des retards d'élimination hépatique que le fentanyl [171].

7. ANTAGONISTES DES OPIOÏDES

Naloxone

La naloxone est absorbée par voie orale, mais totalement métabolisée par le foie avant d'atteindre la circulation générale. La naloxone est très liposoluble et est métabolisée au niveau du foie par glycoconjuguaison. Après administration intraveineuse de 0,4 mg, la demi-vie de la phase initiale de distribution est de 4 minutes et celle de la phase d'élimination est de 64 minutes. Cette demi-vie d'élimination est inférieure à celles des opioïdes, exposant à la réapparition d'une dépression respiratoire.

La naloxone bloque tous les récepteurs opioïdes à l'exception du récepteur ORL1. Elle n'a aucune action en l'absence d'opioïde. L'action antagoniste est maximale en 2 minutes par voie intraveineuse, mais son effet est court : 45 minutes par voie intraveineuse, 2 heures par voie intramusculaire d'une dose de 0,4 mg pour 70 kg. Il existe un risque d'effet de sevrage brutal des morphiniques avec réveil brutal, agitation, douleur, tachypnée, tachycardie, hypertension artérielle. Cet effet s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde. La naloxone doit être évitée chez le patient insuffisant coronaire, insuffisant cardiaque ou hypertendu.

8. CONCLUSION :

Les opioïdes constituent le cœur du traitement de la douleur et leur utilité est indéniable que ce soit en douleur aiguë, en douleur chronique ainsi que durant l'anesthésie. La compréhension de la génétique permet de mieux cerner certaines [171].

9. POINTS ESSENTIELS :

- Les opioïdes constituent le cœur du traitement de la douleur et leur utilité est indéniable que ce soit en douleur aiguë, en douleur chronique ou durant l'anesthésie.

- La biologie moléculaire, la physiologie de la nociception et la génétique ont permis d'affiner la compréhension de l'interaction opioïdes-système nerveux central et périphérique et de préciser l'impact du polymorphisme génétique.
- La compréhension de la génétique permet de mieux cerner certaines différences d'efficacité des opioïdes selon les molécules et le terrain. Ces notions de pharmacogénétique éclairent différemment l'utilisation des opioïdes disponibles et peuvent faire espérer une utilisation plus rationnelle à l'avenir.
- En dehors de leur action analgésique, l'action commune à tous les opioïdes sur le système nerveux central expose les patients à un effet sédatif, un effet dépressur respiratoire, une action psychoaffective.
- Les autres effets secondaires comprennent les nausées et vomissements, la constipation, la rétention urinaire, la bronchoconstriction, la dépression de la toux.
- L'action hyperalgésiante des opioïdes est une donnée nouvelle qui s'associe à celle, mieux connue, de tolérance.
- Un maniement raisonné des opioïdes pour la douleur chronique doit privilégier les doses minimales efficaces et les associations à d'autres analgésiques.
- L'utilisation de tous les opioïdes disponibles et la notion de rotation des opioïdes est une donnée renforcée par les notions de tolérance et d'hyperalgésie.
- La fréquence accrue de l'utilisation inadéquate de morphiniques prescrits en douleur chronique doit renforcer la vigilance des prescripteurs et la qualité du suivi des patients traités au long cours.
- Après des années d'efforts pour lutter contre la phobie des opioïdes et élargir leur prescription, l'heure est venue de réfléchir aux moyens de les utiliser au mieux.

**Iontophorèse : c'est un dispositif médical utilisant un faible courant électrique afin de faire passer certaines molécules à visée thérapeutique à travers la peau.*

LES BENZODIAZEPINES :

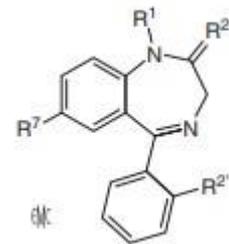


En raison de leurs propriétés anxiolytiques, amnésiantes, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes, les benzodiazépines sont souvent prescrites en pratique anesthésique et en soins intensifs. Les benzodiazépines sont des molécules de faible poids moléculaire, caractérisées par leur liposolubilité permettant un passage rapide dans le tissu cérébral. La plupart des benzodiazépines favorisent l'ouverture du canal chlore par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et ont donc un effet inhibiteur sur l'envoi d'influx nerveux dans certaines parties du cerveau. L'intensité de leur effet clinique dépend du degré d'affinité aux récepteurs benzodiazépiniques sur le complexe récepteur **GABA-A**-canal chlore, ainsi que de la dose administrée. Les benzodiazépines se caractérisent par une excellente absorption digestive. Leur biodisponibilité sur les sites d'action ainsi que leurs effets pharmacodynamiques sont pour partie liés au taux d'albuminémie (l'albumine lie les molécules faiblement acides comme le midazolam). Les benzodiazépines sont métabolisées dans les microsomes hépatiques, puis éliminées par voie rénale sous forme de métabolites conjugués. Le midazolam, de par ses propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques, est la benzodiazépine de choix en pratique anesthésique et en réanimation. Le principal inconvénient de ces molécules reste leur grande variabilité interindividuelle qui justifie une titration, un monitoring cardiorespiratoire, voire une assistance respiratoire quand elles sont administrées par voie intraveineuse, en particulier aux âges extrêmes, ou chez des patients dont l'état général est altéré ou associé à des défaillances viscérales, rénale ou hépatique. La sédation prolongée par du midazolam en milieu de

réanimation impose un monitoring par un score de sédation afin d'adapter au mieux les doses administrées et de raccourcir ainsi le délai d'extubation. Le rémimazolam est la plus récente des benzodiazépines. Sa durée d'action est très courte en raison de son élimination rapide par les estérases plasmatiques[172].

1. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES :

Les benzodiazépines sont des médicaments liposolubles à pH physiologique et de faible poids moléculaire expliquant leur grand volume de distribution et le passage rapide dans le tissu cérébral [173,174]. Les principales benzodiazépines sont des composés basiques. Il s'agit, pour les plus anciennes, du diazépam conditionné en ampoules (10 mg pour 2 ml), en comprimés ou en sirop, et du flunitrazépam. Les formes intraveineuses sont diluées dans du propylène glycol, irritant pour l'endothélium veineux. Cet excipient est à l'origine de douleurs à l'injection mais aussi de thromboses veineuses dans près de 40 % des cas dans les dix jours suivant l'injection du diazépam. Le midazolam est actuellement la benzodiazépine la plus utilisée en anesthésie-réanimation [185].



a) Structure, activité et mécanismes d'action

i. Structure chimique

Le terme « azépine » désigne un hétérocycle insaturé de sept atomes, l'un étant un atome d'azote. Le terme « di » signifie que deux atomes de carbone ont été remplacés, dans ce cas particulier par deux atomes d'azote, en position 1,4 ou 1,5 ou 2,3. Le terme « benzo » désigne l'ajout d'un cycle benzène à l'hétérocycle diazépine. La structure générale des benzodiazépines comprend également l'ajout d'un cycle benzène supplémentaire [185].

ii. Relation structure-activité

Les chaînes latérales donnent aux différentes benzodiazépines leurs propriétés. Toutes les benzodiazépines sont substituées en position 7, position la plus favorable pour augmenter l'activité. La puissance et la nature de l'activité de la molécule vont dépendre de l'électronégativité du substituant : effet hypnotique avec la substitution chlore, effet anxiolytique avec la substitution NO₂ [172].

b) Mécanismes d'action

i. Système GABAergique

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le système nerveux central. Il est synthétisé à partir de l'acide glutamique par les neurones du système nerveux central [175]. Le GABA est stocké dans des vésicules présynaptiques, puis libéré par exocytose. Lorsque celui-ci est libéré dans la fente synaptique, il se fixe entre autres sur les récepteurs GABA-A postsynaptiques. Le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur, est en

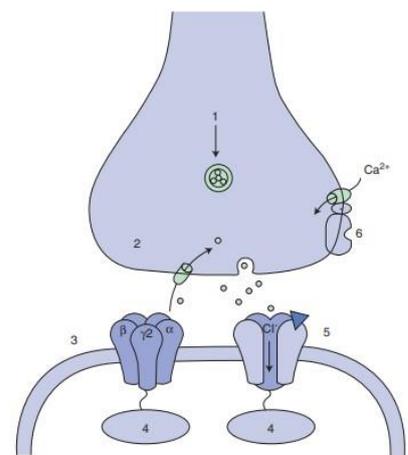


Figure 3. Synapse GABAergique. L'acide gamma-aminobutyrique

effet reconnu par deux familles de récepteurs, le récepteur ionotrope (canal chlore) GABA-A et le récepteur métabotrope GABA-B [176]. Lorsque deux molécules de GABA se fixent sur le récepteur GABA-A, il y a ouverture du canal chlore entraînant une hyperpolarisation de la cellule postsynaptique responsable de l'inhibition de la neurotransmission et cliniquement de la sédation.

Le récepteur GABA-A est un complexe macromoléculaire pentamérique (glycoprotéines transmembranaires) comportant cinq sous-unités autour d'un canal chlore. Ces sous-unités forment une rosette constituée de deux sous-unités α , deux sous-unités β , une sous-unité γ . Le GABA se fixe sur deux sites compris entre une sous-unité α et une sous-unité β . Il existe plusieurs types de sous-unités : α de 1 à 6, β de 1 à 3, γ de 1 à 2, δ , π , Θ , à l'origine d'une multitude de possibilités d'assemblages pentamériques dans le système nerveux reliées à des fonctions physiologiques ou pharmacologiques différentes. La combinaison la plus communément rencontrée est $\alpha 1 : \beta 2 : \gamma 2$ (2:2:1) (près de la moitié des récepteurs dans le cerveau, en particulier dans le cortex, le cervelet, le bulbe olfactif et l'hippocampe). D'autres récepteurs avec une densité moindre sont constitués de sous-unités 2, 3 et 5 et se concentrent dans l'hippocampe, le striatum, ainsi que dans la moelle épinière [174].

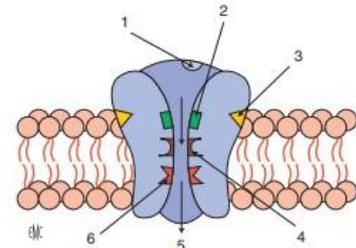


Figure 5. Représentation schématique des différents sites de liaisons sur le récepteur GABA_A, d'après : ipubli.inserm.fr-Médicaments psychotropes, Consommations et pharmacodépendance. 1. Site GABA : agonistes, antagonistes ; 2. site barbituriques : sédatif (également ethanol ?), stimulants ? ; 3. site benzodiazépines : agonistes, antagonistes, agonistes inverses ; 4. site stéroïdes : anesthésiques, stimulants ? ; 5. canal chlore ; 6. site picrotoxine : convulsivants, sédatifs ?

ii. Modulation allostérique de la réponse GABAergique

Le récepteur GABA-A présente, en dehors de ses sites de liaison du GABA, une variété d'autres sites récepteurs extra-membranaires topographiquement distincts et capables de reconnaître des substances actives, comme les benzodiazépines, mais aussi des hypnotiques (zolpidem ou zopiclone) ou d'autres effecteurs (stéroïdes, alcool, barbituriques, anesthésiques, convulsivants). Ces substances agissent de manière allostérique avec les récepteurs GABA-A et vont moduler la réponse GABAergique (Fig. 5) [177]. Concernant les benzodiazépines, elles vont potentialiser l'action du GABA en se fixant sur un site différent de celui du ligand naturel et situé à l'interface α - γ [173]. L'affinité des benzodiazépines pour leur site de fixation est importante, en particulier pour le midazolam. Cette fixation est stéréospécifique et saturable. Les benzodiazépines vont augmenter la fréquence d'ouverture du canal chlore et augmenter ainsi l'activité inhibitrice du GABA dès lors qu'il est fixé sur ses récepteurs.

2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :

Les benzodiazépines utilisées en anesthésie peuvent être classées en agents de courte durée d'action (midazolam), de durée intermédiaire (lorazépam, témazépam) et de longue durée d'action (diazépam) en fonction de leur métabolisme et de leur clairance plasmatique (Tableau 2). L'élimination des benzodiazépines est au mieux décrite par des modèles à deux ou trois compartiments. La fixation protéique et les volumes de distribution ne sont pas très différents pour les benzodiazépines utilisées en anesthésie, mais leurs clairances sont significativement différentes.

Tableau 2.

Paramètres pharmacocinétiques des benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation (d'après Saari et al. [2]).

	Demi-vie plasmatique (heures)	Clairance (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	Volume de distribution (l kg ⁻¹)	Fixation aux protéines plasmatiques (%)
Diazépam	1,7-3,5	5,8-9,0	1,1-1,7	94-98
Lorazépam	20-50	0,2-0,5	0,7-1,7	98-99
Témazépam	11-22	0,8-1,5	0,8-1,3	88-92
Midazolam	6-8	1-1,2	1,3-1,5	96-98
Rémimazolam	0,4	4,521 ml min ⁻¹	36,4 l	-
Flumazénil	0,7-1,3	13-17	0,9-1,9	40-50

a) Absorption

L'absorption digestive des benzodiazépines est excellente et elles se distribuent rapidement au système nerveux central. Sauf situation particulière, la voie intramusculaire n'est plus utilisée car elle est douloureuse, ce qui va à l'encontre des objectifs de la prémédication. La voie orale ou sublinguale est préférentiellement utilisée chez l'adulte [185].

Après administration per os, le midazolam est totalement absorbé et l'effet sédatif peut être observé dès la 15e minute avec un maximum à 30 minutes. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 30 à 80 minutes. La biodisponibilité, qui varie en fonction de l'importance de l'effet de premier passage hépatique, n'est que de 40 à 50 % pour le midazolam. Il est proche de 80 % pour le diazépam et le flunitrazépam. Pour le diazépam, l'existence d'un cycle entérohépatique peut contribuer à une augmentation secondaire des concentrations plasmatiques et à l'apparition retardée d'une sédation.

La biodisponibilité du midazolam est augmentée après administration transmuqueuse nasale (55 %) ou sublinguale [178]. En revanche, par voie rectale la biodisponibilité est diminuée.

b) Distribution

En raison de leur liposolubilité à pH physiologique, les benzodiazépines sont caractérisées par une distribution rapide et un large volume de distribution (Vd) à l'équilibre. Les benzodiazépines sont fortement liées aux protéines plasmatiques, particulièrement à l'albumine. La fraction libre, fraction active, est de 10 % pour le lorazépam, 2 à 6 % pour le midazolam et moins de 2 % pour le diazépam [179]. Une baisse de l'albuminémie associée à un mauvais état nutritionnel ou à une insuffisance hépatique ou rénale est à l'origine d'une augmentation de la fraction libre des benzodiazépines et d'une potentialisation des effets cliniques. Ceci impose de réduire les doses chez ces patients.

c) Métabolisme

Les benzodiazépines sont métabolisées dans les microsomes hépatiques. L'altération de la fonction hépatique (débit ou activité enzymatique) est à l'origine d'une augmentation de leur demi-vie d'élimination par diminution de la clairance hépatique. La biotransformation hépatique du diazépam aboutit principalement à la production d'un métabolite actif, le desméthyl diazépam dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazépam.

Le midazolam subit dans un premier temps une hydroxylation par les cytochromes hépatiques de type P450 3A4 et 3A5 [174]. Cette hydroxylation est à l'origine de plusieurs métabolites dont le principal est le 1-hydroxymidazolam, métabolite actif dont l'action sédatrice représente environ 60 à 80 % de celle de la molécule mère. Chez le sujet sain, son élimination est au moins aussi rapide que celle du midazolam et ne prolongerait donc pas sa durée d'action. Le 4-OH-midazolam et le 1,4-dihydroxy-midazolam, quantitativement peu importants, ne contribuent pas à l'effet pharmacologique du midazolam. Dans une seconde étape, ces métabolites subissent une glucuroconjugaison et sont éliminés rapidement dans les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination de ces métabolites est plus rapide que celle du midazolam, expliquant leur faible impact chez des patients avec des fonctions hépatique et rénale normales.

d) Facteurs modifiant la pharmacocinétique

i. Âge

Les modifications observées en fonction de l'âge (en particulier le sujet âgé de sexe masculin) sont en partie liées à une diminution de l'oxydation microsomiale hépatique [180]. Un âge avancé est aussi associé à une augmentation du volume de distribution, de la demi-vie d'élimination et à une diminution de la fixation aux protéines plasmatiques.

ii. Sexe

Le volume de distribution et la clairance des benzodiazépines seraient plus élevés chez la femme. L'influence du sexe sur les paramètres pharmacologiques reste, toutefois, controversée [180].

iii. Obésité

La pharmacocinétique des benzodiazépines est significativement modifiée chez l'obèse morbide, en raison de leur diffusion et de leur accumulation dans le tissu adipeux. Si la clairance des benzodiazépines n'est pas modifiée, la demi-vie d'élimination est très prolongée par rapport à des patients de poids normal.

iv. Interactions médicamenteuses

De nombreux médicaments administrés avant ou en même temps que les benzodiazépines peuvent inhiber leur biotransformation in vitro. Il s'agit en particulier de la cimétidine, de l'amiodarone, des antifongiques de type imidazole, de la ciclosporine, de la nifédipine ou de l'érythromycine. Certains vont agir sur le CYP3A (midazolam) et d'autres sur le CYP2C19 (diazepam) [173, 174]. La Co-administration par voie orale est particulièrement affectée en raison de l'effet de premier passage hépatique. Ces médicaments coadministrés sont à l'origine d'une augmentation de la demi-vie d'élimination (25 heures dans certaines observations) et d'une sédation prolongée. Il s'agit le plus souvent d'un effet compétitif de la biotransformation hépatique des benzodiazépines par des médicaments (notamment la ciclosporine et la nifédipine) métabolisés par la même isoenzyme du cytochrome P450. Les pansements digestifs à base d'hydroxyde de magnésium ou d'aluminium, ou l'imipramine, peuvent ralentir l'absorption des benzodiazépines et retarder la survenue du pic plasmatique.

v. Type d'intervention chirurgicale

Lors d'interventions majeures abdominales, thoraciques ou cardiaques, des modifications à type de réduction des perfusions tissulaires splanchniques, de diminution de l'activité enzymatique et de baisse de la filtration glomérulaire peuvent être à l'origine d'un retard d'élimination des benzodiazépines. La demi-vie d'élimination du midazolam est en moyenne de 10,3 heures en chirurgie cardiaque pour 2 à 5 heures lors d'interventions mineures [181].

3. INDICATIONS :

a) Prémédication

Outre les effets anxiolytiques, amnésiants (antérogrades) et sédatifs recherchés en préopératoire, les benzodiazépines atténuent l'action sympathique centrale, ainsi que la réponse sympatho-adrénergique et vagale secondaire aux différents stimuli anesthésiques et chirurgicaux. Elles contribuent ainsi à l'amélioration de la stabilité hémodynamique en péri-opératoire. La prémédication au midazolam s'associe à une diminution de la sécrétion de cortisol, de la consommation d'oxygène, de la production de gaz carbonique (CO₂) et de la dépense énergétique. Il est observé une baisse significative du score d'anxiété préopératoire après administration orale de benzodiazépine, que la chirurgie soit réalisée sous anesthésie générale ou locale.

Des retards de réveil après administration de benzodiazépines sont régulièrement rapportés, en particulier après des actes brefs. Ils seraient liés à une interaction synergique sur les récepteurs GABA-A centraux entre la benzodiazépine administrée et l'agent anesthésique (modulation allostérique) [172, 178]. Un retard de réveil peut aussi s'expliquer par une dose importante ou le choix d'une benzodiazépine de demi-vie longue.

b) En pré- et peropératoire

L'administration intraveineuse d'une benzodiazépine permet de diminuer les doses des hypnotiques administrés, quand ces derniers sont utilisés pour l'induction ou pour l'entretien [183]. La durée d'action des benzodiazépines est dose-dépendante.

En chirurgie ambulatoire, l'effet amnésiant résiduel observé après midazolam impose l'explication des instructions postopératoires à la personne qui accompagne et assiste le patient à son domicile. Une sédation intraveineuse complémentaire par des benzodiazépines en anesthésie locorégionale permet d'améliorer le confort du patient, en particulier si l'acte chirurgical se prolonge.

En pré- et peropératoire, les benzodiazépines exposent à des incidents le plus souvent mineurs, mais qui contribuent à limiter leurs indications [184].

c) En réanimation

Le midazolam (le plus souvent associé à des morphiniques) est largement utilisé pour la sédation des patients en ventilation contrôlée. Les doses recommandées en entretien pour le midazolam sont de 0,003 à 0,17 mg kg⁻¹ par heure. Un ajustement des doses en fonction du niveau de sédation cible est toutefois nécessaire afin de limiter le temps de réveil. Pour des

durées courtes (12 à 72 heures), la sédation est efficace avec un score de Ramsay modifié compris entre 3 et 4 dans plus de 70 % des cas. Le délai de réveil, à l'arrêt du midazolam, est en moyenne de 3,6 heures si le score de Ramsay était proche de 3, et de 15 heures si le score est de 5. Les benzodiazépines sont par ailleurs indiquées dans d'autres pathologies comme l'état de mal convulsif avec une efficacité variable selon le type de benzodiazépine [185].

4. EFFETS INDÉSIRABLES :

a) Systeme respiratoire

Les benzodiazépines induisent une dépression respiratoire d'origine centrale dose-dépendante avec une baisse du volume courant et une augmentation de la fréquence respiratoire. La dépression respiratoire induite par le midazolam est d'installation plus longue mais plus prolongée que celle observée après administration intraveineuse de propofol. Les benzodiazépines diminuent significativement et de manière transitoire la réponse ventilatoire au CO₂.

b) Systeme cardiovasculaire

Le midazolam entraîne une baisse plus importante de la pression artérielle par rapport au diazépam, associée à une augmentation de la capacitance veineuse et à une baisse des résistances vasculaires systémiques de moindre importance que celle induite par le diazépam. L'index cardiaque peut être diminué si la veinodilatation est responsable d'une baisse significative de la précharge [172].

La réponse hémodynamique à l'intubation et à la chirurgie n'est pas bloquée par le midazolam utilisé seul. Une hypovolémie aiguë peut en revanche altérer la réponse hémodynamique compensatrice secondaire à l'administration du midazolam (altération du baroréflexe). Il est par conséquent important de souligner la nécessité d'un remplissage vasculaire, en particulier chez les sujets hypertendus ou hypovolémiques, avant l'administration d'une benzodiazépine.

c) Réactions paradoxales

Des réactions à type d'agitation, irritabilité, agressivité, confusion ou troubles de comportement sont plus fréquemment relevées chez l'enfant hyperactif et chez les patients âgés recevant des benzodiazépines au long cours. Pour certains auteurs, le degré d'hyperactivité doit être évalué en préopératoire [185].

d) Amnésie antérograde

L'amnésie antérograde, correspondant à l'effacement du souvenir des événements survenus après l'administration de la benzodiazépine, est systématique alors que l'amnésie rétrograde, caractérisée par l'absence de réminiscence des événements précédant la prise, est moins constante. La durée de l'amnésie antérograde varie selon la molécule, la dose et la voie d'administration [182].

e) Surdosage

La symptomatologie est variée selon la dose administrée, ou les médicaments et les éventuelles substances toxiques associés. Les signes de surdosage peuvent se manifester sous la forme d'une sédation profonde pouvant aller jusqu'au coma, d'une hypotonie musculaire ou d'une apnée. Le traitement est symptomatique et peut faire appel au seul antagoniste compétitif des benzodiazépines, le flumazénil. Ce dernier est administré par titration intraveineuse à la dose de 0,2 mg répétée après 1 à 2 minutes suivie d'une perfusion continue en raison d'une demi-vie courte.

5. CONTRE-INDICATIONS :

Elles sont rares, essentiellement liées au terrain. Les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas de myasthénie du fait de l'action myorelaxante centrale de ces agents (inhibition des réflexes polysynaptiques à un niveau supra-spinal et inhibition médullaire). Elles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance respiratoire ou d'obésité. Quelques rares cas de réactions allergiques sévères ont été rapportés dans la littérature, liés essentiellement à l'administration nasale ou intraveineuse de midazolam. Le pouvoir histaminolibérateur des benzodiazépines est faible. Les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas d'intolérance ou d'hypersensibilité avérée pour les benzodiazépines [183]. Enfin, elles sont classiquement à éviter au cours du premier trimestre de la grossesse et lors de l'allaitement.

6. CONCLUSION :

En raison de leurs propriétés anxiolytiques, amnésiantes, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes, les benzodiazépines sont souvent prescrites en pratique anesthésique et en soins intensifs. Les benzodiazépines sont des molécules de faible poids moléculaire, caractérisées par leur liposolubilité permettant un passage rapide dans le tissu cérébral. La plupart des benzodiazépines favorisent l'ouverture du canal chlore par le GABA et ont donc un effet inhibiteur sur l'envoi d'influx nerveux dans certaines parties du cerveau. L'intensité de leur effet clinique dépend du degré d'affinité aux récepteurs benzodiazépiniques sur le complexe récepteur GABA-canal chlore ainsi qu'à la dose administrée. De par ses propriétés physicochimiques et pharmacologiques, le midazolam est la benzodiazépine de choix en anesthésie et en soins intensifs. Le principal inconvénient reste la variabilité interindividuelle qui doit imposer une titration intraveineuse et un monitoring cardiorespiratoire. C'est le cas en particulier des patients aux âges extrêmes, ou dont l'état général est très altéré associé ou non à des défaillances viscérales. Le midazolam est cinq fois plus puissant que le diazépam et l'effet pic pour la sédation par voie intraveineuse est compris entre 3 et 5 minutes. La sédation par le midazolam doit être évaluée régulièrement par des scores de sédation afin d'adapter les doses administrées, et de diminuer les délais de réveil et d'extubation. L'utilisation en objectif de concentration utilisant des modèles pharmacocinétiques pourrait permettre d'optimiser la maniabilité du midazolam.

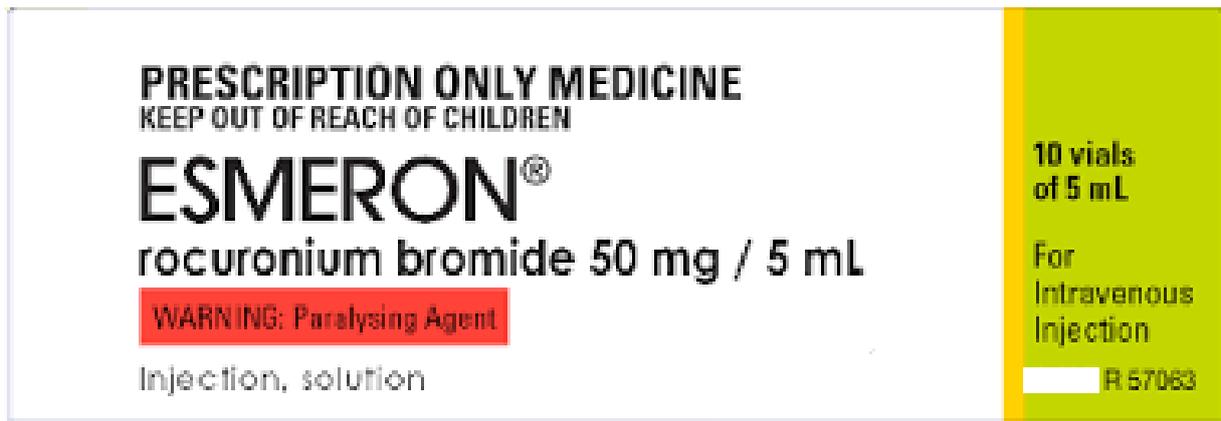
7. POINTS ESSENTIELS :

- Les benzodiazépines, et tout particulièrement le midazolam, sont prescrites en prémédication chez l'adulte et pour la sédation en milieu de réanimation.
- Les benzodiazépines sont des molécules de faible poids moléculaire, caractérisées par leur liposolubilité expliquant leur passage rapide dans le cerveau.
- Toutes les benzodiazépines possèdent à des degrés divers des propriétés anxiolytiques, amnésiantes, sédatives, myorelaxantes et anticonvulsivantes.
- La plupart des benzodiazépines sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal chlore par le GABA et ont donc un effet inhibiteur sur l'envoi d'influx nerveux dans certaines parties du cerveau.
- Les récepteurs **GABA-A** présentent une grande hétérogénéité de structure mais également une hétérogénéité de réponse pharmacologique, dont les conséquences sont encore mal connues.
- L'intensité de l'effet clinique est corrélée au degré d'affinité de la molécule avec ses récepteurs sur le complexe récepteur **GABA-A**-canal chlore et à la dose administrée.
- La modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) a permis de montrer que le midazolam est cinq fois plus puissant que le diazépam.
- L'administration des benzodiazépines par méthode de titration permet d'obtenir l'effet sédatif désiré tout en limitant le risque de surdosage.
- Après administration per os, l'effet sédatif du midazolam peut être observé dès la 15e minute, avec un effet maximal à 30 minutes. Le pic de concentration plasmatique est atteint 60 minutes après l'ingestion.
- La biodisponibilité est de 80 % pour le diazépam et de seulement 40 à 50 % pour le midazolam. Pour le diazépam, l'existence d'un cycle entérohépatique peut contribuer à l'apparition secondaire d'une sédation [185].
- Les benzodiazépines sont métabolisées dans les microsomes hépatiques. En raison de leur coefficient d'extraction intermédiaire, toute baisse du débit sanguin et/ou de l'activité enzymatique hépatique modifie leur clairance métabolique. De même, et par un mécanisme compétitif, de nombreux médicaments administrés avant ou en même temps que les benzodiazépines peuvent inhiber leur biotransformation.
- Le midazolam subit dans un premier temps une hydroxylation par le cytochrome P450 hépatique. Cette hydroxylation est à l'origine de la formation de plusieurs métabolites dont le 1-

hydroxymidazolam, métabolite actif dont l'action sédatrice représente environ 60 à 80 % de celle de la molécule mère.

- Le rémimazolam est la plus récente des benzodiazépines. Sa durée d'action est très courte en raison de son élimination rapide par les estérases plasmatiques [185].

CURARES ET ANTAGONISTES :



1. INTRODUCTION :

En anesthésie les curares sont utilisés principalement afin de faciliter l'intubation trachéale, relâcher les muscles abdominaux et de réduire, voire supprimer, des mouvements du patient pendant la chirurgie. Leurs indications doivent reposer sur une analyse risque-bénéfice méticuleuse. Les clés pour un usage sûr de ces molécules sont principalement le monitoring de la curarisation et, si nécessaire, l'antagonisation pharmacologique, afin d'éviter toute curarisation résiduelle à la fin de l'intervention [186].

2. PHARMACOLOGIE DES CURARES NON DÉPOLARISANTS :

a) Définitions :

*DA 95 : dose active produisant 95% de dépression de la force musculaire à l'adducteur du pouce.

*Dose d'intubation : 2 fois la DA 95

*Délai d'action : délai entre la fin de l'injection et l'obtention du bloc maximal à l'adducteur du pouce pour 2 fois la DA 95

*Durée d'action clinique pour 2 fois la DA 95 : délai entre la fin de l'injection et la récupération de 25% de la force musculaire initiale.

*Durée d'action totale pour 2 fois la DA 95 : délai entre la fin de l'injection et la récupération de 90 % de la force musculaire initiale.

b) Mécanisme d'action :

Les curares dits non dépolarisants ou compétitifs se lient aux mêmes sites que l'acétylcholine sur le récepteur, mais sans provoquer l'ouverture de ces récepteurs. Puisque l'activation nécessite la liaison simultanée de deux molécules d'acétylcholine sur le même récepteur, il suffit que le curare

occupe l'un ou l'autre de ces sites pour qu'il y ait inactivation. Cette interaction est de type compétitif : un excès d'acétylcholine peut rétablir la transmission neuromusculaire, ce qui arrive en pratique lorsque l'hydrolyse du neurotransmetteur est inhibée par un anticholinestérasique. Les curares non dépolarisants diminuent la marge de sécurité à la plaque motrice, produisant un épuisement (fade) lors de stimulations répétées, comme dans les modes train-de-quatre (2 Hz pendant 2 secondes) ou téтанos (50 ou 100 Hz pendant 5 secondes). Ils se lient aussi aux récepteurs extrajonctionnels, mais ce mécanisme d'action ne produit aucun effet pharmacologique [187]

Produit	DA mg/kg	95 Dose d'intubation mg / kg	Délai (minute)	Durée d'action (minute)	Dose d'entretien (ug/kg/min)
Curare à durée d'action ultracourte					
Succinylcholine	0.3	1.0	1.0-1.5	7-10	50-100
Curare à durée d'action courte					
Mivacurium	0.1	0.2-0.25	3-5	15-25	5-7
Curares à durée d'action intermédiaire					
Rocuronium	0,3	0,6-0,9	1,5-2	35-55	5-10
Atracurium	0.2	0.5	3-5	35-50	5-10
Vécuronium	0.05	0.1-0.15	2-5	40-60	1-2

Tab 1 : Pharmacologie et posologie des curares.

3. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :

L'effet des curares commence lorsque la concentration à la jonction neuromusculaire atteint un certain seuil et se termine lorsque cette concentration baisse sous ce même seuil. Ces variations de concentration au site effecteur suivent, avec un certain retard, les concentrations plasmatiques. La durée d'action des curares est donc fonction des concentrations plasmatiques. La demi-vie d'élimination ne correspond toutefois pas toujours à la durée d'action du produit. S'il se produit une redistribution importante, il peut arriver que la valeur de concentration correspondant à une récupération soit atteinte pendant la redistribution et que la durée d'action soit plus courte que la demi-vie d'élimination [188].

Les curares sont des molécules hydrosolubles. Ils ont donc un volume de distribution restreint, dont la taille se confond habituellement au volume extracellulaire (0,2-0,4 L/kg) [19]. Ce volume, exprimé par kg de poids corporel, est augmenté chez les nourrissons et diminue avec l'âge. Tous les curares sont excrétés par le rein, mais ce mécanisme est relativement lent. La clairance rénale n'est que de 1-2 mL/kg/min, ce qui, en l'absence d'autres voies d'élimination, donne une demi-vie de l'ordre de 2 heures ($0,693 \times \text{volume}/\text{clairance}$). [189]

Curare	Durée d'action (minute)	Demi-vie d'élimination (minute)	Mécanisme(s) gouvernant la récupération spontanée	Remarques
Rocuronium	35-55	90-120	Redistribution	Légère augmentation de la durée avec défaillance rénale et âge avancé
Succinylcholine	7-10	< 1	Métabolisme par cholinestérase plasmaticque	Durée prolongée si la cholinestérase plasmaticque est anormale
Mivacurium	15-25	1-2	Métabolisme des 2 isomères actifs par cholinestérase plasmaticque	Durée prolongée si la cholinestérase plasmaticque est anormale
Atracurium	35-50	20	Dégradation spontanée (réaction de Hofmann) et estérases non spécifiques	Élimination peu influencée par l'état du malade
Vécuronium	40-60	90-120	Redistribution	Légère augmentation de la durée avec défaillance rénale et âge avancé

Tab 2 : Pharmacocinétique et métabolisme des curares . [188]

4. PHARMACOLOGIE DES CURARES DÉPOLARISANTS :

Mécanisme d'action :

La succinylcholine « mime » les effets de l'ACh sur les récepteurs et entraîne la dépolarisation de la membrane post-synaptique (ce qui se passe lorsque l'ACh est libérée naturellement pour contracter le muscle). C'est pourquoi on observe (non systématiquement, mais majoritairement) des contractions musculaires sous forme de fasciculations généralisées après l'injection de succinylcholine. De plus, une désensibilisation des récepteurs de l'acétylcholine est induite, prolongeant ainsi la durée de la paralysie. Cette molécule n'est pas dégradée par l'acétylcholinestérase, au contraire de son homologue naturelle (l'ACh). La succinylcholine est également connue sous le nom suxaméthonium (le terme varie en fonction de la racine linguistique, il s'agit strictement de la même molécule). Le seul curare dépolarisant utilisé aujourd'hui est la succinylcholine. Il a l'avantage d'agir très rapidement (30 à 60 secondes) et d'être dégradé relativement vite. Sa durée d'action est estimée à 6 à 12 minutes en fonction de la dose administrée et du patient. Il n'existe pas d'antidote à la succinylcholine. [190]

5. AGENTS DÉCURARISANTS :

Anticholinestérasiques :

La néostigmine, la pyridostigmine et l'édrophonium inhibent l'acétylcholinestérase et peuvent ainsi neutraliser un bloc compétitif, ou non dépolarisant, en augmentant la quantité d'acétylcholine présente dans la fente synaptique [191]. Ces trois produits possèdent un effet plafond, parce que leur effet maximal est atteint lorsque l'enzyme est inhibée complètement. La pyridostigmine est peu utilisée en anesthésie à cause de son début d'action lent. L'édrophonium agit rapidement, mais il est peu efficace pour les blocs profonds. Il n'est pas disponible en France et a été retiré du marché en Amérique du Nord. L'anticholinestérasique le plus utilisé est donc la néostigmine.[189]

- **Sugammadex :**

Les oligosaccharides sont des molécules connues des chimistes de longue date. Certaines de ces molécules sont connues pour leur capacité à encapsuler ou chélater des molécules endogènes ou exogènes. Parmi ces groupes de molécules, il existe une famille d'oligosaccharides cycliques formés de molécules glucidiques disposées en anneau et connues sous le nom de cyclodextrines. Elles comprennent 6 (alpha), 7 (bêta) ou 8 (gamma) molécules de glucopyranoses, leur poids moléculaire allant d'environ 900Kd à 1 300Kd respectivement. Elles se présentent sous forme d'un anneau avec une cavité centrale lipophile et une partie externe hydrophile en raison de la présence de groupements hydroxyles, chargés négativement, en surface. Ces agents ont été utilisés, y compris chez l'homme, pour solubiliser dans l'organisme des molécules très insolubles ou des hormones stéroïdiennes. Elles sont employées par exemple pour faciliter l'administration de certaines chimiothérapies. Les cyclodextrines entrent dans la composition des aérosols anti-odeur car elles permettent la captation des molécules d'odeur pour les éliminer à la source. L'industrie pharmaceutique s'intéresse depuis quelques années à ces agents et à leurs applications éventuelles en anesthésie. C'est ainsi que des cyclodextrines ont été utilisées pour tenter d'améliorer la présentation du propofol et éviter la douleur à l'injection, la surcharge lipidique ou encore le risque de prolifération bactérienne. Certaines cyclodextrines ont été employées dans une présentation de bupivacaine pour rachianesthésie voire pour permettre l'administration intranasale de midazolam. Généralement non métabolisées dans l'organisme, elles sont éliminées par le rein sous forme inchangée. Elles peuvent être utilisées comme excipient chez l'homme et ne provoquent habituellement pas de réponse immune.[192].

Le sugammadex n'est pas active sur toutes les molécules curarisantes, il inhibe les effets du rocuronium, de l'atracurium et du vecuronium. Sa liaison avec les agents curarisants est irréversible.

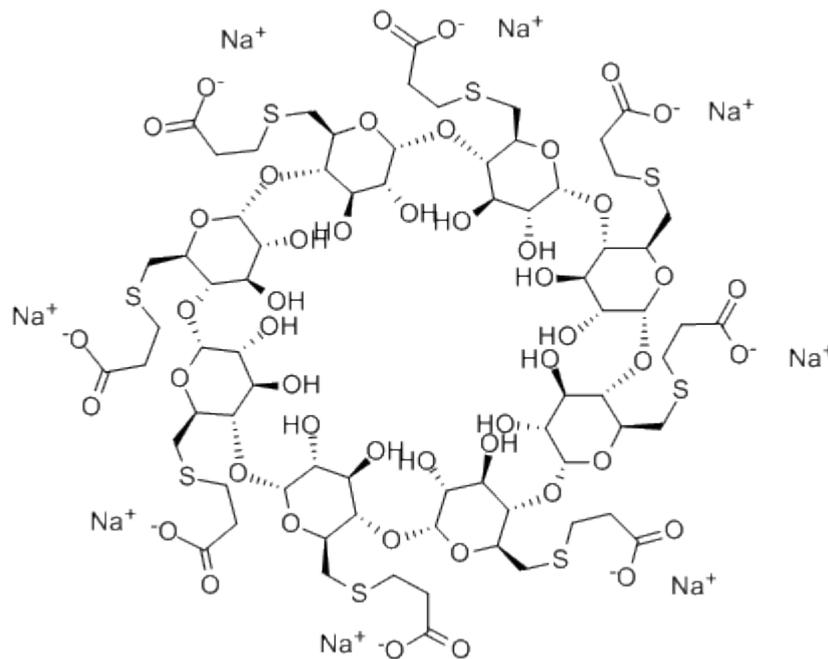


Fig : structure chimique du sugammadex sodique.

CHAPITRE 3 : COMPLICATIONS PEROPÉRATOIRES ET DROGUES D'URGENCE

I) LE MONITORING PEROPERATOIRE

La détection de la complication peropératoires nécessite la mise en surveillance continue du patient le long de l'intervention chirurgicale. L'anesthésiste regarde tous le temps le malade et l'écran des appareils de monitoring pour déceler toutes modifications dans les signes vitaux du malade ou tous signes cliniques alarmants et il administre des médicaments en fonction de ces modifications. Il peut même diminuer ou augmenter la dose de l'anesthésique.

Les principaux paramètres surveillés pendant une chirurgie générale sont : le rythme cardiaque, la saturation du sang en O₂ la pression artérielle, la fréquence respiratoire, la PetCO₂ et le segment ST. Ceci est effectué grâce à des appareils sophistiqués qui émet des notifications sonores quand il détecte une anomalie dans les paramètres qu'il surveille.



II) LES COMPLICATIONS PEROPÉRATOIRES :

Tout acte médical, même conduit avec compétence et dans le respect des données acquises de la science, comporte un risque. Les conditions actuelles de surveillance de l'anesthésie et de la période du réveil, permettent de dépister rapidement la survenue d'anomalies et de les traiter. Aussi, les complications graves de l'anesthésie, qu'elles soient cardiaques, respiratoires, neurologiques, allergiques ou infectieuses, sont devenues très rares. En dehors des complications graves, l'anesthésie et la chirurgie sont parfois suivies d'évènements désagréables.[193]

1. COMPLICATIONS RESPIRATOIRES :

L'estimation du risque respiratoire de développer des complications est avant tout fondée sur les données de l'examen clinique. Les renseignements viennent du dossier du malade, de l'interrogatoire et de l'examen physique. L'évaluation de ce risque avant l'intervention est

nécessaire ; certains facteurs dépistés suffisamment tôt pourront être partiellement ou totalement corrigé ; d'autres tels que l'Age ou le type de chirurgie conduiront à des mesures préventives et a une surveillance postopératoire adaptée en vue d'un diagnostic précoce de ces complications. [194].

Les complications les plus récurrentes liées à l'anesthésie générale sont [195] :

i) **Pneumopathie d'inhalation :**

La plus abondante elle est lie à l'inhalation du liquide gastrique mais avec l'amélioration de mesure de prévention sa fréquence de survenue est devenue minime.

ii) **Obstructions des voies respiratoires supérieures**

iii) **Intubation difficile**

iv) **Dépression respiratoire centrale (pharmacologique)**

2. COMPLICATIONS ALLERGIQUES :

a) Complications anaphylactiques et anaphylactoïdes de l'anesthésie générale:

Toute substance injectable administrée au cours de la période opératoire est susceptible d'induire une réaction anaphylactoïde, de mécanisme non immunologique, ou d'entraîner une réaction anaphylactique mettant habituellement en jeu des anticorps de classe E (IgE), pouvant engager le pronostic vital.

L'incidence des réactions, tous mécanismes confondus, varie de 1/1 250 à 1/13 000 anesthésies, l'incidence de l'anaphylaxie variant de 1/10 000 à 1/20 000 anesthésies. En France, les médicaments et autres substances les plus fréquemment incriminés sont les curares, le latex, les hypnotiques et les antibiotiques.

La symptomatologie clinique ne permet pas de distinguer les réactions anaphylactoïdes des réactions anaphylactiques. En revanche, ces dernières sont habituellement plus sévères. Lorsque la symptomatologie clinique est limitée à un seul symptôme, le diagnostic d'anaphylaxie peut ne pas être évoqué. Des investigations per- et postopératoires doivent être réalisées pour confirmer le mécanisme de la réaction et identifier l'agent responsable. Elles incluent le dosage d'histamine, de tryptase et la recherche d'IgE spécifiques au moment de la réaction, ainsi que la réalisation de tests cutanés après 6 semaines.

Les indications d'un bilan allergologique avant une anesthésie sont très limitées, réservées aux sujets ayant des facteurs de risque bien définis. Il n'existe pas de prémédication médicamenteuse protégeant contre le déclenchement d'une réaction anaphylactique.

Le traitement de l'anaphylaxie doit être mis en œuvre aussi rapidement que possible et repose sur un consensus largement établi. Il fait appel à l'arrêt de l'administration de l'allergène en cause, à l'administration d'adrénaline et au remplissage vasculaire. Toute réaction

anaphylactoïde, quelle qu'en soit la gravité, doit faire l'objet d'une déclaration au centre régional de pharmacovigilance, accompagnée des résultats des investigations allergologiques [196].

b) Mécanismes des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques

i) Anaphylaxie :

Les lymphocytes B activés sont responsables de la sécrétion d'anticorps solubles, habituellement des immunoglobulines de classe E (IgE), qui reconnaissent l'antigène natifs, les IgE spécifiques se fixent sur des récepteurs dits de haute affinité (appelés FcεRI) situés sur la membrane des mastocytes et des basophiles, ainsi que sur des récepteurs de faible affinité (appelés FcεRII) situés à la surface des plaquettes et des éosinophiles. La phase de sensibilisation est silencieuse et dure habituellement 10 à 15 jours.

Un contact ultérieur avec l'antigène (contact déclenchant) entraîne la libération de médiateurs préformés et néoformés par le biais de la transduction d'un signal d'activation résultant du pontage des complexes IgE-récepteurs par l'allergène. Ce sont ces médiateurs qui sont responsables de la symptomatologie clinique observée. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate dite de type I de la classification de Gell et Coombs.

ii) Histaminolibération non spécifique :

Les médicaments responsables sont généralement des composés basiques, chargés positivement, qui induisent une libération d'histamine par action directe au niveau de la membrane des mastocytes et des basophiles [197]. La présence d'un terrain atopique, la vitesse d'injection du produit ou son hyperosmolarité faciliteraient cette libération [198]

Dans certains cas, une inhibition de la méthyltransférase, enzyme métabolisant normalement l'histamine, par certains médicaments tels que les curares [198].

iii) Activation du complément :

Une activation du complément est parfois mise en cause. Le complément peut être activé par la voie alterne au niveau de C3 aboutissant à la production d'anaphylatoxines C3a et C5a, responsables des manifestations anaphylactoïdes, L'activation par la voie classique peut être d'origine non immunologique ou immunologique par des complexes immuns comme cela a pu être décrit avec les dextrans ou la protamine [199]

c) Signes cliniques :

i) Signes cutanéomuqueux :

- Érythème
- Œdème
- Urticaire

ii) Signes cardiovasculaires :

- Hypotension
- Collapsus

- Arrêt cardiaque
- Troubles du rythme
- Bronchospasme

iii) Grades de sévérité :

Grade de sévérité	Symptômes
1	Signes cutanéomuqueux généralisés : érythème, urticaire, avec ou sans œdème angio-neurotique
2	Atteinte multiviscérale modérée, avec signes cutanéomuqueux, hypotension et tachycardie inhabituelle, hyperréactivité bronchique (toux, difficulté ventilatoire)
3	Atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique = collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme ; les signes cutanés peuvent être absents ou n'apparaître qu'après la remontée tensionnelle
4	Inefficacité cardiocirculatoire. Arrêt respiratoire.
5	Décès par échec de la réanimation cardiopulmonaire.

tableau : Grades de sévérité clinique de la réaction anaphylactique/anaphylactoïde survenant en cours d'anesthésie. Adapté par Laxenaire [200.201]

3. HYPERTHERMIE MALIGNE ANESTHÉSIQUE :

a) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CRISE D'HYPERTHERMIE MALIGNE :

L'HM est associé à un trouble de l'homéostasie calcique dans la cellule musculaire (Fig. 1).

Il est admis que les canaux qui gèrent les mouvements de calcium entre réticulum sarcoplasmique et myoplasme s'ouvrent de manière précoce et/ou prolongée en présence d'un agent halogéné. Les canaux calciques impliqués sont le récepteur à la ryanodine (RYR1) et, peut-être, à moindre degré, le récepteur aux dihydropyridines. L'élévation du taux de Ca^{++} libre myoplasmique est l'élément initial qui va conduire à une cascade biochimique de destruction de la cellule musculaire :

État de contraction permanente (contracture), dégagement de chaleur, emballement de l'activité mitochondriale à l'origine d'une augmentation de la consommation d'oxygène et de production de CO_2 (acidose respiratoire précoce).

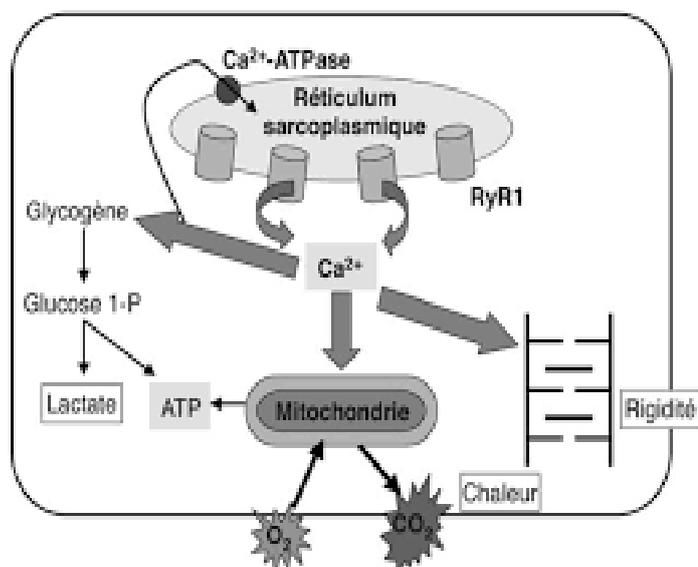


Figure : Physiopathologie de la crise d'hyperthermie maligne.

En l'absence de traitement par le dantrolène, le phénomène s'aggrave : épuisement du métabolisme aérobie, augmentation du métabolisme anaérobie (acidose mixte), arrêt du fonctionnement des pompes membranaires consommatrices d'énergie (Ca⁺⁺-adénosine triphosphatase (ATPase), Na⁺/K⁺ ATPase, etc.), rhabdomyolyse aiguë avec initialement hyperkaliémie et troubles du rythme cardiaque. L'élévation de la créatine-phosphokinase (CPK) et de la myoglobine est plus tardive (2- 12 heures après le début de la crise). [202].

b) Hypothermie peropératoire non provoquée chez l'adulte :

L'anesthésie générale supprime les réponses comportementales et modifie le seuil des réponses thermorégulatrices autonomes. Le seuil de vasoconstriction est abaissé, ainsi que celui du frisson toujours décalé d'environ 1 °C en dessous du seuil de vasoconstriction. Cette baisse est observée avec tous les agents anesthésiques. Modeste avec le midazolam, elle est plus marquée avec les halogénés, les opiacés ou le propofol. [202]

c) Hypothermie liée à des causes chirurgicales :

- i) **Hémorragie** : la correction d'une hémorragie sans réchauffement du sang peut-être on cause d'une hypothermie.
- ii) **Clampages vasculaires** :

Le clampage des vaisseaux a pour but d'arrêter ou d'éviter l'hémorragie, et de permettre ainsi l'hémostase ou la réparation par suture ou remplacement d'un segment artériel ou veineux par une greffe ou une prothèse.

4. COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES :

Les troubles cardiaques peropératoires sont fréquents mais rarement graves. Ils peuvent survenir sur un cœur sain mais sont le plus souvent le signe d'une cardiopathie sous-jacente à explorer et à traiter.

a) Infarctus du myocarde péri-opératoire :

Après chirurgie majeure non cardiaque, l'incidence de l'infarctus du myocarde postopératoire est estimée à 1 % et la mortalité d'origine cardiovasculaire à 0,3 %. Chez les patients âgés de plus de 40 ans, la fréquence des complications per-opératoires graves, de type IDM ou décès, est d'environ 2,5 % en chirurgie générale et 6,2 % en chirurgie vasculaire. Ce risque est plus important chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires.

Moyens diagnostiques :

Le dosage de la troponine I (TnI), qui permet un diagnostic précis du dommage myocardique, secondaire au développement des processus ischémiques per-opératoires, a permis de mieux cerner le retentissement des épisodes d'ischémie myocardique sur le muscle cardiaque. [203]

b) Arrêt cardiaque peropératoire :

L'arrêt cardiaque peropératoire est l'une des complications les plus menaçantes du pronostic vital du malade dans la salle opératoire et sa réanimation n'est pas toujours évidente.

L'occurrence de cette complication peut être d'origine anesthésique comme elle peut être d'origine non anesthésique

Dans le premier cas il peut être secondaire à des troubles respiratoires comme l'hypoxie et l'hypercarbie, ou à l'agent anesthésiant s'il est par exemple responsable d'une réaction allergique de type choc anaphylactique ou s'il est administré à doses trop élevées

Dans le cas où l'arrêt cardiaque n'est pas lié à l'anesthésie, il est soit d'origine cardiaque comme lors des situations d'arythmie ventriculaire et d'asystolie. Ou d'origine non cardiaque secondaire entre autres à des troubles emboliques, pulmonaires ou à l'acte chirurgical lui-même.

c) Trouble du rythme :

Les troubles du rythme peropératoires sont fréquents et peuvent survenir aussi bien chez le patient cardiopathie que chez celui à cœur sain. Les facteurs favorisants les plus fréquents consistent en un déséquilibre physiologique survenant dans la période peropératoire (stress adrénergique, déséquilibre acidobasique ou électrolytique, hypoxie, hypercapnie).

Tous les troubles du rythme peropératoires ne nécessitent pas de traitement systématique. Leur prise en charge pharmacologique est guidée par la tolérance hémodynamique. Cependant, une recherche étiologique doit être systématiquement effectuée.

La prise en charge des facteurs favorisant le trouble du rythme peropératoire est particulièrement importante : elle peut être suffisante pour faire disparaître le trouble du rythme et, si elle ne l'est pas, elle va potentialiser l'efficacité des traitements antiarythmiques.

Il faut garder à l'esprit que certains traitements antiarythmiques sont susceptibles d'aggraver ou de potentialiser un trouble du rythme préexistant (pro arythmie).

En cas de trouble du rythme mal toléré avec mise en jeu du pronostic vital, la prise en charge doit être rapide et repose sur la réanimation cardiorespiratoire associée au choc électrique externe ou à l'entraînement électrosystolique.[204]

d) Hypotension peropératoire :

C'est l'une des complications les plus fréquentes en bloc opératoire et qui sont généralement facile à traiter. Néanmoins, si sa prise en charge est tardive, elle peut être à l'origine de graves répercussions.[205]

Elle est soit liée à l'agent anesthésique ou aux stimuli nociceptifs de la chirurgie.

L'hypotension peropératoire induite par l'anesthésie, résultent :

- D'un effet direct des agents anesthésiques sur les vaisseaux périphériques.
- D'un effet indirect, par la baisse du tonus du système sympathique cardiaque et vasculaire induite par l'action centrale des agents anesthésiques.[206]

e) Hypertension peropératoire :

C'est une complication fréquemment rencontrée au cours des interventions chirurgicales en particulier pour les malades hypertendus. Les effets délétères de cette complication ont bien été établis. C'est pour cette raison qu'il soit très important de traiter les modifications tensionnelles rapidement.

Un pic tensionnel peut être un signe révélateur d'une nociception ou d'un réveil peropératoire suite à la diminution des taux sériques de l'agent anesthésiant.

Dans ce cas l'hypertension est corrigée par l'augmentation des doses des anesthésiques.

En dehors de cette situation, les pics de tension sont traités par l'administration des médicaments vasodilatateurs ou bêtabloquants. [207]

III) DROGUES D'URGENCE :

CORTICOÏDES :

Les corticoïdes, aussi appelés anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticostéroïdes ou GCs, voire communément cortisone. Ce sont des hormones stéroïdes naturelles bio-synthétisées par les glandes corticosurrénales.

Par extension, on inclut dans cette famille les stéroïdes de synthèse apparentés à ces molécules naturelles et possédant tout ou une partie de leurs propriétés biologiques.

Pour résumer, un GC ou corticoïde est un stéroïde naturel ou synthétique susceptible d'exercer une activité métabolique et mimant qualitativement l'activité du cortisol, hormone GC physiologique qui est nécessaire à la vie et sert à faire face aux situations de stress (hormone de stress).[208]

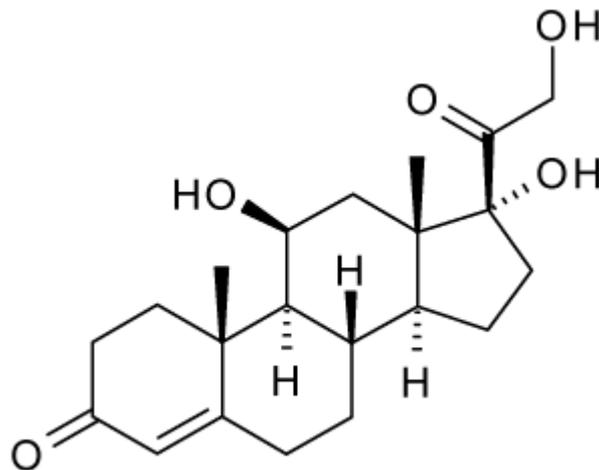


fig : structure chimique du cortisol.

1. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUE :

(a) Distribution :

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée (90 % pour la prednisone et la prednisolone, 77 % pour la méthylprednisolone) à deux protéines de transport : l'albumine, possédant une forte capacité mais une faible affinité, et la transcortine ou « Cortisol Binding Globulin » (CBG), une alpha 2 globuline possédant une faible capacité mais une forte affinité vis-à-vis ces molécules. [209]

(b) Métabolisme :

Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes sont mal connues. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la prednisolone et de la méthylprednisolone semblent être la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase ainsi que la 20 céto-stéroïde réductase.

La 6 β -hydroxylation des corticostéroïdes est probablement une voie quantitativement mineure dans ce métabolisme. Cependant, étant dépendante du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatiques. Le métabolisme de la méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la prednisolone.

(c) Elimination :

L'élimination se fait par les voies rénale et biliaire sous forme inchangée et sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination plasmatique de ces trois corticoïdes est superposable et est de l'ordre de 1,5 à 3,5 heures.

2. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :

(a) Relation structure-activité :

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone.

À partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes (corticostéroïdes) de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule mère.

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité

Il est admis que la durée d'action du glucocorticoïde, historiquement appelée « demi-vie biologique » (tableau ci-dessous) correspond à la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20mg	8-12
Cortisone	0.8	0.8	25mg	8-12
Prednisolone	4	0.8	5mg	12-36
Methyl prednisolone	5	0.5	4mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4mg	12-36
Betamethasone	25	0	0.75mg	36-54
Dexametasone	25	0	0.75mg	36-54
Cortivazol	60	0	0.3mg	> 60

Tableau des corticoïdes [210]

(b) Propriétés anti-inflammatoires

Il agit sur les différentes phases de l'inflammation, la puissance est variable selon le composé, c'est le motif de prescription le plus fréquent. Ils suppriment la production et altèrent la fonction des médiateurs de l'inflammation, ils agissent essentiellement à la phase cellulaire notamment sur le macrophage.[210]

(c) Propriétés immunosuppressives

Elle est directement liée à l'action sur les lymphocytes. Cet effet est un effet au long cours. Il est notamment mis à profit dans la prévention du rejet de greffe. À forte dose, les corticoïdes inhibent la synthèse des IgG et IgA.[210]

(d) Propriétés antiallergique :

Les corticostéroïdes s'opposent à la dégranulation des mastocytes et des basophiles, sous l'influence de l'allergène et des IgE spécifiques. Cet effet est puissant et rapide.[210]

(e) Propriétés anti émétique :

L'effet antiémétique des stéroïdes a été initialement mis en évidence chez les patients souffrant de nausées et de vomissements lors de l'administration des chimiothérapies. Bien que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cet effet ne soient pas, à l'heure actuelle, totalement élucidés, il semble indépendant de celui des autres antiémétiques et actuellement recommandés dans les stratégies de prévention des nausées-vomissements poste opératoire. [211]

3. HYDROCORTISONE :



Par voie injectable, l'hydrocortisone est utilisée dans la prise en charge de l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'insuffisance corticosurrénale et l'insuffisance surrénale.

En peropératoire l'hydrocortisone est utilisé dans les cas d'allergie et notamment le choc anaphylactique.

4. DEXAMETHASONE :



La dexaméthasone est le corticoïde le plus étudié en médecine peropératoire.

Outre son effet anti inflammatoire la dexaméthasone est recommandée pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires chez les patients à risque et est utilisé comme adjuvant des anesthésiques locaux lors de l'installation d'un bloc nerveux périphérique.

La dose recommandée pour l'effet antiémétisant est de 4 à 8 mg, administrée à l'induction de l'anesthésie, en intraveineux. [212]

5. METHYLPREDNISOLONE :



Utilisé en peropératoire pour son effet anti inflammatoire, la prévention des nausées et vomissement postopératoire et pour les cas de choc anaphylactique (en complément du traitement par l'adrénaline, d'action beaucoup plus rapide). [213]

LES ANTIARYTHMIQUES :

1. INTRODUCTION :

Les antiarythmiques agissent en déprimant l'automatisme, la conduction des fibres myocardiques et/ou du tissu nodal, et l'excitabilité. Les antiarythmiques ont été classés en différentes classes sur des données d'électrophysiologie cellulaire. Leur utilisation et leurs indications, initialement assez larges, ont été assez profondément modifiées par les données de la médecine basée sur les preuves et par le développement des traitements non pharmacologiques des arythmies, principalement du défibrillateur ventriculaire automatique et des techniques d'ablation par radiofréquence. Les indications des antiarythmiques sont ainsi radicalement différentes en fonction de la localisation auriculaire, jonctionnelle ou ventriculaire de l'arythmie d'une part, et en fonction de l'existence d'une cardiopathie sous-jacente associée d'autre part. [214]

2. CLASSIFICATION DES ANTIARYTHMIQUES :

Les antiarythmiques sont classés en 4 groupe suivant la classification de Vaughan-Williams

Classes	1	2	3	4
Principal Effet Cellulaire	diminution de la vitesse de conduction (\downarrow de V_{max}) dans les cellules à réponse rapide	β -bloquants adrénergiques	-allongement de la durée des Potentiels d'Action (PA). -augmentation des périodes réfractaires. (surtout pour les cellules à réponse rapide)	- inhibition Calcique - augmentation des périodes réfractaires (surtout pour les cellules à réponse lente)
Principal Mécanisme de l'Effet	Bloc de Na (canal sodique rapide)	bloc des récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques	bloc de IKR, IKS et/ou IK1 (canaux potassiques)	bloc de Ca (canal calcique lent)
Profil des Effets Indésirables Cardiaques	-Arythmogénicité:Tachycardies / flutters (mais pas de torsades de pointes) - Inotropisme négatif - Bloc de conduction Hissien ou Intraventriculaire. - Dysfonction sinusale - Augmentation des seuils de stimulation par les pacemakers et des seuils de défibrillation	Bradycardie - Bloc auriculo-ventriculaire - Inotropisme négatif	- Arythmogénicité : Torsades de Pointes	- Bradycardie -Bloc auriculo-ventriculaire - Inotropisme négatif
Exemples de Médicaments	Quinidine Lidocaïne	Esmolol (i.v) Propranolol	Amiodarone Quinidine	Vérapamil Diltiazem

Tableau 1 : Classification des antiarythmiques et propriétés associées à chaque classe.[215]

Les antiarythmiques les plus utilisés dans le bloc opératoire sont :

- Amiodarone
- Lidocaine
- Esmolol

3. AMIODARONE :

Médicament de la classe 3 il agit en retardant la repolarisation ventriculaire.

a) Mode d'action :

Le mécanisme d'action de l'amiodarone est complexe. Tous les courants ioniques, sodique, calcique et potassique, peuvent être modifiés par l'amiodarone. Le blocage de la conversion de la thyroxine en triiodothyronine pourrait aussi contribuer à son action antiarythmique. Un antagonisme des récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques a aussi été décrit. L'amiodarone prolonge le potentiel d'action de tous les tissus myocardiques sans modifier le potentiel de repos. Les périodes réfractaires des tissus myocardiques atrial et ventriculaire sont augmentées.[216]

L'amiodarone est aussi responsable d'une augmentation du temps de conduction du système de His-Purkinje. Il en est de même pour le myocarde ventriculaire. Habituellement, en cours de traitement par amiodarone, la cadence sinusale est diminuée et l'intervalle QT prolongé. [216]

b) Pharmacocinétique :

La demi-vie de l'amiodarone est d'environ 50 jours. La déséthylamiodarone est le principal métabolite actif. La concentration myocardique est de dix à 50 fois supérieure à la concentration plasmatique.[216]

c) Posologies courantes par voie intraveineuse :

300 mg en 20 minutes (la dose peut être répétée au besoin jusqu'à concurrence de 2 g/jour), puis perfusion de 600 à 900 mg 24 heures.

En situation d'arrêt cardiaque : 300 mg (dilués dans 20 ml de soluté physiologique ou dextrosé).[217].

4. LIDOCAÏNE :

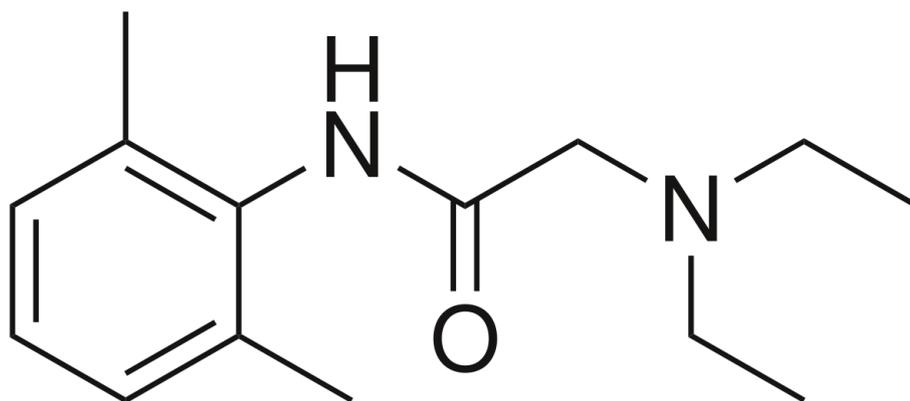


Figure 1 :structure de la lidocaïne.

Antiarythmique de la classe 1B sa propriété d'inhibition du courant sodique est accentuée lors de l'ischémie myocardique. Cette molécule ne modifie pas l'ECG de base [218]

a) Mécanismes d'action et effets électrophysiologiques :

Concernant les effets électrophysiologiques, le potentiel d'action et la période réfractaire des cellules du nœud sinusal et du nœud atrioventriculaire sont diminués par la lidocaïne. Il en est également ainsi dans le myocarde ventriculaire.

En revanche, cet effet est moins net dans le tissu atrial. Au cours de l'ischémie, la lidocaïne déprime de façon marquée l'excitabilité et la conduction. Les intervalles PR, QRS et QT de l'ECG de surface ne sont pas modifiés. La lidocaïne n'a pas d'effet sur le système nerveux autonome.

Enfin, une augmentation du seuil de défibrillation ventriculaire a été démontrée.[219]

b) Pharmacocinétique :

La lidocaïne n'est disponible que pour l'administration par voie parentérale en raison d'un effet de premier passage hépatique très important avec possible accumulation des métabolites toxiques. La fixation protéique varie entre 50 et 80 %. Toutes les situations qui diminuent le flux sanguin hépatique (traitement par propranolol, insuffisance cardiaque) diminuent la clairance de la lidocaïne et prédisposent à ses effets toxiques. Après administration intraveineuse, la demi-vie de la phase de distribution rapide est de 8 à 10 minutes. La demi-vie de la phase terminale est de 1 à 2 heures mais peut être plus longue, jusqu'à 4 heures au décours d'un infarctus du myocarde.[219]

c) Posologies courantes par voie intraveineuse :

La lidocaïne s'emploie en injection intraveineuse directe avec une dose de charge de 1 à 1,5 mg/kg en bolus, soit environ 100 mg pour un adulte de poids moyen. L'opportunité d'un relai par perfusion s'estime en fonction de la réponse ECG.

5. ESMOLOL :



L'esmolol (anti arythmique de la classe 2) est un bêta-bloquant cardiosélectif injectable, inhibant préférentiellement les récepteurs bêta 1 adrénergiques, tout en évitant l'augmentation des résistances vasculaires périphériques , il se caractérise par trois propriétés pharmacologiques :

- Une activité bêta-bloquante, bêta-1 cardiosélective
- Un effet antiarythmique
- Absence de pouvoir agoniste partiel (ou d'activité sympathomimétique intrinsèque)

Ses propriétés pharmacologiques lui confèrent rapidité d'action, courte durée d'action et adaptabilité des doses thérapeutiques.[220]

a) Indications thérapeutiques :

i) Traitement des troubles du rythme supra ventriculaires :

tachycardies, fibrillations et flutters auriculaires, tachycardies jonctionnelles ; chaque fois qu'un bêtabloquant de très courte durée d'action est jugé nécessaire.

ii) En milieu d'anesthésie :

tachyarythmie supraventriculaire et hypertension en période per-opératoire.[221]

b) Posologies courantes par voie intraveineuse :

Tachyarythmie supra ventriculaire et hypertension en période peropératoire :[221]

i) En période péri-opératoire

- Pendant l'anesthésie, quand un contrôle immédiat est nécessaire :
Injection IV d'une dose de charge sous forme d'un bolus de 80 mg en 15 à 30 secondes.
- Perfusion d'une dose d'entretien de 150 microgrammes/kg/mn, qui peut être augmentée jusqu'à 300 microgrammes/kg/mn.

ii) Lors du réveil anesthésique, pour anticiper la décharge adrénargique :

- Injection IV d'une dose de charge de 500 microgrammes/kg/mn toutes les minutes pendant 4 minutes.
- Perfusion d'une dose d'entretien de 300 microgrammes/kg/mn.

LES SYMPATHOMIMETIQUES :

Les sympathomimétiques, agents inotropes positifs ou vasopresseurs, sont utilisés pour traiter les états de détresse cardiocirculatoire parce qu'ils augmentent le volume d'éjection systolique et la pression artérielle systémique. Les agents utilisés sont énumérés dans le Tableau 1. Ces médicaments sont administrés aux patients en état de choc septique, allergique et cardiogénique. Pour les chocs par hypovolémie ou les surdosages médicamenteux, les agents sympathomimétiques sont utiles comme traitement adjuvant pour maintenir la pression artérielle, le temps de restaurer une volémie efficace ou que les médicaments s'éliminent.[222]

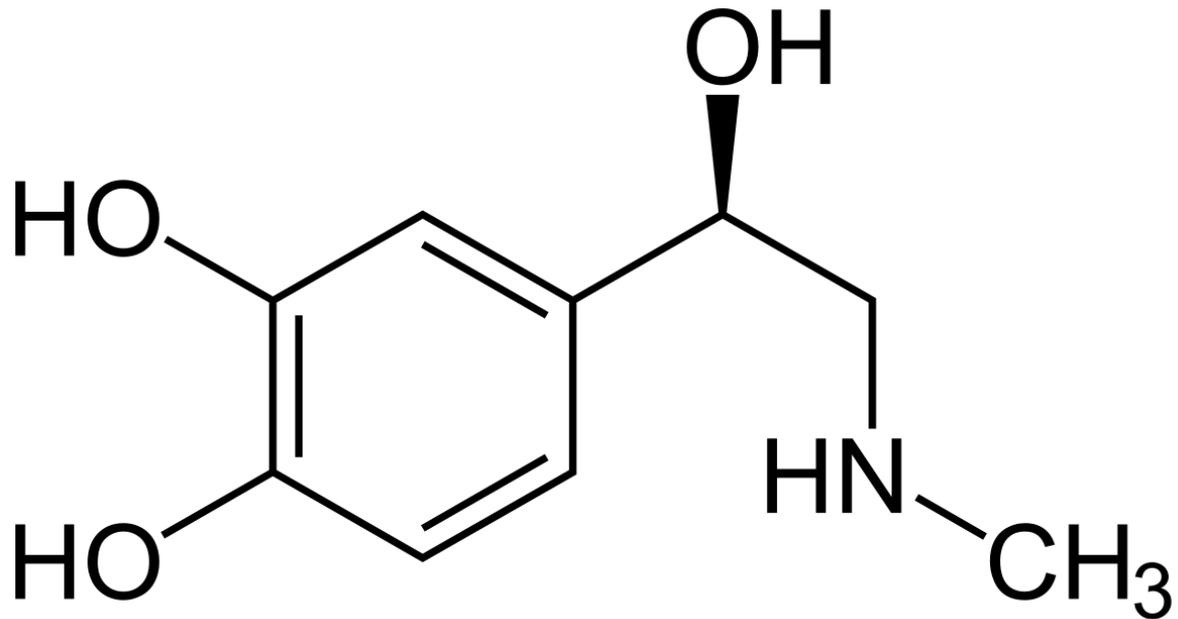
Catécholamines (naturelles et synthétiques)	Agents non catécholaminergiques
Adrénaline Noradrénaline Isoprotérénol Dopamine Dobutamine Dopexamine	Éphédrine Métaraminol Phényléphrine Méthoxamine Méphentermine

Tableau 1 : les amines sympathomimétiques .

Agent	Effets alpha	Effets beta 1	Effets beta 2	Effets dopaminergiques
Isoprénaline	-	++	++	-
Dopexamine	-	+	++	+
Dobutamine	+	++	++	-
Dopamine	++	++	+	+
Adrénaline	++	++	+	-
Noradrénaline	++	++	-	-
Phényléphrine	++	+	-	-

Tableau 2 : Principaux agents adrénergiques en fonction de leurs effets alpha , beta et dopaminergiques.[224]

1. ADRÉNALINE :



C'est l'une des drogues les plus importantes dans le chariot d'urgence, elle est indiquée dans les cas d'arrêt cardiaque et de choc anaphylactique.

Lors d'une réanimation cardio-pulmonaire, les effets bénéfiques de l'adrénaline sont principalement dus à son action sur les récepteurs alpha-adrénergiques. La stimulation de ces récepteurs permet d'augmenter les débits sanguins myocardiques et cérébraux lors de la réanimation cardiopulmonaire. L'importance de ses effets bêta-adrénergiques reste controversée car ils sont responsables d'une augmentation du travail myocardique et d'une réduction de la perfusion sous-endocardique [223].

La dose est de 1 mg IV toutes les 3 min. L'administration de doses plus élevées a été proposée, sur la base d'études expérimentales, mais l'avantage n'a pas pu être confirmé dans des études cliniques. Il y a même un risque d'ischémie myocardique associé à une augmentation trop importante de la demande en oxygène du myocarde. Le bénéfice à long terme de l'adrénaline est aujourd'hui remis en question. L'effet bénéfique est particulièrement douteux en cas de fibrillation ventriculaire.[224]

2. NORADRÉNALINE :



Avec ses effets alpha plus que beta adrénergique, la noradrénaline est un agent vasopresseur puissant, augmentant la pression artérielle, mais pas le débit cardiaque. La noradrénaline est administrée soit comme vasopresseur de première intention. Les doses, à adapter en raison de la réponse clinique (pression artérielle), sont en général de 10-100 μ g/min (ou 0,1-1,5 μ g/kg/min). Pour maintenir le débit cardiaque, on peut associer la dobutamine à la noradrénaline [224].

3. ÉPHÉDRINE :

L'éphédrine est un sympathomimétique non catécholaminergique d'origine végétale. Cet agent n'est pas métabolisé par la MAO et la COMT. Il est éliminé par voie rénale. En raison de l'action indirecte par libération de noradrénaline endogène, il n'est pas indiqué en cas de traitement par les inhibiteurs de la MAO. L'utilisation est possible par voie intraveineuse en bolus pour une courte durée, mais également par voie intramusculaire, sous-cutanée et orale.[224]

L'éphédrine associe des effets vasopresseurs et inotrope positif. La durée d'action est cinq à six fois celle de l'adrénaline. Elle est peu tachycardisante. Parce qu'elle n'entraîne pas de vasoconstriction



utérine, elle a longtemps été un traitement de choix en obstétrique. Les effets sont indirects sur les récepteurs adrénergiques. Les effets hémodynamiques sont modérés par comparaison avec ceux des vasopresseurs vus précédemment. L'éphédrine est inefficace si les stocks de noradrénaline sont épuisés, comme dans l'insuffisance cardiaque évoluée ou les états de choc prolongés. La tachyphylaxie est constante et contre-indique toute utilisation prolongée. L'éphédrine est dangereuse en cas de traitement par les inhibiteurs de la MAO du fait de la libération de noradrénaline.[224]

Elle est indiquée dans le traitement temporaire d'une hypotension par baisse du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques. C'est le cas lors d'anesthésies locorégionales ou de surdosage en anesthésiques généraux. On peut également utiliser cet agent pour le traitement temporaire d'une hypovolémie en association à l'expansion volémique. [224]

AUTRES DROGUES D'URGENCE :

1. NICARDIPINE :



La nicardipine est un inhibiteur des canaux calciques lents de deuxième génération, appartenant au groupe des phényl-dihydropyridines. La nicardipine a une sélectivité plus élevée pour les canaux calciques de type L du muscle lisse vasculaire que pour les cardiomyocytes. Elle inhibe à très faibles concentrations la pénétration intracellulaire du calcium. Son action s'exerce de façon prépondérante au niveau de la musculature lisse artérielle. Ceci se reflète par des changements relativement importants et rapides de la pression artérielle, avec des changements inotropes minimes de la fonction

cardiaque (effet baroréflexe). [225]

(a) Indications thérapeutiques :

- La nicardipine par voie intraveineuse LOXEN (I.V.) est indiquée dans l'urgence hypertensive menaçant le pronostic vital en particulier en cas de :
- Hypertension artérielle maligne/Encéphalopathie hypertensive,
- Dissection aortique, quand le traitement par des bêta-bloquants à courte durée d'action n'est pas approprié, ou en association avec un bêta-bloquant quand le blocage des récepteurs bêta seul n'est pas efficace,
- Prééclampsie sévère, quand d'autres agents antihypertenseurs administrés par voie intraveineuse ne sont pas recommandés ou sont contre-indiqués.
- La nicardipine est également indiquée dans le traitement de l'hypertension post-opératoire. [225]

(b) Posologie courante par voie intraveineuse :

La vitesse d'administration doit être précisément contrôlée à l'aide d'un pousse-seringue électronique ou d'une pompe volumétrique.

Chez les adultes, le traitement doit commencer par une administration continue de nicardipine à la vitesse de 3-5 mg/h pendant 15 min. La vitesse peut être augmentée par palier de 0,5 ou 1 mg toutes les 15 minutes, sans dépasser 15 mg/h. Quand la pression artérielle cible est atteinte, la dose doit être réduite progressivement, jusque généralement entre 2 et 4 mg/h, afin de maintenir l'efficacité thérapeutique.

La nicardipine doit être utilisée avec précaution et à des doses plus faibles dans certaines populations particulières, notamment les insuffisants hépatiques et rénaux, les patients âgés et les femmes enceintes. [226]

2. ATROPINE :

L'atropine est un agent anti muscarinique qui antagonise de manière compétitive l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires, affectant ainsi les récepteurs situés dans les glandes exocrines, le muscle lisse, le muscle cardiaque et le système nerveux central.

Les effets périphériques comprennent une réduction de la production des sécrétions salivaires, sudorales, nasales, lacrymales et gastriques, une motilité intestinale réduite et une inhibition de la miction.

La fréquence cardiaque est généralement augmentée mais une bradycardie peut survenir au début. L'atropine inhibe les sécrétions tout au long des voies respiratoires et relâche le muscle lisse bronchique, ce qui entraîne une bronchodilatation. [227]



(a) Indications thérapeutiques :

Par voie injectable, l'atropine est utilisée dans la prise en charge de : [228]

- Blocs auriculoventriculaires,
- Bradycardies sinusales,
- Bradycardies vagales,
- Coliques hépatiques,
- Coliques néphrétiques,
- Intoxications aiguës par les anticholinestérasiques,
- Intoxications aiguës par les parasymphomimétiques.

(b) Posologie courante par voie intraveineuse :

Prémédication en anesthésie :

- Enfant : 0,01 à 0,02 mg/kg par voie SC ou IV
- Adulte : 1 mg par voie SC ou IV

(c) Remarques :

- L'atropine IV est également utilisée dans la prévention des effets bradycardisants de la néostigmine lors de l'antagonisation des curares, à la dose de 0,02 mg/kg chez l'enfant et 1 mg chez adulte.
- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments dans la même seringue.

3. PHENYLÉPHRINE :

La phényléphrine ou neo-synéphrine est un agoniste alpha 1 adrénergique, étant donné qu'elle soit dépourvue de groupement hydroxyle en position 4 ce qui la différencie de l'adrénaline, la phényléphrine ne fait pas partie de la famille des catécholamines et est classée dans la famille des phényléthylamines.[229]

Son volume de distribution est de l'ordre de 340 litres, sa demi-vie d'élimination est comprise entre 2 et 3 heures, et son métabolite principale après une injection en IV est l'acide m-hydroxymandélique.[230]

(a) Indications :

Outre ses indications en ophtalmologie et en ORL, la neo-synéphrine est indiquée en anesthésiologie-réanimation pour la prise en charge de l'hypotension peropératoire.

(b) Posologie :

Elle peut être administrée en bolus avec des doses de 50 à 100µg, renouvelables jusqu'à l'obtention des effets souhaités, comme elle peut être administrée en perfusion continue avec des doses de 50 à 100µg par minute.



CHAPITRE 4 : PARTIE PRATIQUE

1. ABSTRACT

Les paramètres pharmacocinétiques des agents anesthésiques sont modifiés par les variabilités physiologiques et physiopathologiques interindividuelles nécessitant ainsi une surveillance peropératoire mieux adaptée et des doses d'anesthésiants ajustées pour minimiser le taux d'incidence des complications au cours des opérations chirurgicales. Mais cette adaptation a-t-elle permis réellement de rapprocher ce taux de celui des patients ASA I à faible risque de développer des complications ?

2. MÉTHODOLOGIE

Pour répondre à cette question nous avons réalisé une étude prospective observationnelle sur 32 patients candidats à la chirurgie entre le 1 février et le 30 mai 2021 au service d'anesthésie et de réanimation de l'E.H.S. en transplantation d'organes et de tissus de Blida.

Ces patients ont été répartis en 3 groupes :

- Un groupe des insuffisants rénaux.
- Un groupe de sujets âgés de plus de 60 ans.
- Un groupe témoin de patients jeunes classés I ou II selon la classification ASA.

L'âge devrait avoir un retentissement principalement sur le métabolisme des médicaments de l'anesthésie qui est normalement ralenti, quant à l'insuffisance rénale c'est l'élimination qui est particulièrement affectée d'où le choix de ces groupes.

Le suivi des patients a été réalisé à l'aide d'une fiche comprenant les renseignements et les coordonnées du malade, ses antécédents médico-chirurgicaux, les drogues qu'il a reçues au cours de l'acte chirurgicale ainsi que les complications qu'il a développées. Ci-dessous est un exemplaire de ladite fiche.

Fiche de suivi

- Nom /prénom: _____ le: _____
- Num de tel : _____
- sexe : _____ age : _____ poids : _____
- ATCDs:
 -
 -
 -
- Type et durée de la chirurgie :
- Anesthésiques administrés :
 - *Induction :
 -
 -
 -
 - *Entretien :
 -
 -
- Drogues d'urgences administrées :
 -
 -
 -

1

Les complications	+/-	Notes
Hypo/hyper tension		
Hypo /hyper thermie		
Fréquence cardiaque (arythmie)		
Arrêt cardiaque		
Anaphylaxie		
Oligo-anurie		
Troubles neurologiques		
Hyperalgie		
Complications respiratoire post op		
Nausées /vomissements		
Retard du reveil		

- Autres complications :

2

Nous avons considéré comme retard du réveil, tous réveils survenant plus de 10 minutes après la mise en place du pansement par le chirurgien.

LIMITE DE L'ÉTUDE :

Le retentissement des modifications de la physiologie des groupes étudiés sur la pharmacocinétique des médicaments de l'anesthésie doit préférentiellement être étudié au niveau des taux sériques de ces derniers.

L'absence du matériel et des appareils adéquats pour le suivi en temps réel des concentrations sanguines des drogues d'anesthésie et de leurs métabolites, présentait une limite handicapante à l'égard de notre étude. Nous avons eu donc recours à l'observation des complications peropératoires afin de mener notre enquête.

D'autres obstacles nous ont empêché de mener à bien notre étude. La recrudescence du nombre de malades COVID-19 et la réquisition de plus en plus de lits à l'E.H.S. T.O.T. pour les prendre en

charge était le plus important mais, aussi, notre planning de stages qui nous a laissé que peu de temps pour le suivi des patients.

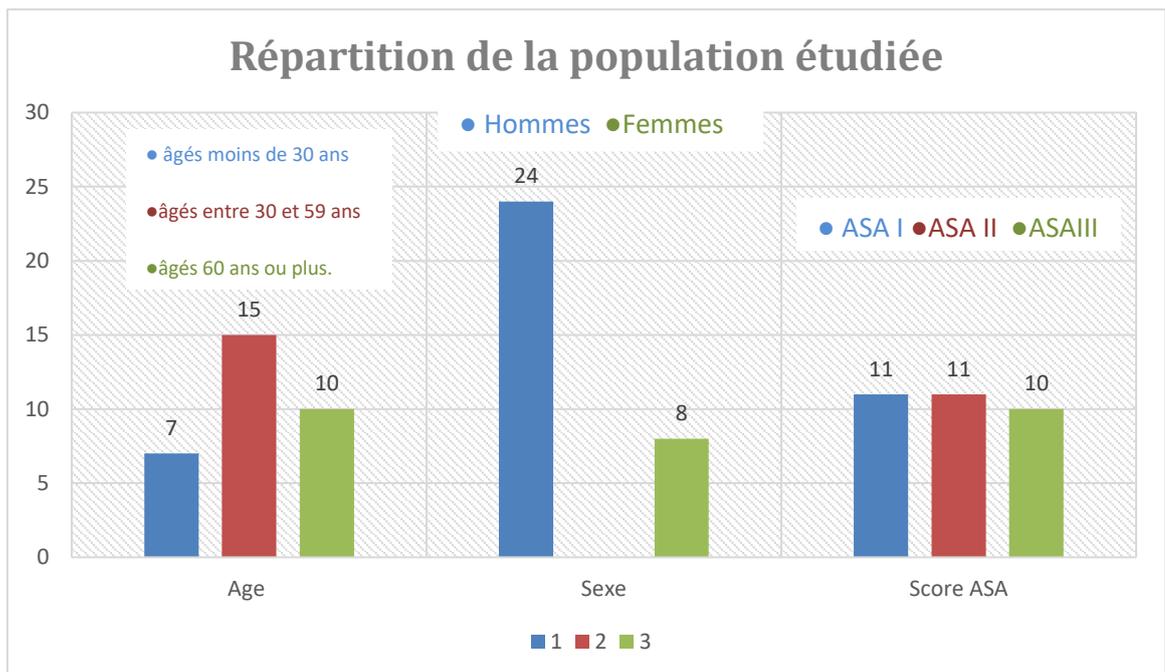
3. RÉSULTATS

La moyenne d'âge de la population étudiée a été de 51.56 ans et sa médiane a été de 54.5 ans avec :

- 7 patients âgés moins de 30 ans
- 15 âgés entre 30 et 59 ans
- 10 âgés 60 ans ou plus.

75% de cette population ont été de sexe masculin et 25% de sexe féminin. Leur classification ASA a été équilibrée avec :

- 11 malades classés ASA I
- 11 ASA II
- 10 ASA III



RÉPARTITION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

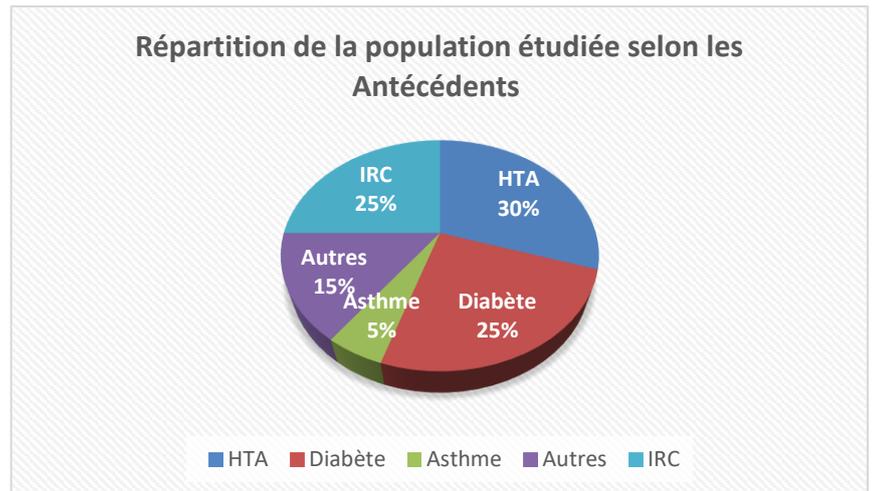
RÉPARTITION SELON LES GROUPES CHOISIS :

- 5 insuffisants rénaux
- 10 sujets âgés plus de 60 ans.
- 17 malades du groupe des témoins

RÉPARTITION SELON LES ANTÉCÉDENTS :

L'hypertension artérielle a été l'antécédant le plus rencontré suivi par le diabète et l'insuffisance rénale.

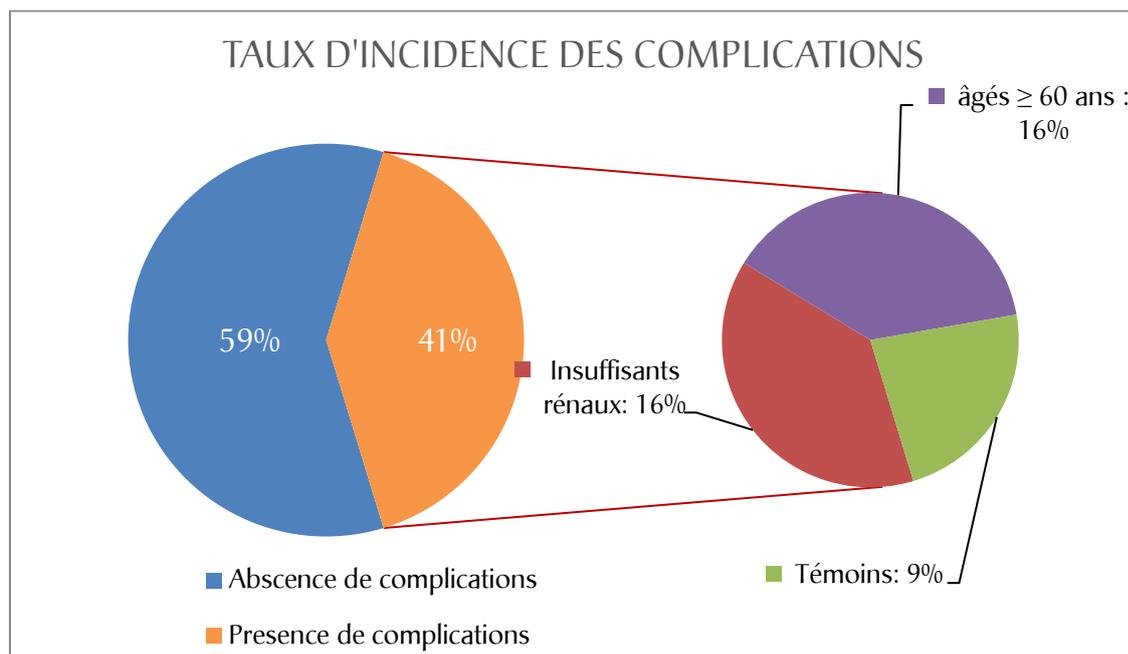
Il est à noter qu'il y'a eu 10 patients tabagiques.



RÉPARTITION DE LA POPULATION ÉTUDIÉE SELON LES ANTÉCÉDENTS

LE TAUX D'INCIDENCE DES COMPLICATIONS :

Parmi les 32 patients suivis au cours de notre étude, 13 ont développé des complications peropératoires, ils ont été classés comme suit : 5 patients âgés plus de 60 ans, 5 patients insuffisants rénaux et 3 du groupe témoin.

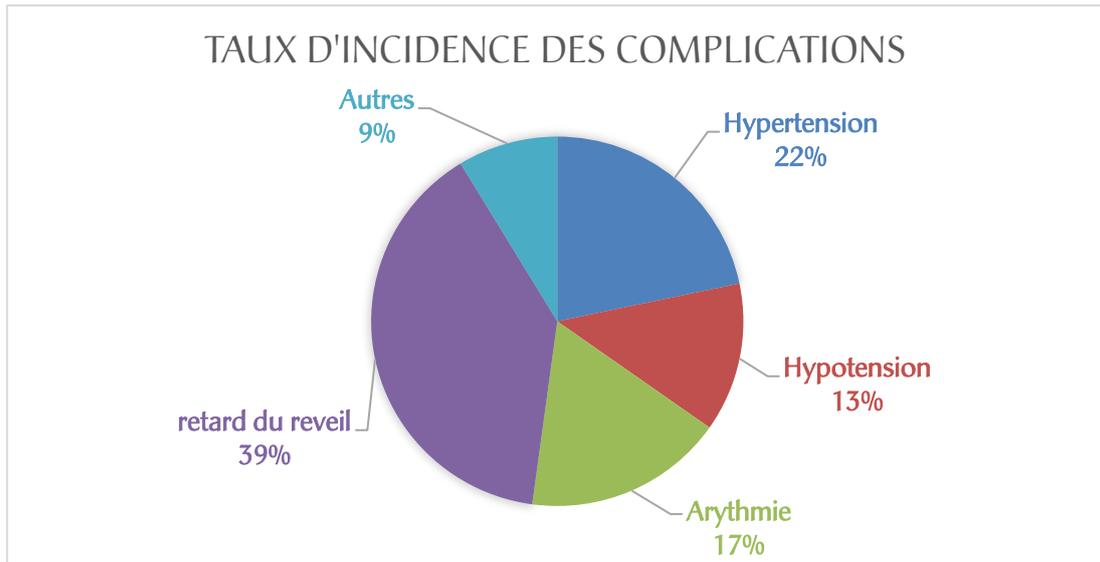


TAUX D'INCIDENCE DES COMPLICATIONS ET LEUR REPARTITION SELON LES GROUPES

La plupart des complications rencontrées ont été d'ordre cardiovasculaire avec :

- 5 cas d'hypertension.
- 3 cas d'hypotension.
- 4 cas d'arythmie : 2 cas de bradycardie et 2 cas de tachycardie.

Néanmoins le retard du réveil a représenté la complication la plus reportée avec 9 cas.

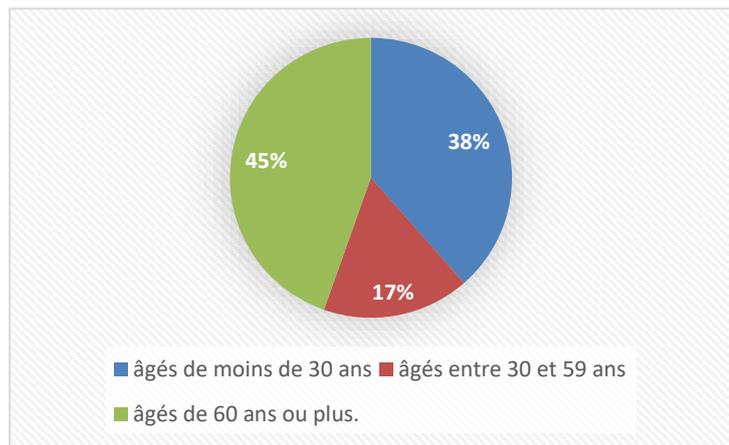


TAUX D'INCIDENCE DES COMPLICATIONS PEROPÉRATOIRES

Les drogues d'urgences qui ont été les plus utilisées au cours des chirurgies que nous avons assisté sont l'éphédrine, l'atropine et la nicardipine.

REPARTITION SELON L'ÂGE :

Les tranches d'âge où l'incidence de complications a été le plus reportée a été celle des patients âgés 60 ans ou plus avec 6 cas. Suivi par la tranche d'âge des patients âgés entre 30 et 59 ans avec pourcentage de 38%.

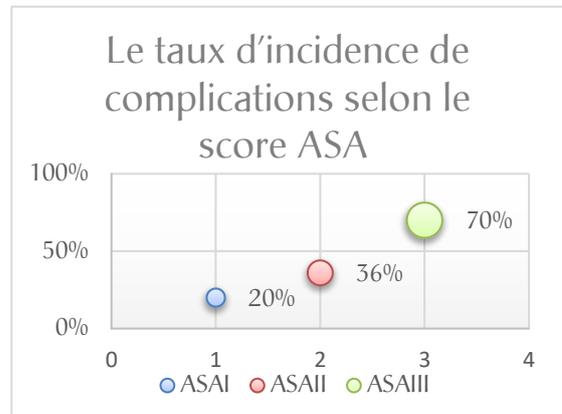


TAUX D'INCIDENCE DE COMPLICATIONS SELON L'ÂGE

RÉPARTITION SELON LE SCORE ASA :

- 7 Incidents ont été observés chez des patients ASAIII, l'équivalent de 70% des cas.
- 4 cas chez des patients ASAIL.
- 2 cas seulement chez des patients ASAI.

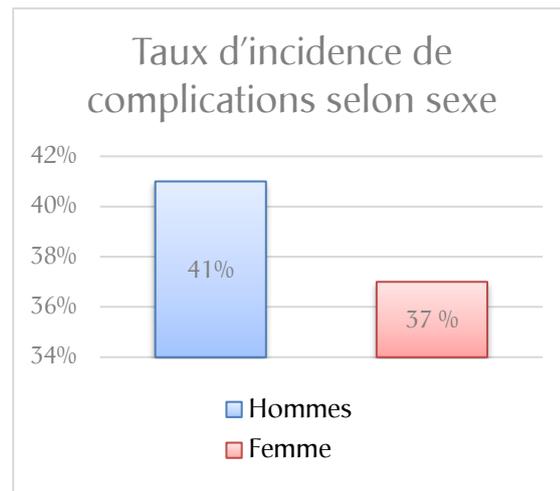
Ce graphe représente les pourcentages respectifs des incidents en peropératoire par rapport au nombre des patients des trois groupes des différents scores ASA.



TAUX D'INCIDENCE DE COMPLICATIONS SELON LE SCORE ASA

REPARTITION SELON LE SEXE :

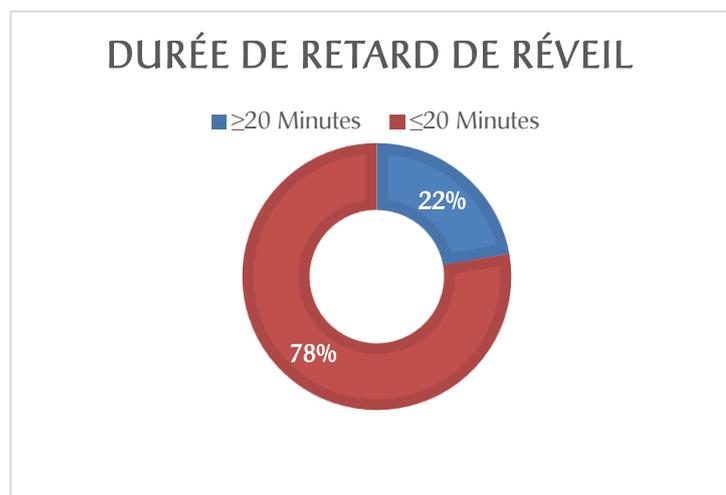
3/8 femmes ont subi des complications, en revanche 10/24 hommes ont subi des complications.



LE TAUX D'INCIDENCE DE COMPLICATIONS SELON LE SCORE ASA

LE RETARD DU REVEIL :

Deux cas seulement de retard du réveil ont dépassé 20 minutes de retard et la durée la plus longue a été signalée chez un insuffisant rénal avec une valeur de 28 minutes.

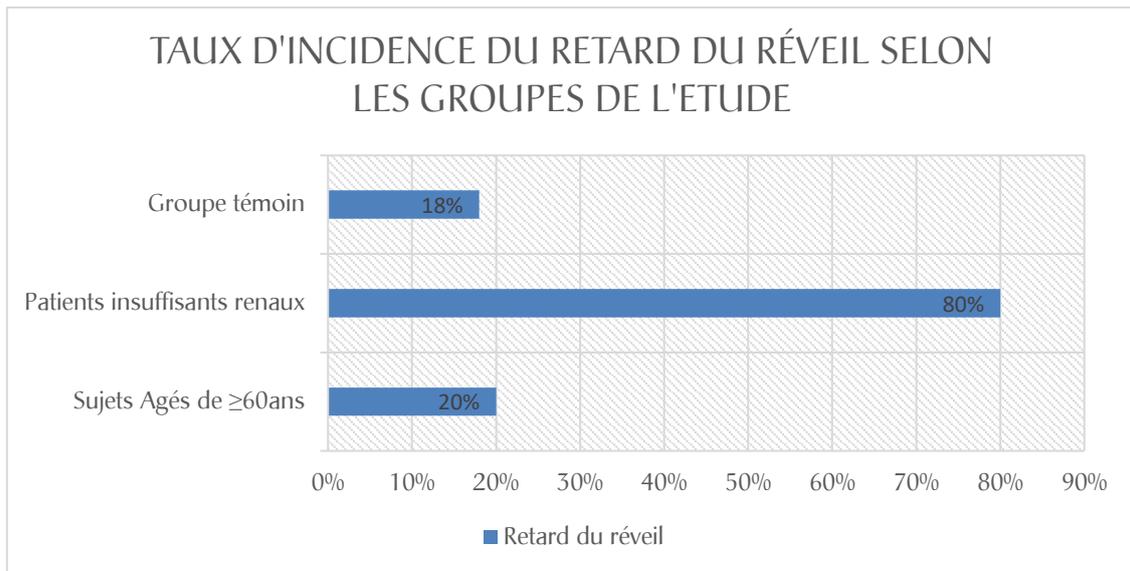


DUREE DE RETARD DU REVEIL

REPARTITION DES CAS DU RETARD DU REVEIL SELON LES GROUPES :

- 4 ont été des insuffisants rénaux.
- 2 ont été des personnes âgées de plus de 60 ans.
- 3 ont été des témoins.

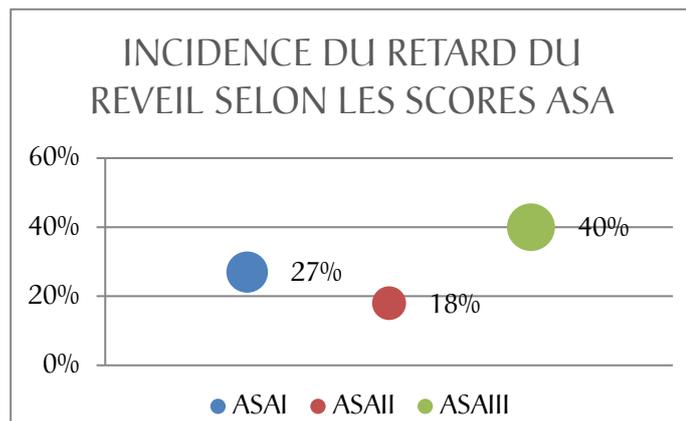
Le graphe ci-dessous représente les pourcentages respectifs des cas du retard du réveil par rapport à l'effectif total de chacun de ces groupes.



RÉPARTITION DES CAS DU RETARD DU RÉVEIL SELON LES GROUPES

REPARTITION DES CAS DU RETARD DU RÉVEIL SELON LE SCORE ASA :

- 3 cas du retard du réveil ont été observés chez des patients ASAI ce qui correspond à un pourcentage de 27%. Un pourcentage très acceptable comparant à une étude française [231] où ce dernier était égal à 45%.
- 2 cas chez des patients ASAI.
- 4 cas chez des patients ASAI.



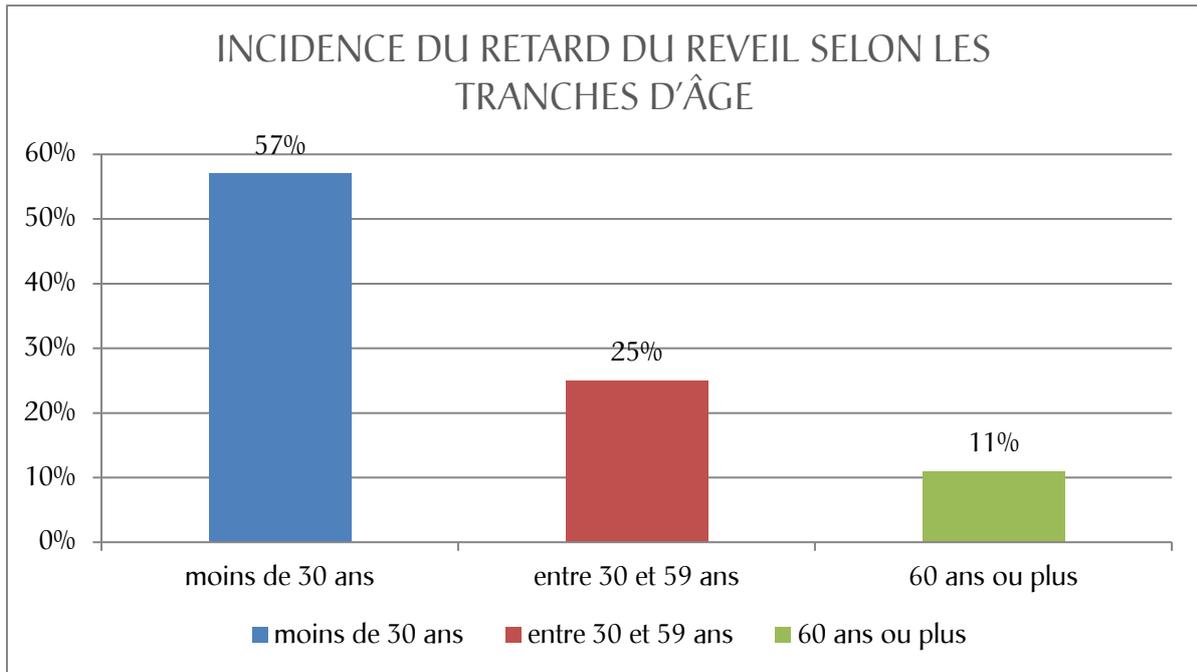
RÉPARTITION DES CAS DU RETARD DU RÉVEIL SELON LA CLASSIFICATION ASA

REPARTITION DES CAS DU RETARD DU RÉVEIL SELON L'AGE :

Les tranches d'âge où le retard du réveil a été le plus reporté a été d'abord celle des patients âgés entre 30 et 59 ans avec 4 cas, puis celle des malades âgés moins de 30 ans avec 3 cas et enfin la tranche des sujets âgés 60 ans ou plus avec 2 cas

Cependant, en calculant l'incidence pour chaque tranche d'âge nous avons constaté que c'est les patients âgés moins de 30 ans qui ont été les plus affectés par cette complication.

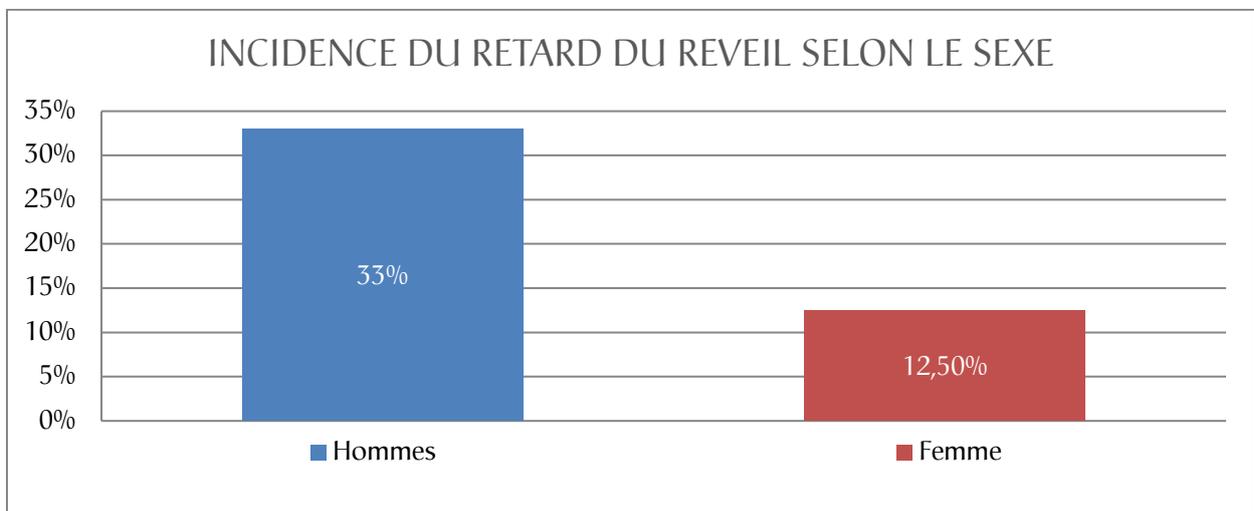
L'incidence du retard du réveil dans chaque tranche d'âge est représentée ci-dessous :



RÉPARTITION DES CAS DU RETARD DU RÉVEIL SELON L'ÂGE

REPARTITION DES CAS DU RETARD DU REVEIL SELON LE SEXE :

Une seule femme a développé un retard du réveil, en revanche 8 hommes ont subi des complications.



RÉPARTITION DES CAS DU RETARD DU RÉVEIL SELON LE SEXE

4. Discussion

Les groupes des insuffisants rénaux et des personnes âgées de plus de 60 ans étaient plus touchés par les complications peropératoires et notamment le retard du réveil par rapport au groupe témoin. Le pourcentage d'incidence de ces complications était de 41 % qui est une valeur très acceptable comparant à une étude réalisée à l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès au Maroc et publié en Avril 2015, sur 1761 patients subissant des interventions chirurgicales dont 93% étaient réalisées sous AG avec un taux d'incidence des complications estimé à 58%. [232]

Le taux d'incidence des complications chez les personnes âgées de plus de 60 ans était 3 fois plus important que celui du groupe des témoins, contrairement à l'incidence du retard du réveil seul qui avait un taux d'incidence assez proche entre les deux et correspondant à un pourcentage de 39%. Une valeur très satisfaisante si comparée à la même étude marocaine où l'incidence de cette complication était de l'ordre de 42%. [232]

L'incidence élevée des complications chez les malades âgés plus de 60 ans revient probablement au fait que plusieurs de ces malades présentent des maladies sous-jacentes principalement cardiovasculaires, et la similitude des résultats du retard du réveil entre les deux groupes peut être expliquée d'une part par la surveillance peropératoire adéquate et d'autre part par le fait que la moitié d'entre eux soient des jeunes seniors peu affectés par les problèmes de gériatrie ayant donc un métabolisme et une élimination rénale peu altérés par le vieillissement.

L'incidence élevée des complications chez les insuffisants rénaux est probablement dû au rôle très important que joue le rein dans l'élimination de certaines drogues d'anesthésie et notamment les morphiniques.

Le réveil des malades dépend de l'abaissement des taux sériques de ces drogues en dessous d'un certain seuil.

L'insuffisance rénale ralentit leur excrétion et par conséquent l'abaissement de leurs concentrations plasmatiques, prolongeant ainsi leur durée d'action même après l'arrêt de leur administration, le patient est en état de surdosage de morphiniques et son réveil est ainsi retardé.

Un meilleur monitoring de la douleur peropératoire permettant une meilleure adaptation des doses des morphiniques pourrait-il donc contribuer à l'abaissement des taux de l'incidence du retard du réveil ?

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES :

1. MASSACRIER, F., and S. MOLLIEUX. "Quelles sont les véritables indications du N2O?."
2. Morel, J., F. Massacrier, and S. Molliex. "Le protoxyde d'azote a-t-il encore une place en Anesthésie? OUI!" (2015).
3. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, Mackay JH, Nimmo AF, O'connor K, O'sullivan EP, Paul RG. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *British journal of anaesthesia*. 2014 Oct 1;113(4):549-59.
4. Ramsay DS, Leroux BC, Rothen M, Prall CW, Fiset LO, Woods SC. Nitrous oxide analgesia in humans: acute and chronic tolerance. *Pain*. 2005 Mar 1;114(1-2):19-28.
5. STENQVIST, OLA. "Nitrous oxide kinetics." *Acta anaesthesiologica scandinavica* 38.8 (1994): 757-760.
6. Boulland, P., et al. "Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation." *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. Vol. 24. No. 10. Elsevier Masson, 2005.
7. Orhan-Sungur M, Apfel C, Akça O. Effects of nitrous oxide on intraoperative bowel distension. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2005 Dec 1;18(6):620-4.
8. Pasternak JJ, Lanier WL. Is nitrous oxide use appropriate in neurosurgical and neurologically at-risk patients?. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2010 Oct 1;23(5):544-50.
9. Junghans T, Böhm B, Meyer E. Influence of nitrous oxide anesthesia on venous gas embolism with carbon dioxide and helium during pneumoperitoneum. *Surgical endoscopy*. 2000 Dec;14(12):1167-70.
10. Tu HN, Saidi N, Lieutaud T, Bensaid S, Menival V, Duvaldestin P. Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. *Anesthesia & Analgesia*. 1999 Jul 1;89(1):187-90.
11. Karasawa F, Mori T, Okuda T, Satoh T. Profile soft-seal cuff, a new endotracheal tube, effectively inhibits an increase in the cuff pressure through high compliance rather than low diffusion of nitrous oxide. *Anesthesia & Analgesia*. 2001 Jan 1;92(1):140-4.
12. Karasawa F, Matsuoka N, Kodama M, Okuda T, Mori T, Kawatani Y. Repeated deflation of a gas-barrier cuff to stabilize cuff pressure during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2002 Jul 1;95(1):243-8.
13. Taheri S, Eger El. A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 1999 Sep 1;89(3):774.
14. O.Fourcade, T.Geeraerts, V. minville, K. Samii; *Traité d'anesthésie et de réanimation*. Medecine Science Publications;Edition LAVOISIER 2014.
15. Bracken AB, Broughton GB, Hill DW. Equilibria for mixtures of oxygen with nitrous oxide and carbon dioxide and their relevance to the storage of N2O/O2 cylinders for use in analgesia. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 1970 Nov;3(11):1747.
16. Maze M, Fujinaga M. Pharmacology of nitrous oxide. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2001 Sep 1;15(3):339-48.
17. Parbrook GD, Rees GA, Robertson GS. Relief of post-operative pain: Comparison of a 25% nitrous-oxide and oxygen mixture with morphine. *British medical journal*. 1964 Aug 22;2(5407):480.
18. Zacny JP, Conran A, Pardo H, Coalson DW, Black M, Klock PA, Klafta JM. Effects of naloxone on nitrous oxide actions in healthy volunteers. *PAIN®*. 1999 Dec 1;83(3):411-8.
19. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschoff N, Zorumski CF, Olney JW. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nature medicine*. 1998 Apr;4(4):460-3.
20. Constant I, Abbas M, Boucheseiche S, Laude D, Murat I. Non-invasive assessment of cardiovascular autonomic activity induced by brief exposure to 50% nitrous oxide in children. *British journal of anaesthesia*. 2002 May 1;88(5):637-43.
21. Association dentaire française. Commission des dispositifs médicaux. *Sédation consciente au cabinet dentaire*. Paris, France: ADF; 2010. 71 p.
22. Philippart F, Roche Y. *Sédation par inhalation de MEOPA en chirurgie dentaire*. Quintessence international; 2013.
23. Trompette, Pauline. *Le Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote, de la théorie à la pratique en milieu hospitalier*. Diss. Université de Lorraine, 2015.
24. EMC - Anesthésie-Réanimation partie anesthésiques halogènes p 123
25. Franks NP. General anesthesia : from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 : 370-86.
26. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, Gouvitsos FA, Witjas T, Regis JM, Peragut JC, Gouin FM. Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 107 : 202-12..
27. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, Homanics GE, Kendig J, Orser B, Raines DE, Trudell J, Vissel B, Eger El. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimal alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003, 97 : 718-40.
28. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats; *Anesthesiology* 1994, 80 : 606-10.
29. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993, 1244-9.
30. Mapleson WW. Mathematical Aspects of the Uptake. Distribution and Elimination of Inhaled Gases and Vapours. *Br J Anaesth* 1964;36:129-39.
31. EMC - Anesthésie-Réanimation. 36-285-A-10 Anesthésiques halogénés. P 125-127
32. Spencer EM, Willatts SM, Prys-Roberts C. Plasma inorganic fluoride concentrations during and after prolonged (greater

- than 24 h) isoflurane sedation : effect on renal function. *Anesth Analg* 1991;73:731-7.
33. Satoh H, Fukuda Y, Anderson DK, Ferrans VJ, Gillette JR, Pohl LR. Immunological studies on the mechanism of halothane-induced hepatotoxicity : immunohistochemical evidence of trifluo
 34. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger 2nd EI, Reed GF, Martin JL. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 1997;84:173-8.
 35. O.Fourcade, T.Geeraerts, V. minville, K. Samii; *Traité d'anesthésie et de réanimation*. Medecine Science Publications;Edition LAVOISIER 2014.
 36. Guglielminotti, Jean, and Ennoufous Bedairia. "Pharmacologie du placenta et passage transplacentaire des agents anesthésiques." *Le Praticien en anesthésie réanimation* 13.1 (2009): 30-33
 37. Iwama H, Kaneko T, Tobishima S, Komatsu T, Watanabe K, Akutsu H. Time dependency of the ratio of umbilical vein/maternal artery concentrations of vecuronium in caesarean section. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 1999 Jan;43(1):9-12.
 38. Perreault C, Guay J, Gaudreault P, Cyrenne L, Varin F. Residual curarization in the neonate after caesarean section. *Canadian journal of anaesthesia*. 1991 Jul;38(5):587-91.
 39. Christensen, J. H., F. Andreasen, and J. A. Jansen. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopentone: a comparison between young and elderly patients." *Anaesthesia* 37.4 (1982): 398-404.
 40. Halford FJ. A critique of intravenous anesthesia in war surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1943 Jan 1;4(1):67-9.
 41. Bernard Dalens. *Traité d'anesthésie générale*. Groupe Liaisons S.A. sept. 2001 2-7184-1022-1
 42. Haberer JP. 2.3. Hypnotiques barbituriques et non barbituriques Principes de pharmacocinétique appliqués à l'anesthésie.
 43. Sorbo S, Hudson RJ, Loomis JC. The pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1984 Dec 1;61(6):666-70.
 44. Russo, Hélène, and Françoise Bressolle. "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental." *Clinical pharmacokinetics* 35.2 (1998): 95-134.
 45. Furano ES, Greene NM. Metabolic breakdown of thiopental in man determined by gas chromatographic analysis of serum barbiturate levels. In *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1963 Nov 1 (Vol. 24, No. 6, pp. 796-800). The American Society of Anesthesiologists.
 46. EMC Summary of Product Characteristics: Thiopental powder for solution for injection
 47. Macdonald, Robert L., and Jeffery L. Barker. "Different actions of anticonvulsant and anesthetic barbiturates revealed by use of cultured mammalian neurons." *Science* 200.4343 (1978): 775-777.
 48. Macdonald, Robert L., and Jeffery L. Barker. "Anticonvulsant and anesthetic barbiturates: different postsynaptic actions in cultured mammalian neurons." *Neurology* 29.4 (1979): 432-432.
 49. Macdonald, Robert L., and Roy E. Twyman. "Biophysical properties and regulation of GABAA receptor channels." *Seminars in Neuroscience*. Vol. 3. No. 3. Academic Press, 1991.
 50. Löscher, Wolfgang, and Michael A. Rogawski. "How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates." *Epilepsia* 53 (2012): 12-25
 51. Rho, Jong M., Sean D. Donevan, and Michael A. Rogawski. "Direct activation of GABAA receptors by barbiturates in cultured rat hippocampal neurons." *The Journal of physiology* 497.2 (1996): 509-522.
 52. Lingamaneni, R., and H. C. Hemmings Jr. "Differential interaction of anaesthetics and antiepileptic drugs with neuronal Na⁺ channels, Ca²⁺ channels, and GABAA receptors." *British journal of anaesthesia* 90.2 (2003): 199-211
 53. Carrel R, Binns WH Jr. Rectal pentothal sedation for selected patients. *Anesthesia Progress*. 1975 Sep-Oct;22(5):151-154.
 54. Janssen PA, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Lenaerts FM. Etomidate, R-(+)-ethyl-1-(1-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittelforschung* 1971;21:1234-43.
 55. Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology* 1998;88:708-17.
 56. Reves JG, Glass P, Lubarsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 228-72.
 57. Levron JC, Assoune P. Pharmacocinétique de l'étomidate. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9:123-6.
 58. Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ. Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978;49: 274-7.
 59. Hadzija BW, Lubarsky DA. Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:997-9.
 60. Sfez M, Le Mapihan Y, Levron JC, Gaillard JL, Roseblatt JM, Le Moing JP. Comparaison de la pharmacocinétique de l'étomidate chez l'enfant et chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9:127-31.

61. Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 1986;65:19-27.
62. De Paepe P, Belpaire FM, Van Hoey G, Boon PA, Buylaert WA. Influence of hypovolemia on the pharmacokinetics and the electroencephalographic effect of etomidate in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:1048-53.
63. Esener Z, Sarihasan B, Guven H, Ustun E. Thiopentone and etomidate concentrations in maternal and umbilical plasma, and in colostrum. *Br J Anaesth* 1992;69:586-8.
64. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* 2006;147(suppl1):S72-S81.
65. Hill-Venning C, Belelli D, Peters JA, Lambert JJ. Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the gammaaminobutyric acid type A receptor. *Br J Pharmacol* 1997;120:749-56.
66. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta5 subunit. *FASEB J* 2003;17:250-2.
67. Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, O'Meara GF, Haythornthwaite A, Newman RJ, et al. Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA(A) receptor isoforms. *J Neurosci* 2003;23:8608-17.
68. Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2003;91: 341-6.
69. Modica PA, Tempelhoff R. Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. *Can J Anaesth* 1992;39:236-41.
70. Bramwell KJ, Haizlip J, Pribble C, Van Der Heyden TC, Witte M. The effect of etomidate on intracranial pressure and systemic blood pressure in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:90-3.
71. Calla S, Gupta A, Sen N, Garg IP. Comparison of the effects of etomidate and thiopentone on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 1987; 59:437-9.
72. Thomson MF, Brock-Ultn JG, Bean P, Welsh N, Downing JW. Anaesthesia and intra-ocular pressure: a comparative of total intravenous anaesthesia using etomidate with conventional inhalation anaesthesia. *Anaesthesia* 1982;37:758-61.
73. Moffat A, Cullen PM. Comparison of two standard techniques of general anaesthesia for day-case cataract surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74:145-8.
74. Gooding JM, Corsen G. Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anesth Analg* 1977;56:717-9.
75. Gooding JM, Weng JT, Smith RA, Berninger GT, Kirby RR. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth Analg* 1979;58:40-1.
76. Lindeburg T, Spotoff H, Bredgaard Sorensen M, Skovsted P. Cardiovascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanyl-pancuronium for maintenance of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;26:205-8.
77. McCollum JS, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1986;41:995-1000.
78. Colvin MP, Savege TM, Newland PE, Weaver EJ, Waters AF, Brookes JM, et al. Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. *Br J Anaesth* 1979;51:551-6.
79. Prakash O, Dhasmana KM, Verdouw PD, Saxena PR. Cardiovascular effects of etomidate with emphasis on regional myocardial blood flow and performance. *Br J Anaesth* 1981;53:591-9.
80. Scheffer GJ, Ten Voorde BJ, Karemaker JM, Ros HH, de Lange JJ. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on beat-to-beat cardiovascular signals in man. *Anaesthesia* 1993;48:849-55.
81. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725-33.
82. DoenickeAW, Roizen MF, Hoernecke R, Lorenz W, Ostwald P. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth* 1999; 83:464-6.
83. Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983;1:1270
84. Allolio B, Dorr H, Stuttmann R, Knorr D, Engelhardt D, Winkelmann W. Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:281-6.
85. Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985; 57:156-9.
86. AbsalomA, Pledger D, KongA. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 1999;54: 861-7.
87. Doenicke A, Roizen MF, Hoernecke R, Mayer M, Ostwald P, Foss J. Haemolysis after etomidate: comparison of propylene glycol and lipid formulations. *Br J Anaesth* 1997;79:386-8.
88. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, Deitch Jr. RD, Link L. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg* 1993;77: 1008-11.
89. Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, Kugler A, Hoernecke R, BegerHintzen H. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. *Anesth Analg* 1994;79:933-9.
90. EMC - Anesthésie-Réanimation Edition tsunami 2017. Etomidate P196
91. Daskalopoulos R, Korcok J, Farhangkhgoee P, Karmazyn M, Gelb AW, Wilson JX. Propofol protection of sodium-hydrogen exchange activity sustains glutamate uptake during oxidative stress. *Anesthesia & Analgesia*. 2001 Nov 1;93(5):1199-204.
92. Peters JA, Kirkness EF, Callachan H, Lambert JJ, Turner AJ. Modulation of the GABAA receptor by depressant barbiturates and pregnane steroids. *British journal of pharmacology*. 1988 Aug;94(4):1257-69.
93. Haws JL, Herman N, Clark Y, Bjoraker R, Jones D. The chemical stability and sterility of sodium thiopental after preparation. *Anesthesia & Analgesia*. 1998 Jan 1;86(1):208-13.
94. Han J, Davis SS, Washington C. Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001 Mar 14;215(1-2):207-20.
95. Xavier Viviand. *Anesthésie-Réanimation*. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. 1998.
96. Bodenham A, Culank LS, Park GR. Propofol infusion and green urine. *The Lancet*. 1987 Sep 26;330(8561):740.

97. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Current pharmaceutical design*. 2004 Nov 1;10(29):3639-49.
98. Passot S, Beauchesne B, Dufraisse G, Molliex S. UTILISATION PRATIQUE DE L'ANESTHÉSIE À OBJECTIF DE CONCENTRATION. 2005.
99. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, Jacquinot P, Jorrot JC, Devery J, Harmey JL, Conseiller C. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1989 Dec 1;71(6):827-34.
100. Langley MS, Heel RC. Propofol. *Drugs*. 1988 Apr;35(4):334-72.
101. Short CE, Bufalari A. Propofol anesthesia. *Veterinary clinics of North America: Small animal practice*. 1999 May 1;29(3):747-78.
102. Ferchichi S. Pharmacocinétique de population du propofol chez le chien.
103. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*. 1992 Feb 1;68(2):183-6.
104. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, Kunimoto F, Horiuchi R. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *British journal of clinical pharmacology*. 2005 Aug;60(2):176-82.
105. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka A, Yamamoto K, Horiuchi R, Goto F. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *British journal of anaesthesia*. 2005 Nov 1;95(5):643-7.
106. Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass?. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2006 Nov 1;5(4):511-4.
107. Grossherr M, Hengstenberg A, Meier T, Dibbelt L, Gerlach K, Gehring H. Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006 Apr 1;104(4):786-90.
108. de Flandre J. Pharmacologie indispensable.
109. Dr Anne Marie DEBAILLEUL chef de service d'anesthésie et de réanimation neurochirurgicale au CHU lille ANESTHÉSIE INTRAVEINEUSE ASSISTÉE PAR ORDINATEUR (AIVOC) 1999.
110. Maitre PO. Diprivan®: concentrations efficaces en fonction des variables physiologiques et des médicaments associés. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 1994 Jan 1 (Vol. 13, No. 4, pp. 505-509). Elsevier Masson.
111. Arndt GA, Reiss WC, Bathke KA, Springman SR, Kenny G. Computer-Assisted Continuous Infusion for the Delivery of Target-Controlled Infusions of Propofol During Outpatient Surgery. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1995 Jul 8;15(4):512-6.
112. Bernard Dalens. *Traité d'anesthésie générale*. Groupe Liaisons S.A. sept. 2001 2-7184-1022-1.
113. 23VASILEIOU, Ioanna, XANTHOS, Theodoros, KOUDOUNA, Eleni, et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *European journal of pharmacology*, 2009, vol. 605, no 1-3, p. 1-8.
114. ROCHE, V., et al. "TWO YEARS OF EXPERIENCE WITH PROPOFOL IN AN EMERGENCY DEPARTMENT IN FRANCE. Deux années d'expérience du propofol dans un service d'urgences en France." *C-MAC® for Airway Management—a Sophisticated System*: 13.
115. Trapani, G. M., et al. "Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery." *Current medicinal chemistry* 7.2 (2000): 249-271.
116. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*. 1994 Feb;367(6464):607-14.
117. Ortells, Marcelo O., and George G. Lunt. "Evolutionary history of the ligand-gated ion-channel superfamily of receptors." *Trends in neurosciences* 18.3 (1995): 121-127.
118. Hales TG, Lambert JJ. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine diencephalic chromaffin cells and rodent central neurones. *British journal of pharmacology*. 1991 Nov;104(3):619-28.
119. Daniels S, Roberts RJ. Post-synaptic inhibitory mechanisms of anaesthesia; glycine receptors. *Toxicology letters*. 1998 Nov 23;100:71-6.
120. Mascia MP, Machu TK, Harris RA. Enhancement of homomeric glycine receptor function by longchain alcohols and anaesthetics. *British journal of pharmacology*. 1996 Dec;119(7):1331-6.
121. Pistis M, Belleli D, Peters JA, Lambert JJ. The interaction of general anaesthetics with recombinant GABAA and glycine receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes: a comparative study. *British journal of pharmacology*. 1997 Dec;122(8):1707-19.
122. Violet JM, Downie DL, Nakisa RC, Lieb WR, Franks NP. Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anaesthetics. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997 Apr 1;86(4):866-74.
123. Furuya R, Oka K, Watanabe I, Kamiya Y, Itoh H, Andoh T. The effects of ketamine and propofol on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and P2x purinoceptors in PC12 cells. *Anaesthesia & Analgesia*. 1999 Jan 1;88(1):174-80.
124. Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L. Alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997 Apr 1;86(4):859-65.
125. Machu TK, Harris RA. Alcohols and anaesthetics enhance the function of 5-hydroxytryptamine3 receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1994 Nov 1;271(2):898-905.
126. Sanna E, Mascia MP, Klein RL, Whiting PJ, Biggio G, Harris RA. Actions of the general anaesthetic propofol on recombinant human GABAA receptors: influence of receptor subunits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995 Jul 1;274(1):353-60.
127. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K, Mishina M. Effects of propofol on various AMPA-, kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neuroscience letters*. 1995 Mar 31;188(3):187-90.
128. Orser, B.A., Bertlik, M., Wang, L.Y. and MacDonald, J.F., 1995. Inhibition by propofol (2, 6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *British journal of pharmacology*, 116(2), pp.1761-1768.
129. EMC - Anesthésie-Réanimation p 185 -187
130. Servin F. Pharmacocinétique moderne de la kétamine. In: Mion G, editor. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003. p. 9-15.
131. Noppersl, Niesters M, Aarts L, Smith T, Sarton E, Dahan A. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2417-29
132. Kétamine et soins palliatifs François Rouiller Pharmacien hospitalier FPH p 1-2 .
133. erman RM, Krystal JH et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients, *Biological Psychiatry*, Volume 47, Issue 4, 15 February 2000 : 351-354.

134. Zarate Jr Carlos A. et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression, *Arch Gen Psychiatry*. 2006 : 63 : 856-864
135. Jackson K, Ashby M, Martin P, et al. « Burst » ketamine for refractory cancer pain : an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 22 (4), 200 1: 834-842.
136. Fitzgibbon EJ et al. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes : a strategy for conversion from parenteral to oral ketamine, *J Pain Symptom Manage* 2002 : 23 : 165-170.
137. Benitez-Rosario MA et al, A retrospective comparison of the dose ratio bet ween subcutaneous and oral ketamine, *J Pain Symptom Manage* 2003 : 25
138. Pasero C, McCaffery M. Ketamine: Low doses may provide relief for some pain ful conditions. *AJN, American Journal of Nursing*, April 2005: 105: 4, 60.
139. Jabre P,Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M,Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:293-300
140. Mion G, Tortosa JC, Petitjeans F. Kétamine et fonction respiratoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:732-3.
141. Kimura K, Adachi M, Kubo K. Histamine release during the induction of anesthesia with propofol in allergic patients: a comparison with the induction of anesthesia using midazolam-ketamine. *Inflamm Res* 1999;48:582-7.
142. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A Systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Med* 2011;12:1551-8.
143. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management : an evi dence-based review. *Anesth Analg*. 2003 : 97 : 1730-1739
144. Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally, *Pal liat Med*, 1996 Jul ; 10 (3) : 247-50. (Case Repo)
145. Plante M. & Nadeau C., La kétamine, *Bulletin de pharmacie de la Maison Michel-Sarrazin (Québec)*, décembre 2005.
146. UpToDate© 2007, version 14.3 .
147. EMC - Anesthésie-Réanimation partie ketamine ,posologie p ; 191-192 édition tsunami 2017 .
148. [1] Chauvin M, Baulieu P. Pharmacologie des opioïdes. In: Beaulieu P, editor. *Pharmacologie de la douleur*. Montréal: Presses universitaires de Montréal; 2005. p. 39.
149. Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, Nichols DE, Kobilka B, Weinstein H, et al. Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:1-3
150. Adams JU, Paronis CA, Holtzman SG. Assessment of relative intrinsic activity of mu-opioid analgesics in vivo by using beta-funaltrexamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;255:1027-32.
151. Law PY, Erickson LJ, El-Kouhen R, Dicker L, Solberg J, Wang W, et al. Receptor density and recycling affect the rate of agonist-induced desensitization of mu-opioid receptor. *Mol Pharmacol* 2000;58: 388-98.
152. Machelska H, Stein C. Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg* 2002;95:1002-8.
153. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008; 24:479-96.
154. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag* 2008;4:123-30.
155. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003;14:1-7.
156. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006;104:601-7.
157. Aley KO, Levine JD. Multiple receptors involved in peripheral alpha 2, mu, and A1 antinociception, tolerance, and withdrawal. *J Neurosci* 1997;17:735-44.
158. Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *Scientific World J* 2007;7:98-111.
159. Liang DY, Liao G, Lighthall GK, Peltz G, Clark DJ. Genetic variants of the P-glycoprotein gene *Abcb1b* modulate opioid-induced hyperalgesia, tolerance and dependence. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16:825-35.
160. Liang DY, Liao G, Wang J, Usuka J, Guo Y, Peltz G, et al. A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice. *Anesthesiology* 2006; 104:1054-62.
161. Hahnenkamp K, Nollet J, Van Aken HK, Buerkle H, Halene T, Schauerte S, et al. Rémifentanil directly activates human N-methyl-Daspartate receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Anesthesiology* 2004;100:1531-7.
162. Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkuhler J. Induction of synaptic longterm potentiation after opioid withdrawal. *Science* 2009;325:207-10.
163. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth* 2008; 100:747-58.
164. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, Raymundo AL, Cheung RY, Chen C. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:35-46.
165. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:4-13.
166. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:14-9.
167. Meuldermans WE, Hurkmans RM, Heykants JJ. Plasma protein binding and distribution of fentanyl, sufentanil, alfentanil and lofentanil in blood. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982;257:4-19.
168. Hug Jr. CC. Lipid solubility, pharmacokinetics, and the EEG: are you better off today than you were four years ago? *Anesthesiology* 1985; 62:221-6.
169. Stoeckel H, Hengstmann JH, Schuttler J. Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. *Br J Anaesth* 1979;51:741-5
170. Stanski DR, Hug Jr. CC. Alfentanil—a kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology* 1982;57:435-8.
171. EMC - Anesthésie-Réanimation Edition tsunami 2017. *Pharmacologie des Opioïdes*.
172. *Traité de chimie thérapeutique*. Volume 7 : Médicaments actifs sur le système nerveux central. Paris: Tec & Doc Lavoisier Éditeurs; 2011. 903p.
173. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of

- benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev* 2011;63:243–67.
174. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, editors. *Miller's anesthesia*. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 821–63.
 175. Trudell JR, Bertaccini E, Maciver MB. Teaching an old GABA receptor new tricks. *Anesth Analg* 2012;115:270–3.
 176. Rudolph U, Davies MF, Barr J. Essential drugs in anesthetic practice. Benzodiazepines. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic pharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
 177. MacIver MB. Anesthetic agent-specific effects on synaptic inhibition. *Anesth Analg* 2014;119:558–69.
 178. Walbergh EJ, Wills RJ, Eckhart J. Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology* 1991;74:233–5.
 179. Moschitto LJ, Greenblatt DJ. Concentration-independent plasma protein binding of benzodiazepines. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:179–80.
 180. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:33–60.
 181. Maitre PO. Postoperative sedation with midazolam in heart surgery patients: pharmacokinetic considerations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:103–6.
 182. Hong DM, Kim CS, Eom W, Choi K, Oh YJ, Jung SJ, et al. Interactions of midazolam and propofol on 122L and 122S gamma aminobutyric acid type A receptors expressed in human embryonic kidney cells. *Anesth Analg* 2011;112: 1096–102.
 183. Paspatis GA, Manolaraki MM, Vardas E, Theodoropoulou A, Chlouverakis G. Deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: intravenous propofol alone versus intravenous propofol with oral midazolam premedication. *Endoscopy* 2008;40:308–13.
 184. Uchimura A, Yogo H, Kudoh I, Ohmura A. Facial oedema and pruritus after intravenous injection of midazolam. *Masui* 2006;55:76–8.
 185. EMC - Anesthésie-Réanimation Edition tsunami 2017. *Pharmacologie des Benzodiazepines*.
 186. Illard C, Clech'h C, Catinéau J, Salhi F, Gehan M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005;95:622–6.
 187. Olivier Fourcade, Thomas Geeraerts, Vincent Minville, Kamran Samii, *Traité d'Anesthésie et de Réanimation 4e édition la voisier partie curare p 173*
 188. Atherton DP, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:169–89.
 189. Olivier Fourcade, Thomas Geeraerts, Vincent Minville, Kamran Samii, *Traité d'Anesthésie et de Réanimation 4e édition la voisier partie curare p174*
 190. Vincent ELMER Infirmier anesthésiste Cours pharmacologie ifsi curare depolarisant mise a jour 18 mars 2014
 191. Lien CA, Savard P, Belmont MR, Sunaga H, Savarese JJ. Fumarates: unique nondepolarizing neuromuscular blocking agents that are antagonized by cysteine. *J Crit Care* 2009;24:50–7.
 192. Meistelman, C., & Fuchs-Buder, T. (2009). Pharmacologie du sugammadex. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 28, S51–S56. doi:10.1016/s0750-7658(09)72488-
 193. La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. *Complication de l'anesthésie*.
 194. S Rezaiguia', C Jayr Prévention des complications respiratoires après chirurgie abdominale *Ann Fr Anesth R.Panim* 1996;15:623–646
 195. https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Complications_anaphylactiques_et_anaphylactoides_de_l_anesthesie_generale_Mertes-Dewachter-Laxenaire_.pdf)
 196. Mertes PM, Dewachter P et Laxenaire MC. Complications anaphylactiques et anaphylactoides de l'anesthésie générale. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Anesthésie-Réanimation*, 36-410-A-10, 2003, 15 p
 197. *Clin. Invest.* © The American Society for Clinical Investigation, Inc. * 0021-9738/81/06/1604/10 \$1.00 Volume 67 June 1981 1604-1613
 198. STEVEN R. FINDLAY, ANN M. DVORAK, ANNE KAGEY-SOBOTKA, and LAWRENCE M. LICHTENSTEIN, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Clinical Immunology, Baltimore, Maryland 21239; Harvard School of Medicine, Departments of Pathology, Beth Israel Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114.
 199. CLASSICAL PATHWAY ACTIVATION DURING AN ADVERSE RESPONSE TO PROTAMINE SULPHATE N. BEST, B. TEISNER, J. G. GRUDZINSKAS AND M. M. FISHER.
 200. Alaoui-Yazidi, A. (2006). L'allergie aux anesthésiques. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 23(4), 61–65. doi:10.1016/s0761-8425(06)71659-x
 201. Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactoides préanesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : 796-809
 202. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale 36-410-A-10 hyper et hypothermie peropératoire*
 203. Cannesson, M., Bastien, O., & Lehot, J.-J. (2006). Troubles du rythme cardiaque périopératoires. *EMC - Anesthésie-Réanimation*, 3(1), 1–12. doi:10.1016/s0246-0289(06)39754-x
 204. Yannick Masson, Sylvain Ausset, Nicolas Donat, Anne Christment, Philippe Laitselart, Bernard Lenoir Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri Barbusse, BP 406, 92141 Clamart cedex, France.
 205. BENCHETRIT, Deborah et CORIAT, Pierre. Effets délétères de l'hypotension artérielle peropératoire. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 2019, vol. 23, no 5, p. 268-274.
 206. Coriat P, Le Manach Y. In *Cœur et Anesthésie 2ème édition. Stratégie d'évaluation et de prévention du risque cardiaque péri-opératoire. Interactions entre médicaments cardiovasculaires et contraintes opératoires*. Editions Arnette, Paris, 2012, 844 pages.
 207. BARBRY, T. et CORIAT, P. Hypertension artérielle et anesthésie. *EMC-Anesthésie-Réanimation*, 2004, vol. 1, no 1, p. 25-53
 208. Lindsay B. LA CORTICOTHÉRAPIE : PRÉCAUTIONS D'EMPLOI ET CONSEILS À L'OFFICINE. ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS SOUS CORTICOTHÉRAPIE PROLONGÉE.: UNIVERSITÉ DE LORRAINE; 2015.

209. Pr. Philippe Lechat service pharmacologie universite pierre marie curie 2006-2007 chapitre 14 p205 -222
210. Claire le jeune ,Université paris descartes Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Hôtel-Dieu, service de médecine interne ,pharmacologie des glucocorticoïdes presse med 2012 41 :370
211. Le Congrès Médecins. Conférence d'actualisation © 2013 Sfar. Emmanuel Marret*, Francis Bonnet.p 2
212. M. Bastin, F. Andreelli * CHU Pitié-Salpêtrière, Service de diabétologie-métabolismes, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France Diabète et corticoïdes : nouveautés et aspects pratiques p1-5
213. Baillard C. Médecine péri-opératoire: les anesthésistes doivent s' en occuper absolument!
214. Fauchier, L., & Fauchier, J.-P. (2005). Antiarythmiques. EMC - Cardiologie-Angéiologie, 2(2), 177-190. doi:10.1016/j.emcaa.2005.03.003
215. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiarythmiques-medicaments-des-troubles-du-rythme-cardiaque>.
216. Fauchier, L., & Fauchier, J.-P. (2005). Antiarythmiques. EMC - Cardiologie-Angéiologie, 2(2), 177-190. doi:10.1016/j.emcaa.2005.03.003 p6 amiodarone
217. Le Dr Bruno Baril, spécialiste en médecine d'urgence, exerce à l'Hôpital Charles-LeMoine, à Greenfield Park, et à l'Institut de cardiologie de M, Le Médecin du Québec, volume 37, numéro 8, août 2002 (Les médicaments antiarythmiques point de vue du médecin d'urgence p 6)
218. Pierre taboulet ecardiogram.com lidocaine 06octobre 2020
219. Fauchier, L., & Fauchier, J.-P. (2005). Antiarythmiques. EMC - Cardiologie-Angéiologie, 2(2), 177-190. doi:10.1016/j.emcaa.2005.03.003 p4 classe1 b lidocaïne.
220. Vidal .fr esmolol 13 janvier 2013
221. Brevibloc 2,5 g/10 ml, solution injectable à diluer (i.v.), boîte (lefigaro.fr)
222. M. Leone, B. Ragonnet, C. Martin , Pharmacologie des sympathomimétiques: indications thérapeutiques en réanimation, EMC - Anesthésie-Réanimation Volume 11 > n°4 > octobre 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0289\(14](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0289(14)
223. SOLEIL, C., & PLAISANCE, P. (2003). Stratégie de la prise en charge de l'arrêt cardiaqueManagement of cardiac arrest. Réanimation, 12(2), 153-159. doi:10.1016/s1624-0693(03)00011-2 .
224. Edition Springer ,2013 ,JEAN-LOUIS VINCENT ;LE MANUEL DE RÉANIMATION, SOINS INTENSIFS ET MÉDECINE D'URGENCE QUATRIÈME ÉDITION
225. Loxen 10 mg/10 ml, solution injectable (i.v.), boîte de 5 ampoules de 10 ml, Santé.lefigaro.fr (Le Figaro).
226. NICARDIPINE IV : RESTRICTIONS D'INDICATIONS, DE MODALITÉS D'ADMINISTRATION, ET DE CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE. Par DAVID PAITRAUD , Vidal.fr
227. ATROPINE SULFATE AGUETTANT 0,2 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie, boîte de 10 seringues préremplies de 5 ml , Doctissimo
228. SUBSTANCE ACTIVE ATROPINE, Vidal.fr
229. The Medecale Guidelines , medicaleguidlines.msf.org
230. HENGSTMANN, J. H. et GORONZY, J. Pharmacokinetics of 3 H-phenylephrine in man. European journal of clinical pharmacology, 1982, vol. 21, no 4, p. 335-341.
231. Leob P. De la salle de réveil à la SSPI, évolution de la PEC, y a-t-il encore des accidents au réveil? JLAR. 2002
232. Événements indésirables peropératoire : lecture critique du registre du bloc opératoire de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès, 18 Avril 2015, © Hicham Kechna et al .