

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N° 10

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**FREIXINOS ALEXIS**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE MERCREDI 24 MARS 2021**

**LES MÉDICAMENTS ANESTHÉSIANTS ET DE LA SÉDATION**

**JURY**

Présidente : VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Professeur, Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

DARROUZAIN François, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours, Directeur  
PASQUALIN Côme, Pharmacien, maître de conférences, Université de Tours, Directeur  
FERRANDIERE Martine, Médecin, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours  
NOWBAHARI Elodie, Pharmacien, Pharmacien adjoint, Montlouis sur Loire

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### ENSEIGNANTS

#### **10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAUDAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **35 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### **3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### **1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT**

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### **1 PRAG**

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### **2 CHARGÉS DE RECHERCHE**

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

### **1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)**

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### **2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)**

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)**

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 24/03/2021

L'étudiant

M FREIXINOS Alexis

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

## Remerciements

*Au Jury :*

Madame le Professeur Marie Claude Viaud-Massuard, Présidente

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail. Vos compétences et vos connaissances sont reconnues de tous, soyez certaine de ma plus grande gratitude et de ma respectueuse considération.

Monsieur le Docteur François Darrouzain, Praticien Hospitalier, Directeur

Merci pour votre rôle de conseil et d'encadrement tout au long de cette thèse mais aussi durant mon stage hospitalo-universitaire. Merci de m'avoir donné la possibilité de réaliser mon projet de thèse. Pour tout cela, soyez assuré de ma plus grande reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Côme Pasqualin, Maître de Conférences, Directeur

Merci pour votre aide sur la rédaction et la correction du manuscrit ainsi que d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Soyez assuré de ma plus grande considération et respectueuse reconnaissance.

Madame le Docteur Martine Ferrandière, Médecin Anesthésiste-Réanimateur

Merci pour la chaleur de ton accueil pour mon stage hospitalo-universitaire, pour ta gentillesse dont tu as toujours fait preuve et de m'avoir donné l'envie de travailler sur ce sujet de thèse. Accepte ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Madame le Docteur Elodie Nowbahari, Pharmacien

Tu me fais l'honneur de participer à ce Jury. L'apport de ton expertise dans le jugement de mon travail est pour moi source d'enrichissement et de progression. Sois certaine de ma plus profonde et respectueuse reconnaissance.

## *A ma famille, mes amis :*

Merci à mes parents de m'avoir soutenu et aidé depuis toujours ! Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce vous. Merci de m'avoir incité à travailler même quand je n'en n'avais pas l'envie. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi !

Merci à ma Chérie, Clémence ! Merci pour ton soutien et le bonheur que tu m'apportes tous les jours. Merci de m'avoir soutenu dans l'écriture même si cela n'a pas toujours été facile ! Je suis heureux de partager chaque moment à tes côtés, je t'aime.

Merci à vous Vincent et Mu, vous êtes les meilleurs beaux-parents. Maintenant c'est bon j'ai fini ma thèse ! Je vais être Docteur en Vêto humaine comme dirait Matthieu ! On se fait une partie de boules (j'ai eu un magnifique jeu à Noël). Bon par contre j'espère que Léo tu vas te décider de jouer plus rapidement et de pas faire le balancier pendant 1 minute.

Merci à mes 2 mousquetaires : Élise et Quentin ! Vous êtes tous les 2 des amis en or ! Tout ce que l'on a pu faire et vivre ensemble, que de bons souvenirs ! C'est a été un plaisir de vous découvrir et de partager ces moments avec vous !

Merci à toi Manon, ma binôme de TP. Franchement, tu mérites une médaille de m'avoir supporté pendant 3 ans en TP. On s'est bien marré même si à des moments tu n'en pouvais plus de moi : le boulet x)

Merci à toi Gaëlle pour ton amitié, ta générosité et le plaisir que j'ai de te voir à chaque fois. Les cours passaient tellement plus vite à côté de toi ! Bon t'es la prochaine à passer ta thèse, mets les bouteilles au frigo.

Merci à toi mon Val, mon parrain ! Je me rappelle de toi quand j'étais bizuth et que tu étais carré, tu m'impressionnais. Depuis tu es plus qu'un ami, tu es comme mon grand frère. Je suis heureux de te connaître, d'avoir passé tellement (je ne saurai dire combien vu la quantité) de bons moments ensemble et heureux pour tous les futurs bons moments que l'on passera !

Merci à toi Elodie pour tes conseils au quotidien et les soirées que l'on a passé ensemble. Tu es plus qu'une collègue, tu es une amie géniale ! Je ne sais pas si le rose bonbon te remercie mais nous on a bien rigolé x) Bon quand est ce que l'on part à Amsterdam ?

Merci à toi Hugo de t'avoir rencontré au cours de ma 2<sup>ème</sup> PACES. On a passé des moments mémorables aussi bien chez toi, chez moi, en ville, aux RP ... Trop de souvenirs et de joie rien que d'y repenser ! C'est grâce à ces moments que je veux retourner en 2A ou 3A, le bon temps !

Merci à vous Guillaume, Mathou, Pauline et Syb ! Je vous ai découverts tardivement et vous êtes des amis top. C'est un plaisir partagé à chaque fois que l'on se voit. Bon parlons sérieusement, vous vous inscrivez quant à koh-lanta ? (Guillaume a commencé sa préparation sportive, il est prêt).

Merci à toi mon Benoit, tu es un mec génial ! Faut te connaître M. L'uppercut mais t'as un cœur énorme mon frère ! Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté y compris dans les moments difficiles de l'asso avec ma Sister Anna ! A vous 2 ne changez pas vous êtes géniaux !

Merci à Clara, Julie, Virginie, Solène, Pauline, Charlotte, Juliette et Perline pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble. Trop content de vous connaître, vous me manquez !

Merci à M. Blaquart et Mme Hairault de m'avoir accueilli dans la grande famille de la pharmacie des Coteaux aux côtés d'Elodie, d'Anaïs, de Déborah, de Marie, de Patricia, d'Ilona mais aussi, d'Anna, d'Astrid, de Lilas et d'Emma. Ne changez pas vous êtes tous géniaux ! C'est que du plaisir de bosser avec vous, vous allez me manquer <3 !

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Liste des abréviations, tableaux et figures.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Historique des médicaments anesthésiants et sédatifs.....</b>	<b>8</b>
3.1	Gestion de la douleur de la préhistoire jusqu'au XIX <sup>e</sup> siècle.....	8
3.2	Le début des gaz et vapeurs en anesthésie.....	8
3.3	Les premiers anesthésiques locaux.....	9
3.4	Les anesthésiques intraveineux.....	9
<b>4</b>	<b>Physiologie .....</b>	<b>10</b>
4.1	Physiologie la douleur.....	10
4.1.1	Définition.....	10
4.1.2	Base physiologique de la douleur.....	10
4.1.3	Au niveau du Système Nerveux Périphérique.....	11
4.1.4	Au niveau du Système Nerveux Central.....	12
4.1.5	Les faisceaux ascendants.....	15
4.1.6	Intégration de la douleur au niveau cérébral.....	15
4.1.7	Contrôle de la douleur.....	15
4.1.8	Les différents types de douleurs et leurs prises en charge .....	15
4.1.9	Douleurs mixtes.....	15
4.1.10	Rôle physiologique des récepteurs et des neurotransmissions.....	16
4.2	Physiologie de l'état de conscience.....	17
4.2.1	Le cortex cérébral.....	17
4.2.2	Le système limbique.....	17
4.2.3	Le diencephale .....	17
4.2.4	Le mésencéphale et le tronc cérébral .....	17
4.2.5	Le cervelet.....	17
4.2.6	Récepteurs impliqués dans la conscience.....	18
4.3	Physiologie de la plaque motrice.....	21
4.3.1	Anatomie .....	21
4.3.2	Physiologie de la neurotransmission.....	21
<b>5</b>	<b>Généralités sur l'anesthésie et la sédation.....</b>	<b>22</b>
5.1	Notions de sédations et d'anesthésie .....	22
5.2	Objectifs pharmacologiques de la sédation .....	23
5.2.1	Améliorer le confort et la sécurité.....	23
5.2.2	Lutter contre la douleur.....	23
5.2.3	Assurer la myorelaxation .....	23
5.3	Surveillance de la sédation .....	23
5.4	Scores d'évaluation .....	23
5.4.1	Évaluation de la vigilance (sédation).....	24
5.4.2	Évaluation de la douleur.....	24
5.4.3	Échelles de douleur.....	24
5.5	Effets indésirables de la sédation.....	25
5.5.1	Pendant la période d'administration de la sédation et de l'analgésie en perfusion continue .....	25
5.5.2	Effets secondaires à l'arrêt de la sédation .....	25
5.5.3	Effets à long terme de la sédation et de l'analgésie .....	25
5.5.4	Sevrage des respirateurs.....	25



<b>6</b>	<b>Pharmacocinétique et pharmacodynamie des médicaments utilisés au cours des anesthésies.....</b>	<b>27</b>
6.1	<b>Devenir des médicaments dans l'organisme .....</b>	<b>27</b>
6.1.1	Définition.....	27
6.1.2	Absorption .....	28
6.1.3	Distribution .....	29
6.1.4	Métabolisme.....	34
6.1.5	Excrétion .....	35
6.1.6	Les modèles pharmacocinétiques .....	37
6.2	<b>Les anesthésiques locaux .....</b>	<b>40</b>
6.2.1	Lidocaïne .....	43
6.2.2	Bupivacaïne .....	44
6.2.3	Ropivacaïne .....	45
6.2.4	Effets indésirables .....	46
6.3	<b>Anesthésiques locorégionaux.....</b>	<b>47</b>
6.3.1	Anesthésiques locaux.....	47
6.4	<b>Anesthésiques généraux.....</b>	<b>50</b>
6.4.1	Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes.....	50
6.4.2	Les médicaments relaxant le muscle strié : les curares .....	60
6.4.3	Anesthésiques administrés par inhalation .....	72
6.4.4	Les benzodiazépines .....	85
6.4.5	Agents d'induction non barbituriques.....	94
6.4.6	Agents d'induction barbituriques.....	104
6.4.7	Dexmédétomidine .....	106
6.5	<b>Effets indésirables communs aux médicaments des sédations .....</b>	<b>107</b>
6.5.1	Syndrome de sevrage.....	107
6.5.2	Agitation et délirium .....	107
6.5.3	Retard de réveil .....	107
6.6	<b>Tableaux récapitulatifs .....</b>	<b>108</b>
<b>7</b>	<b>Modes d'administrations et les dispositifs d'administrations .....</b>	<b>110</b>
7.1	<b>Anesthésie locale.....</b>	<b>110</b>
7.1.1	Anesthésie topique : principes et indications .....	110
7.1.2	Anesthésie par infiltration : principes et indications.....	110
7.1.3	Mécanisme pharmacologique.....	110
7.1.4	Toxicités des anesthésiques locaux .....	110
7.1.5	Contres indications .....	111
7.2	<b>Anesthésie locorégionale (ALR).....</b>	<b>112</b>
7.2.1	Indication et mécanisme d'action.....	112
7.2.2	Blocs périmédullaires .....	112
7.2.3	Blocs périphériques.....	113
7.2.4	Anesthésie Loco Régionale par Intra Veineuse (ALRIV) .....	114
7.2.5	Contres indications .....	114
7.3	<b>Anesthésie générale .....</b>	<b>115</b>
7.3.1	Obligations.....	115
7.3.2	Mécanisme pharmacologique et indications .....	115
7.3.3	Intra Veineuse Seringue Électrique (IVSE).....	115
7.3.4	Pulmonaire .....	115
7.3.5	Contres indications .....	117
7.4	<b>Modalités d'administrations .....</b>	<b>118</b>
7.4.1	Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC) .....	118
7.4.2	Sédation Intra Veineuse à Objectif de Concentration (SIVOC).....	118
7.4.3	Anesthésie Inhalatoire A Objectif De Concentration (AINOC) .....	118
<b>8</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>119</b>

<b>9</b>	<b>Sources .....</b>	<b>120</b>
----------	----------------------	------------

# 1 Liste des abréviations, tableaux et figures

## Liste des abréviations

Ach : Acétylcholine  
ACTH : AdrenoCorticoTropin Hormone = hormone adrénocorticotrope  
AINOC : Anesthésie INhalée à Objectif de Concentration  
AIVOC : Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration  
AL : Anesthésiques Locaux  
ALRIV : Anesthésie Loco Régionale par Intra Veineuse  
AMPA : acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique  
ATP : Adénosine TriPhosphate  
CAM : Concentration Avéolaire Minimale  
CPK : Protéine Kinase K  
CYP : Cytochrome  
DFA : Acide difluoroacétique  
ECG : électrocardiogramme  
GABA : Acide Amino Gaba Butirique  
HFIP : hexafluoroisopropanol  
HME : Heat and Moisture Exchangers  
HTA : Hypertension Artérielle  
IM : Intra Musculaire  
IRC : Insuffisant Rénal Chronique  
IV : IntraVeineux  
IVSE : IntraVeineux Seringue Électrique  
LCR : Liquide Céphalo Rachidien  
MEOPA : Mélange Equimoléaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote  
NMDA : N-méthyl-d-aspartate  
PA : Principe Actif  
PD : Pharmacodynamique  
PK : Pharmacocinétique  
PPSE : Potentiel Post Synaptique Excitateur  
PPSI : Potentiel Post Synaptique Inhibiteur  
PRIS syndrom : propofol infusion syndrom = syndrome de perfusion du propofol  
PSE : Pousse-Seringue Électrique  
SDRA : syndrome de détresse respiratoire  
SIVOC : Sédation Intra Veineuse à Objectif de Concentration  
SNC : Système Nerveux Central  
TFA : Acide trifluoroacétique  
USI : Unité de Soins Intensifs  
Vdss : volume à l'équilibre

## Liste des figures

Figure 4.1 : Coupe de la moelle épinière .....	12
Figure 4.2 : Organisation des neuromédiateurs de la corne postérieure .....	14
Figure 4.3 : Représentation d'un récepteur GABA et NMDA .....	18
Figure 4.4 : Représentation de la synapse glutamatergique .....	20
Figure 4.5 : Représentation de la plaque motrice .....	21
Figure 6.1 : Devenir du PA dans l'organisme .....	27
Figure 6.2 : Les différentes phases du PA dans l'organisme.....	28
Figure 6.3 : relation entre la fréquence d'administration et les concentrations minimales et maximales lorsque l'on vise à obtenir une concentration plasmatique à l'équilibre de 10µg/mL par exemple.....	31
Figure 6.4 : Évolution de l'accumulation et de l'élimination du PA en fonction du temps .....	32
Figure 6.5 : Exemples de modèles compartimentaux avec les équations différentielles..	37
Figure 6.6 : Représentation de la structure des anesthésiques locaux.....	40
Figure 6.7 : Représentation de l'effet pharmacologique des anesthésiques locaux.....	41
Figure 6.8 : Représentation des anesthésiques locaux dérivés de la cocaïne.....	42
Figure 6.9 : Métabolisme de la lidocaïne.....	43
Figure 6.10 : Métabolisation de la Ropivacaïne .....	45
Figure 6.11 : Effets indésirables des anesthésiques locaux lors d'une extravasation.....	48
Figure 6.12 : Sites médullaires d'action des opioïdes .....	50
Figure 6.13 : Métabolisme de la morphine.....	53
Figure 6.14 : Molécule de fentanyl et ses dérivés.....	54
Figure 6.15 : Mécanisme d'action des curares au niveau de la fente synaptique.....	60
Figure 6.16 : Structure des médicaments inhibiteurs de la jonction neuromusculaire curarisants de type stéroïdiens et benzylisoquinidiens.....	61
Figure 6.17 : Récepteurs et voies de signalisations en relation avec les gaz halogénés....	73
Figure 6.18 : Schéma simplifié du métabolisme des agents halogénés et formation de dérivés.....	74
Figure 6.19 : Parenté chimique des différents agents anesthésiques halogénés et degré de substitution halogénée .....	75
Figure 6.20 : Métabolisme du sévoflurane .....	76
Figure 6.21 : Structures chimiques des benzodiazépines .....	85
Figure 6.22 : Biotransformation des benzodiazépines .....	86
Figure 6.23 : Mécanisme d'action des benzodiazépines au niveau d'un neurone.....	87
Figure 6.24 : Illustration du récepteur GABA incluant les différentes sous-unités le composant et les sites de liaisons de ses différents ligands.....	87
Figure 6.25 : Métabolisme du midazolam.....	89
Figure 6.26 : Métabolisme du diazépam et ses métabolites.....	91
Figure 6.27 : Métabolisme du propofol.....	98
Figure 6.28 : Mécanisme d'action du PRIS syndrom induit par le propofol .....	100
Figure 6.29 : Métabolisme de la kétamine.....	101
Figure 6.30 : Synapse glutamatergique .....	102
Figure 6.31 : Structure du GABA avec des différents sites d'interactions .....	105
Figure 7.1 : Illustration du fonctionnement du système ANACONDA®.....	116
Figure 7.2 : Illustration du fonctionnement du système Mirus®.....	116

## Liste des tableaux

Tableau 4.1 : Résumé des principales caractéristiques des fibres .....	10
Tableau 6.1 : Tableau des différents morphiniques avec leur délai d'action et durée d'action (174).....	51
Tableau 6.2 : Tableau résumé des curarisants commercialisés avec leurs principales propriétés .....	62
Tableau 6.3 : Caractéristiques des anesthésiques volatiles administrés par inhalation...	72
Tableau 6.4 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp (354–357) .....	108
Tableau 6.5 : Principes actifs nécessitant une adaptation posologique pour les insuffisants hépato-cellulaires (354,358–361) .....	109
Tableau 6.6 : Principes actifs nécessitant une adaptation posologique pour les insuffisants rénaux (362–364) .....	109

## 2 Introduction

La prise en charge de la douleur à partir des plantes depuis l'antiquité ne cesse d'évoluer jusqu'à l'utilisation moderne des anesthésiques en intraveineux.

Dans son acceptation moderne la sédation permet un état d'équilibre entre l'analgésie et la narcose. Son utilisation est indispensable lors de soins invasifs ou, lorsque le patient se trouve dans un état précaire. De ce fait, ce dernier n'a pas conscience des gestes médicaux réalisés permettant une meilleure prise en charge.

Les progrès médicaux allant de pair avec la pharmacologie, l'anesthésie s'est développée grâce à l'évolution de la pharmacologie. La découverte de nouveaux principes actifs a permis de cibler plus précisément certains récepteurs impliqués dans la douleur, la conscience et la contraction musculaire. Ainsi, de nombreuses classes pharmacologiques telles que les benzodiazépines, utilisées lors des anesthésies interagissent sur les récepteurs au GABA ayant un rôle important dans la conscience. En parallèle, d'autres classes pharmacologiques prennent en charge la douleur et la relaxation musculaire du patient.

L'évolution des dispositifs d'administrations ainsi que des appareils de surveillance permettent une meilleure prise en charge. Les calculateurs utilisant les modèles pharmacocinétiques permettent un équilibre de l'anesthésie en restant dans une zone thérapeutique limitant la toxicité pour le patient. En revanche, le rapport bénéfice/risque doit être systématiquement évalué et adapté à chaque patient. De ce fait, les médicaments et les techniques sont en constantes évolutions mais, il subsiste des risques.

Ce manuscrit a pour objectifs d'explicitier les bases physiologiques des médicaments de la sédation et de l'anesthésie. Le présent manuscrit s'attache à développer les monographies des médicaments utilisés à ces fins. Par la suite, les notions de tolérance et de toxicité potentiellement induites par ces médicaments seront abordées. Et enfin, les moyens techniques permettant l'administration et l'optimisation de l'administration seront exposés.

### 3 Historique des médicaments anesthésiants et sédatifs

#### 3.1 Gestion de la douleur de la préhistoire jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle

Les Papyrus d'Ebers (1) décrivent la famille des solanacées et des papavéracées dont fait partie le *Pavot opium*, la *mandragore* ou encore le *datura* pour leurs utilisations des alcaloïdes de tropane (2-5). Le *datura* est utilisé comme analgésique pour les opérations (6). La *mandragore* est utilisée pour induire un état d'inconscience ainsi qu'une anesthésie (7). Les mêmes usages sont retrouvés dans les textes classiques grecs et romains d'Hippocrate, de Théophraste et de Dioscoride (2,8).

L'évêque Théodoric Borgognoni soignant le Pape au XIII<sup>e</sup> siècle utilise les mélanges d'opiacés d'écrits par Galien (9,10). Il utilise une éponge contenant une solution d'opiacés. Elle est placée sous les narines du patient pour induire l'inconscience (2,3,11,12).

Une autre avancée a été réalisée par la chimie extractive en 1804. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner a extrait la morphine de l'opium (13-15). Elle est utilisée sous forme de solutions ce qui permet d'injecter une concentration juste au patient (16).

#### 3.2 Le début des gaz et vapeurs en anesthésie

Entre le XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècle se développe l'anesthésie gazeuse. En 1776, Joseph Priestley a découvert le protoxyde d'azote en Angleterre (17,18). Il fut utilisé comme « gaz hilarant » dans les foires. En 1844, le chirurgien-dentiste américain Horace Wells en découvre les effets anesthésiants (18,19). Il est utilisé en l'odontologie et lors de gestes chirurgicaux.

En 1846, le chirurgien-dentiste américain William Thomas Green Morton effectue la première démonstration publique de l'éther éthylique (20,21). Il l'utilise comme agent anesthésique lors d'une excision d'une tumeur vasculaire au cou (20). Les effets anesthésiants sont plus prononcés et rapides que ceux du protoxyde d'azote.

En parallèle, Eugène Soubeiran (en France (22)), Justus von Liebig (en Allemagne (23)) et Samuel Guthrie (en Amérique (24)) ont découvert en même temps le chloroforme (25). En 1847, James Young Simpson obstétricien à l'université d'Édimbourg, est le premier médecin à utiliser du chloroforme sur l'homme. La reine Victoria l'a utilisé en 1853 pour accoucher (26). Grâce à ces effets indésirables moins marqués, il remplace l'éther éthylique.

En 1951, Charles Walter Suckling synthétise l'halothane. En 1956, Michael Johnstone l'utilise pour la première fois lors d'une anesthésie à Manchester (27-29). Ayant moins d'effets indésirables et une meilleure stabilité que le chloroforme, il reste le chef de file des anesthésiques halogénés jusqu'aux années 1980 (30,31).

### 3.3 Les premiers anesthésiques locaux

Utilisée par les peuples autochtones d'Amérique du Sud, les feuilles d'*Erythroxylon coca* contiennent des alcaloïdes (32). La feuille était mâchée pour procurer de la force et de l'énergie tout en soulageant les douleurs dentaires. En 1860, Albert Niemann (chimiste Allemand) isola la cocaïne de la feuille de coca (33). En 1884, l'ophtalmologue Carl Koller (proche associé de Sigmund Freud) l'utilisa pour la chirurgie oculaire (34,35). Toutefois, sa toxicité stimulait la recherche de nouvelles substances.

En 1904, le chimiste allemand Alfred Einhorn synthétise la novocaïne (36,37). Elle est une alternative anesthésique plus sûre et, est moins addictive que la cocaïne. Son utilisation est faite par les chirurgiens-dentistes. La lidocaïne, introduite en 1943 par le suédois Nils Löfgren (38), se décline sous diverses formes galéniques. Elle remplace progressivement la novocaïne pour sa faible durée d'action et ses problèmes de stabilités (38).

### 3.4 Les anesthésiques intraveineux

Le barbital synthétisé par Hermann Emil Fischer (chimiste allemand) en 1903 fut le premier barbiturique commercialisé (39). Par la suite, Ernest H. Volwiler et Donalee L. Tabern (chimistes américains) synthétisent en 1934 le thiopental considéré comme le premier anesthésique général intraveineux (40). Ce dernier permet d'endormir les patients pendant une courte période. Son utilisation fut importante lors de la seconde guerre mondiale pour sa stabilité. Il est rapidement le barbiturique de référence lors des anesthésies (41-43).

D'autres molécules sont synthétisées comme la kétamine par Calvin Stevens en 1962 (44). Elle est rapidement utilisée en tant qu'antalgique. Au même moment, la phéncyclidine (PCP) est commercialisée pour ses propriétés analgésiques puissantes mais engendre beaucoup d'effets psychodysléptiques qui limitent son utilisation médicale (45). Elle fut interdite en 1978 (46,47).

Le chlórdiazépoxide est la première benzodiazépine à être synthétisée en 1955 par Leo Sternbach (pharmacologue américain) (48). Elle a été commercialisée en 1960 pour ses effets sédatifs, anticonvulsivants et myorelaxants. Les benzodiazépines possèdent des effets dépresseurs moindres comparé aux barbituriques. De plus, elles ont de meilleurs effets sédatifs et hypnotiques (49).

Enfin, en 1970 J.B Glenn a synthétisé le propofol devenant l'anesthésique de référence moderne dans les années 1990 (50,51). Il est innovant puisqu'il est le premier agent IV à bénéficier d'un nouveau mode d'administration : Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration ou AIVOC (52).



## 4 Physiologie

### 4.1 Physiologie la douleur

#### 4.1.1 Définition

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable. On la retrouve associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » (définition de l'association internationale pour l'étude de la douleur) (53,54).

Il y a 3 grandes étapes se succédant pour la transmission douloureuse :

- Élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et transmission dans la fibre nerveuse périphérique
- Relais et modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière
- Intégration au niveau du cerveau : sensation douloureuse et une composante émotionnelle et affective désagréable

#### 4.1.2 Base physiologique de la douleur

L'influx douloureux est véhiculé par trois grandes voies (Tableau 4.1) :

- Les fibres A $\beta$  (très myélinisées) : elles permettent de véhiculer la douleur de façon très rapide. Elles sont responsables des sensations tactiles.
- Les fibres A $\delta$  (peu myélinisées) : elles permettent de véhiculer la douleur de façon rapide. Elles sont responsables de la douleur localisée. Les fibres A $\delta$  rejoignent directement le thalamus.
- Les fibres C (amyéliniques) : elles sont responsables de la douleur diffuse lente. Les fibres C passent d'abord par le tronc cérébral puis rejoignent le thalamus.

Tableau 4.1 : Résumé des principales caractéristiques des fibres

Types de fibres	A $\beta$	A $\delta$	C
<b>Myéline</b>	+++	+	Absence
<b>Vitesse de conduction</b>	40-100 m/s	5-40 m/s	1 à 2 m/s
<b>Stimulus spécifique</b>	Pression légère	Pression forte	Pression forte Température Chimique
<b>Sensation produite</b>	Tact	Douleur rapide	Douleur lente

La fibre nerveuse ou axone correspond à un prolongement périphérique du premier neurone. Les fibres sensibles propagent le signal sensoriel à des vitesses de conduction différentes (55). L'activation des fibres A $\delta$  par exemple, permet un réflexe protecteur de retrait (56).

### 4.1.3 Au niveau du Système Nerveux Périphérique

#### 4.1.3.1 Les récepteurs périphériques de la douleur : nocicepteurs

Il existe deux grands types de nocicepteurs : les nocicepteurs unimodaux et polymodaux (57).

Les nocicepteurs unimodaux sont activés à la suite de stimulations mécaniques intenses. Ils sont en relation avec les fibres A $\delta$  (58,59).

Les nocicepteurs polymodaux répondent aux stimulations mécaniques intenses, physiques, mais également, à des stimulations thermiques ou chimiques (chimiorécepteurs (60)). Plus nombreux que les nocicepteurs unimodaux, ils sont associés principalement aux fibres C (59,61).

#### 4.1.3.2 Les stimuli nociceptifs

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production de médiateurs (61-63).

Parmi eux, on retrouve :

- La bradykinine induisant la libération d'autres médiateurs permettant la vasodilatation avec l'augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Les prostaglandines (PG) abaissant les seuils d'activations des nocicepteurs.
- L'histamine : issue de la dégranulation des mastocytes a un rôle important. En effet, elle permet l'augmentation du diamètre des vaisseaux vasculaires et l'augmentation de leurs perméabilités. De ce fait, il y a une augmentation du passage des globules blancs conduisant à un œdème.

#### 4.1.4 Au niveau du Système Nerveux Central

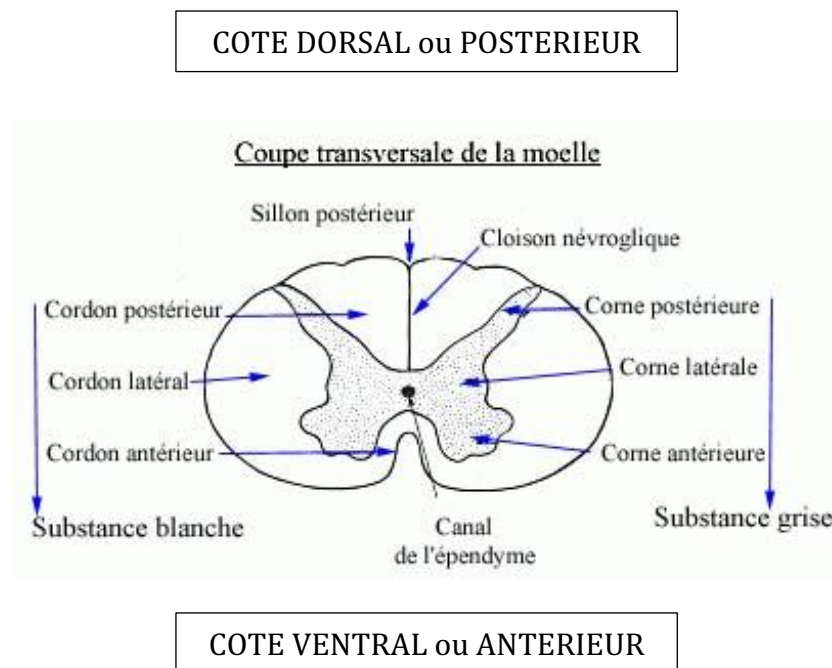
La moelle épinière s'étend de l'extrémité du bulbe rachidien jusqu'aux vertèbres lombaires inférieures. Elle contient les informations sensorielles provenant de la peau, des muscles, des articulations qui sont coordonnées localement par des motoneurones et par des cellules relais sensorielles primaires se projetant vers des niveaux supérieurs. Elle est divisée en segments anatomiques (cervical, thoracique, lombaire et sacré) qui correspondent aux divisions des nerfs périphériques et de la colonne vertébrale (55).

##### 4.1.4.1 Entrée des afférences

Les fibres afférentes primaires rejoignent la moelle épinière. Elles possèdent un corps cellulaire au niveau du ganglion spinal situé sur la racine dorsale. Les différents types de fibres sensibles n'ont aucune organisation particulière au sein des nerfs périphériques et des racines dorsales (55,56) (Figure 4.1).

Lors de l'entrée dans la moelle épinière, les fibres fines  $A\delta$  et C restent dans les couches superficielles de la corne dorsale se séparant des fibres  $A\beta$  (55). Les fibres  $A\beta$  rejoignent les noyaux de Goll et Burdach (=voie lemniscale) par les cordons postérieurs (65,66).

Figure 4.1 : Coupe de la moelle épinière



Source : medecine-et-sante.com

Sur cette illustration en coupe transversale de la moelle épinière, nous observons deux régions :

Le centre contenant la substance grise. Elle est présente autour du canal de l'épendyme. Elle forme une colonne continue avec des cornes antérieures larges et des cornes postérieures longues.

Autour du centre, il y a la présence de la substance blanche. Elle est divisée en deux moitiés symétriques par deux sillons : un sillon antérieur et l'autre postérieur.

#### 4.1.4.2 Les neurones médullaires ou spinaux

Le relais médullaire se fait avec deux types de neurones : les neurones nociceptifs spécifiques et non spécifiques.

Les neurones nociceptifs spécifiques sont localisés dans les couches superficielles déclenchant une activité à partir d'un seuil de stimulation. Ils transmettent uniquement des stimuli douloureux (65,66).

Les neurones nociceptifs non spécifiques sont localisés dans les couches profondes et véhiculent des informations non nociceptives et nociceptives. Leur activité dépend de l'intensité de la stimulation (62,65,67,68).

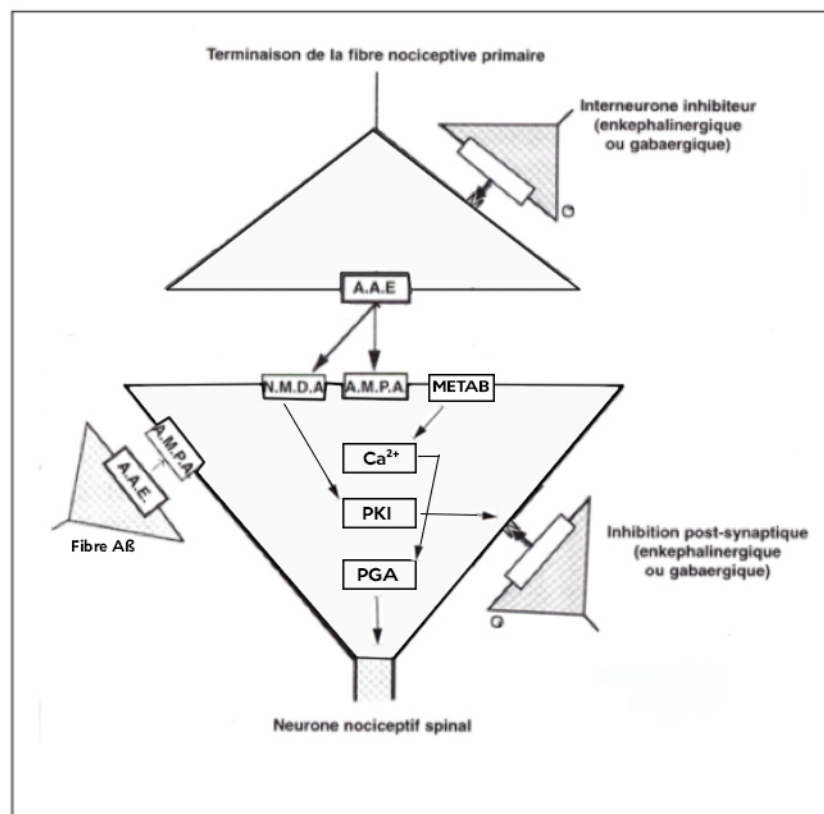
#### 4.1.4.3 Substances chimiques de la corne postérieure

Deux groupes de neuromédiateurs sont responsables de la transmission des messages nociceptifs périphériques vers les neurones spinaux (Figure 4.2).

Il existe des neuromédiateurs excitateurs ou acides aminés excitateurs (AAE) : le glutamate, l'aspartate et des neuropeptides (69–71).

Pour réguler ce système, il existe des acides aminés inhibiteurs : la glycine, l'acide gamma amino butyrique (GABA) et les endorphines (72–74).

Figure 4.2 : Organisation des neuromédiateurs de la corne postérieure



Source: Image modifiée, bases anatomique et physiologique de la douleur de Jean-Christophe Sol, Patrick Chaynes et Yves Lazorthes

NMDA et AMPA : récepteur au glutamate

PKI : Protéine Kinase Inhibitrice

PGA : Protéine G Activatrice

Sur cette illustration, nous voyons que les AAE se dirigent sur les récepteurs associés (ex : glutamate). De ce fait, la cascade d'activation se poursuit avec une potentielle activation ou inhibition du signal en fonction des protéines activées :

- PKI : inhibition du signal
- PGA : transmission du signal

#### 4.1.5 Les faisceaux ascendants

Les neurones nociceptifs médullaires projettent leurs informations au neurone thalamique par l'intermédiaire de leurs axones regroupés en faisceaux nerveux ascendants (75). Ainsi, on distingue 2 voies ascendantes : le faisceau spinothalamique (FST) et le faisceau spino-réticulo-thalamique (FSRT) (76).

Le faisceau spinothalamique constitué de fibre A $\delta$  est localisé au niveau du cordon antéro-latéral de la moelle (77). Ses fibres se projettent sur le thalamus latéral puis dans le cortex sensitif (78).

Le faisceau spino-réticulo-thalamique localisé au même endroit que le FST est constitué de fibres C. Celle-ci se projettent dans le thalamus médian pour finir dans le cortex frontal (78).

#### 4.1.6 Intégration de la douleur au niveau cérébral

Les axones des neurones nociceptifs se terminent dans le thalamus. Les informations issues des neurones y sont triées et projetées dans le cortex frontal émettant la sensation douloureuse (62,63,77,79).

#### 4.1.7 Contrôle de la douleur

##### 4.1.7.1 Origine spinale

La stimulation des fibres A $\beta$  bloque la stimulation des fibres A $\delta$  et C. L'inhibition se fait par un interneurone inhibiteur enképhalinergique au niveau de la corne postérieure. Il existe des applications telles que la neurostimulation transcutanée utilisée dans les douleurs cancéreuses (80).

#### 4.1.8 Les différents types de douleurs et leurs prises en charge

##### 4.1.8.1 Douleurs par excès de nociception

Elles ont lieu à la suite d'une stimulation mécanique ou, d'une lésion tissulaire de façon excessive (62,81,82). Le traitement se consiste en la prise d'antalgiques (83).

##### 4.1.8.2 Douleurs neuropathiques (DN)

Les douleurs neuropathiques sont associées aux SNC. Elles résultent d'une lésion. Un intervalle de temps est possible entre la lésion et l'apparition de la douleur (79,84,85). Le traitement consiste en la prise d'antidépresseurs ou d'antiépileptiques (62).

#### 4.1.9 Douleurs mixtes

Les douleurs mixtes associent les deux composantes précédentes et sont fréquentes (62,86).

#### 4.1.10 Rôle physiologique des récepteurs et des neurotransmissions

La noradrénaline et l'adrénaline sont des catécholamines. L'adrénaline est principalement synthétisée dans la glande mésentérique. Elle se fixe sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques (87).

Récepteurs	Localisations Synaptiques	Localisations physiologiques	Rôle physiologique
$\alpha_1$	Post synaptique	Vaisseaux sanguins	Vasoconstricteur
$\beta_2$	Post synaptique	Muscle lisse poumon	Bronchodilatation

La sérotonine (5-HT) est une indolamine formée à partir du tryptophane. Sa libération a lieu suite à un courant calcique. Il existe plusieurs types de récepteurs 5-HT chez l'homme en pré synaptique et post synaptique (87).

Récepteurs	Localisation physiologique	Action	Rôle Physiologique
5-HT <sub>1</sub>	Vaisseaux sanguins et SNC	Diminution de l'AMPc, ouverture des canaux K <sup>+</sup>	Humeur, mémoire, sommeil...
5-HT <sub>2</sub>	Vaisseaux sanguins SNC/SNP Digestion Muscles lisses	Fermeture des canaux K <sup>+</sup> et stimulent la phospholipase	Humeur, mémoire, sommeil, anxiété...

Les récepteurs opiacés sont principalement distribués au niveau du SNC. Il existe 3 types de récepteurs :  $\mu$  (MOR),  $\kappa$  (KOR) et  $\delta$  (DOR) (87).

Récepteurs	Type de récepteur	Localisation physiologique	Rôle physiologique
$\mu$ (MOR)	Couplés à une protéine G	Cerveau	Analgesie, antidépresseur, euphorie
$\kappa$ (KOR)		Cerveau, moelle épinière	Sédation, myosis, analgesie
$\delta$ (DOR)		Cerveau, moelle épinière, système digestif	Dépression respiratoire, analgesie, euphorie, myosis...

## 4.2 Physiologie de l'état de conscience

### 4.2.1 Le cortex cérébral

Le cerveau est un assemblage de systèmes neuronaux interdépendants qui régulent leur propre activité et celle de l'autre de manière dynamique et complexe, en grande partie grâce à la neurotransmission chimique intercellulaire.

Les zones corticales appelées zones d'associations traitent les informations des régions sensorielles corticales primaires pour produire des fonctions corticales supérieures telles que la pensée abstraite, la mémoire et la conscience. Les cortex cérébraux assurent l'intégration du système nerveux autonome et y intègrent des fonctions somatiques ainsi que végétatives (64).

### 4.2.2 Le système limbique

Le système limbique est un assemblage de régions cérébrales comprenant l'hippocampe, le complexe amygdaloïde, le septum, les noyaux olfactifs, les noyaux gris centraux et les noyaux du diencephale. Ces régions sont regroupées autour des limites sous-corticales du noyau cérébral sous-jacent contenant des fonctions émotionnelles et motivationnelles. L'hippocampe est crucial pour la mémoire (64).

### 4.2.3 Le diencephale

Le thalamus se situe au centre du cerveau, sous le cortex et les noyaux gris centraux et au-dessus de l'hypothalamus. Ces noyaux agissent comme des relais entre les voies sensorielles entrantes et le cortex, entre les régions discrètes du thalamus et de l'hypothalamus, et entre les noyaux gris centraux et les régions d'association du cortex cérébral. Les noyaux thalamiques et les noyaux gris centraux exercent un contrôle régulateur sur la négligence sensorielle générale. L'hypothalamus est la principale région d'intégration de tout le système nerveux autonome et régule la température corporelle, l'équilibre hydrique, le métabolisme intermédiaire, la pression artérielle, le sommeil et les émotions (64).

### 4.2.4 Le mésencéphale et le tronc cérébral

Le mésencéphale et tronc cérébral contiennent la plupart des noyaux des nerfs crâniens, ainsi que les principales voies d'entrée et de sortie du cortex et de la moelle épinière. Ces zones comprennent les régions de réception primaires pour la plupart des informations sensorielles afférentes viscérales. Le système d'activation réticulaire est essentiel pour la régulation du sommeil, de l'éveil (64).

### 4.2.5 Le cervelet

Le cervelet provient des ponts postérieurs derrière les hémisphères cérébraux. Il se projette sur des noyaux cérébelleux profonds spécifiques, qui à leurs tours font des projections relativement sélectives vers le cortex moteur (via le thalamus) et vers les noyaux du tronc cérébral. Il joue un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire (64).



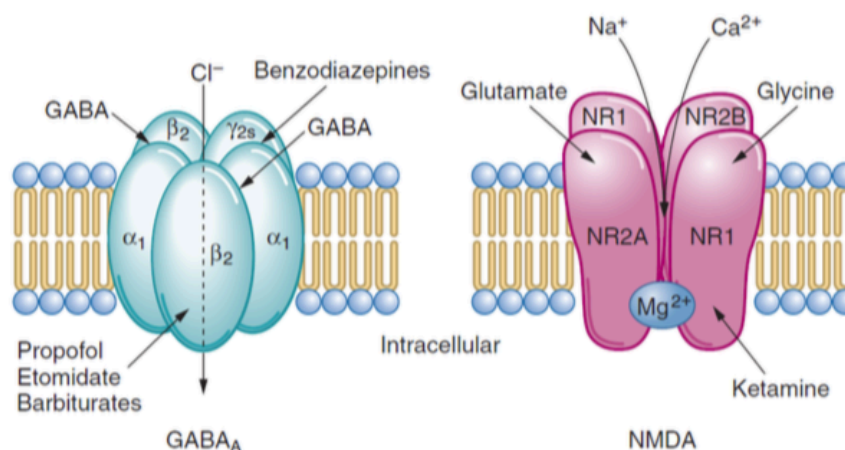
## 4.2.6 Récepteurs impliqués dans la conscience

Une majorité d'agents anesthésiques interagissent avec les récepteurs GABA et NMDA pour induire la perte de la conscience. Ces récepteurs sont tous localisés dans le SNC.

### 4.2.6.1 Les récepteurs GABA

Les récepteurs GABA sont localisés en post synaptique et sont constitués d'un canal chlore entouré de 5 sous unités glycoprotéiques. Comme le montre la figure 4.3, le récepteur GABA possède plusieurs sous unités alpha, bêta et gamma. Au sein de ces sous unités, il existe des sites spécifiques pour la fixation des médicaments. Après la fixation de deux molécules de GABA sur le récepteur, on observe un changement de conformation permettant son ouverture et le rendant perméable aux ions chlorures. La conséquence de cette activation entraîne une hyperpolarisation (87).

Figure 4.3 : Représentation d'un récepteur GABA et NMDA



Source : Pharmacologie spécifique -PHARMACOLOGIE, 2019

Comme le montre la figure 4.3, le récepteur au GABA est activé par la fixation de molécules de GABA et permet l'ouverture du canal chlore entraînant une hyperpolarisation et une inhibition. En parallèle se trouve un récepteur NMDA. Ce dernier possède 2 sous unités servant de récepteur au glutamate ou à la glycine. Ainsi, la fixation du glutamate avec une dépolarisation induite par les ions calciques ou sodiques permet son ouverture et la libération de l'ion magnésium.

Ainsi en interagissant avec les récepteurs GABA, les anesthésiques généraux interrompent le fonctionnement du système nerveux à différents niveaux (64) :

- Thalamus ayant alors un rôle sur les neurones sensoriels et sur l'attention
- Thalamo cortical ayant un rôle dans la conscience
- Hippocampe ayant un rôle dans la mémoire
- La moelle épinière, le tronc cérébral

#### 4.2.6.2 Les récepteurs NMDA

Le glutamate, précurseur du GABA est un neurotransmetteur exciteur agissant sur des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA) et kaïnate (87). L'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique. Le GABA comme le glutamate sont présents au niveau du cerveau et servent à l'apprentissage ainsi qu'à la mémoire.

La glycine est un neurotransmetteur inhibiteur synthétisée à partir de la sérine. Une fois libérée, elle se fixe sur les récepteurs NMDA en entraînant un effet dépolarisant par entrée du sodium et du calcium dans la cellule (87).

Le récepteur NMDA est un récepteur ionotrope localisé en post synaptique. Il est constitué de 2 sous unités NR1 et 2 sous-unités NR2 (Figure 4.3). Les sous unités NR1 permettent la fixation de la glycine tandis que les sous-unités NR2 permettent la fixation avec le glutamate. Les sous unités NR2 sont principalement impliquées dans la mémoire et l'apprentissage. Les récepteurs NMDA sont responsables de la phase lente des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) (88).

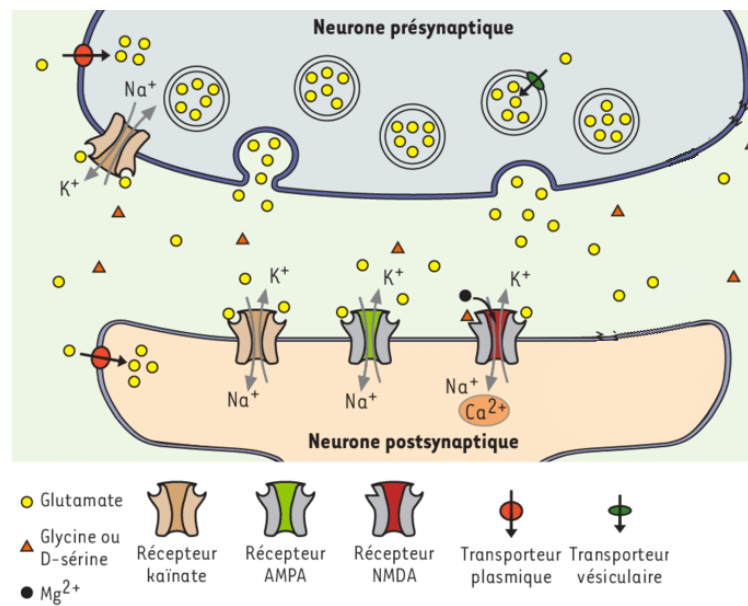
Pour permettre l'ouverture du canal, il faut une liaison du glutamate sur le récepteur mais aussi, une dépolarisation induite par les ions calciques ou sodiques (Figure 4.4). Ces 2 conditions permettent un changement conformationnel du récepteur avec la libération de l'ion magnésium (Figure 4.3).

#### 4.2.6.3 Les récepteur AMPA et Kaïnates

Le récepteur AMPA est un récepteur inotrope constitué de 4 sous unités. Son activation est réalisée par la liaison avec le glutamate déclenchant ainsi son ouverture. Il est alors perméable aux ions potassiques et sodiques (Figure 4.4). Ainsi, la conséquence est une dépolarisation de la membrane du neurone.

Les récepteurs kaïnates sont une famille de récepteurs ayant le même mécanisme d'action (Figure 4.4) que les récepteurs AMPA. Ils entraînent une dépolarisation de la membrane du neurone (89).

Figure 4.4 : Représentation de la synapse glutamatergique



Source : Image modifiée, fonctionnement moléculaire des récepteurs ionotropes du glutamate : protéines qui interviennent dans la neurotransmission synaptique excitatrice, Gielen Marc (90)

Sur cette figure 4.4, le glutamate diffuse dans la fente synaptique après sa libération vésiculaire par le neurone présynaptique se fixant sur les récepteurs canaux : Kainate, AMPA ou, NMDA. L'activation de ces récepteurs entraîne une dépolarisation de la membrane et un PPSE.

## 4.3 Physiologie de la plaque motrice

### 4.3.1 Anatomie

La jonction neuromusculaire ou plaque motrice est une structure de forme ovale (Figure 4.5).

Elle est constituée (91) :

- Au niveau présynaptique d'un axone contenant des vésicules synaptiques d'Ach et des mitochondries
- D'une fente synaptique
- Au niveau postsynaptique des récepteurs nicotiniques de l'Ach. La contraction musculaire est dépendante de la libération de calcium dans la cellule musculaire. De ce fait, le couplage entre la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique (constituant le réservoir calcique) est assuré par des tubules.

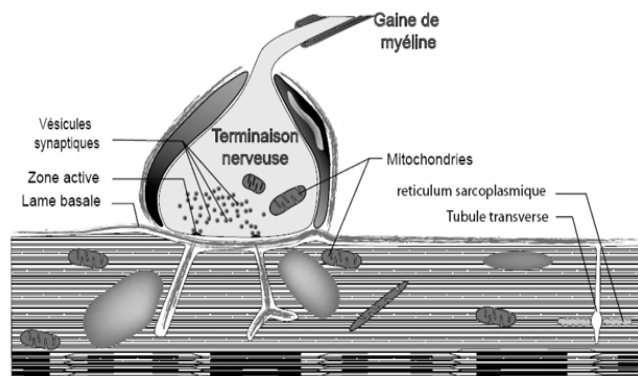
### 4.3.2 Physiologie de la neurotransmission

La transmission neuromusculaire est régie par la libération de l'Ach permettant l'activation des récepteurs nicotiniques. Lorsqu'ils sont activés, ils transforment les potentiels de plaques en potentiel d'action entraînant le couplage excitation-libération du calcium à l'origine de la contraction musculaire (92).

L'acétylcholine (Ach) est un neurotransmetteur exciteur issue de la choline synthétisée par les neurones cholinergiques. Sa libération est conditionnée par la stimulation d'un courant ionique (87). Après la libération, les molécules d'acétylcholine peuvent être hydrolysées par l'acétylcholinestérase qui est accumulée dans la lame basale.

Le récepteur de l'Ach est un récepteur nicotinique (RnAch) appartenant à la famille des glycoprotéines transmembranaires constitué de 5 sous unités. Chacune des sous unités possède quatre domaines transmembranaires allant de M1 à M4. Le domaine M2 participe à la constitution du canal ionique. Au repos, ce canal est fermé et son ouverture est conditionnée par la fixation de l'Ach. Une fois fixée, il s'ouvre permettant une dépolarisation par le passage d'ion calcique.

Figure 4.5 : Représentation de la plaque motrice



Source : Image modifiée, physiologie de la plaque motrice, S. Lammens

## 5 Généralités sur l'anesthésie et la sédation

### 5.1 Notions de sédations et d'anesthésie

Dans son acception moderne, la sédation est définie comme un état d'équilibre entre la narcose et l'analgésie.

La narcose correspondant à l'état d'endormissement. L'analgésie correspondant cette fois à l'état douloureux (93). Elle désigne aujourd'hui le recours à plusieurs agents pharmacologiques (94).

Le but de la sédation est ici de répondre à des objectifs précis : lutter contre la douleur, l'inconfort et, améliorer l'oxygénation tissulaire (95).

L'anesthésie correspond à l'effet de perte des sensations (température, contact, etc), et principalement de la douleur. Grâce à l'anesthésie, les médecins réalisent des actes chirurgicaux potentiellement douloureux sans avoir une souffrance du patient.

Elle se décline sous plusieurs formes avec l'anesthésie générale, l'anesthésie locorégionale et, l'anesthésie locale. Elles ont des indications précises en fonction de l'acte chirurgical à réaliser. Les formes pharmacologiques sont adaptées à cet effet (96).

Lorsque qu'une anesthésie générale est de courte durée (quelques minutes) l'intubation n'est pas nécessaire. En effet, la ventilation spontanée est conservée ainsi, un masque facial ou laryngé permet d'apporter l'oxygène nécessaire au patient (97-99).

En revanche, pour des anesthésies générales longues (de plusieurs heures), il y a la perte des réflexes de protection des voies aériennes. Ainsi, il est nécessaire d'intuber le patient et d'utiliser un ventilateur mécanique.

On distingue la sédation-analgésie de confort utilisée pour les soins palliatifs, et, la sédation-analgésie thérapeutique utilisée dans des cas d'urgence sur des périodes courtes (quelques jours).

## 5.2 Objectifs pharmacologiques de la sédation

Les 3 principaux objectifs pharmacologiques de la sédation sont : l'amélioration du confort et de la sécurité, la lutte contre la douleur et la myorelaxation.

### 5.2.1 Améliorer le confort et la sécurité

Un des principaux objectifs de la sédation consiste à améliorer le confort et la sécurité du patient. La douleur, les lumières agressives et les bruits engendrent du stress (100,101). Des conséquences physiologiques négatives sont possibles (102).

Le stress modifie le tonus sympathique ainsi, il en découle une stimulation d'hormones telles que le cortisol et le glucagon. Ces hormones augmentent le métabolisme et les besoins en oxygène (103).

### 5.2.2 Lutter contre la douleur

La douleur peut causer des altérations de la fonction respiratoire et du système cardiovasculaire. Ainsi, il y a un risque de pathologies supplémentaires et une augmentation de la présence en unité de soins intensifs (USI) (102). Les traitements couvrent les différentes voies de la douleur.

### 5.2.3 Assurer la myorelaxation

Les relaxants musculaires sont utilisés dans l'anesthésie moderne. Ils assurent une relaxation suffisante pour permettre la chirurgie. De même, ils permettent de réaliser des anesthésies moins profondes (104,105).

## 5.3 Surveillance de la sédation

On s'est rendu compte après plusieurs années qu'il était important de surveiller la sédation. En effet, des doses importantes de sédatifs engendrent des effets délétères comme par exemple une dépression respiratoire. Ainsi, elle est susceptible de prolonger la durée du sevrage (106).

En revanche, une sédation trop légère fait courir un risque d'auto-extubation majeur. Des patients admis en réanimation peuvent avoir des souvenirs terrifiants lorsqu'ils se réveillent curarisés (107).

L'ajustement de la sédation est surveillé et réévalué régulièrement pour chaque patient.

## 5.4 Scores d'évaluation

L'évaluation de la douleur est fondamentale en réanimation. Des recommandations de bonnes pratiques existent depuis 10 ans. Les protocoles sont régulièrement réactualisés et optimisés tant au niveau national qu'international (108).

#### 5.4.1 Évaluation de la vigilance (sédation)

Il existe plusieurs échelles de la vigilance notamment le RASS pour Richmond Agitation Sedation Scale correspondant à une échelle de valeurs négatives pour la sédation, et une échelle de valeurs positives pour l'agitation (109,110). L'échelle de RASS fait partie des échelles les plus fiables et valides (111).

L'échelle de Ramsay donne un autre score. C'est un indicateur de profondeur de sédation chez un patient en réponse à un stimulus. Il a notamment comme objectif d'évaluer la capacité du patient à répondre (112).

L'indice BIS correspond à un paramètre complexe calculé à partir de l'électroencéphalogramme (EEG) spontané des patients sous anesthésie générale pour estimer le niveau de sédation (113-115).

#### 5.4.2 Évaluation de la douleur

On retrouve 2 grandes échelles d'hétéro-évaluation comportementale pour évaluer la douleur. Le Behavioral Pain Scale (BPS) est pour les patients adultes sédatisés et ventilés lors des séjours en réanimation. Il permet de diagnostiquer la présence d'une douleur. Ainsi, il faut instaurer une stratégie thérapeutique adaptée (116,117).

Le Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) est proche dans sa construction et dans sa performance comme le BPS (93).

#### 5.4.3 Échelles de douleur

Différentes échelles d'auto-évaluation existent pour évaluer la douleur. L'Échelle Visuelle Analogique (EVA) est fiable, mais elle n'est possible que chez les patients communicants (112).

L'Échelle Numérique (EN) est un peu moins sensible que l'EVA. Elle reste proche par ses modalités d'utilisations et ses limites (118).

L'Échelle Verbale Simple (EVS) est dite catégorielle et, est moins sensible que l'EVA (118-120).

## 5.5 Effets indésirables de la sédation

### 5.5.1 Pendant la période d'administration de la sédation et de l'analgésie en perfusion continue

Des réactions d'allergies liées aux médicaments sont retrouvées. En effet, certains d'entre eux provoquent la libération d'histamine chez le patient entraînant des toxidermies, des flushs et des prurits.

D'autres médicaments sont des vasodilatateurs artériels (42,121,122). Ainsi, ils induisent une baisse significative de la pression artérielle et provoquent des accidents neurologiques. Les réactions induisent le développement de dysfonctions cognitives à distance du séjour en réanimation (93,123).

Sur le plan ventilatoire, la plupart des agents de la sédation sont de puissants dépresseurs respiratoires dont les effets se potentialisent en les additionnant.

### 5.5.2 Effets secondaires à l'arrêt de la sédation

Le syndrome de sevrage aux agents de la sédation et de l'analgésie se caractérise par un syndrome confusionnel avec agitation. Ce dernier est caractérisé par des symptômes physiques ou psychiques lors de l'interruption brutale du traitement (124).

Le syndrome confusionnel est une pathologie potentiellement grave chez les patients de réanimation. Elle est caractérisée par un début brutal : troubles de la conscience ou pensée désorganisée (125,126).

### 5.5.3 Effets à long terme de la sédation et de l'analgésie

Des complications ainsi que des détériorations neurocognitives à distance du séjour en réanimation sont rapportées chez les sujets âgés (127). Des syndromes de stress post-traumatiques avec des phobies sont décrites (128).

### 5.5.4 Sevrage des respirateurs

Très souvent en réanimation, la ventilation mécanique est prolongée. Il a été décidé de mettre en place des protocoles de sevrage pour programmer l'extubation (129).

L'absence de reprise de la ventilation spontanée ou échec d'une extubation programmée est responsable d'une augmentation de morbidité et de mortalité. Ce protocole se réalise en trois étapes (130) :

- Présence de ventilation spontanée (VS)
- Épreuve de VS : à l'aide d'un test de respiration spontanée utilisant un tube en T (pièce en T) et en réduisant la pression des voies respiratoires
- Réussir la période de 48 heures



A l'issue des 48H, on juge si le sevrage est considéré comme réussi ou non (d'après le document de la Société de Réanimation de la Langue Française (131)). Il y a donc la nécessité de proposer une standardisation de la procédure de sevrage (132).

Il est montré que la ventilation mécanique représente un facteur de risque pulmonaire en causant, ou en aggravant des lésions préexistantes (133). Ainsi, la ventilation mécanique augmente le risque de pneumonies nosocomiales et aggrave les pneumonies communautaires (134).

## 6 Pharmacocinétique et pharmacodynamie des médicaments utilisés au cours des anesthésies

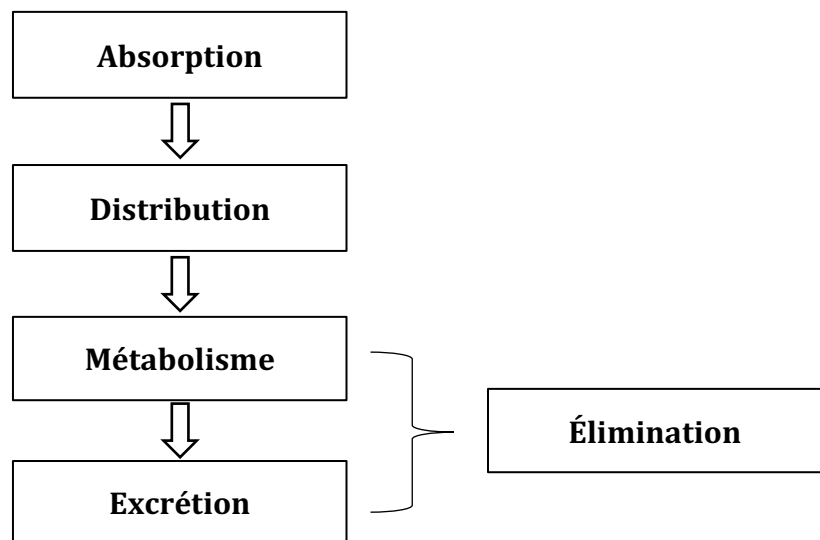
### 6.1 Devenir des médicaments dans l'organisme

#### 6.1.1 Définition

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme et se décompose en 4 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments ainsi que de leurs métabolites dans l'organisme (Figure 6.1).

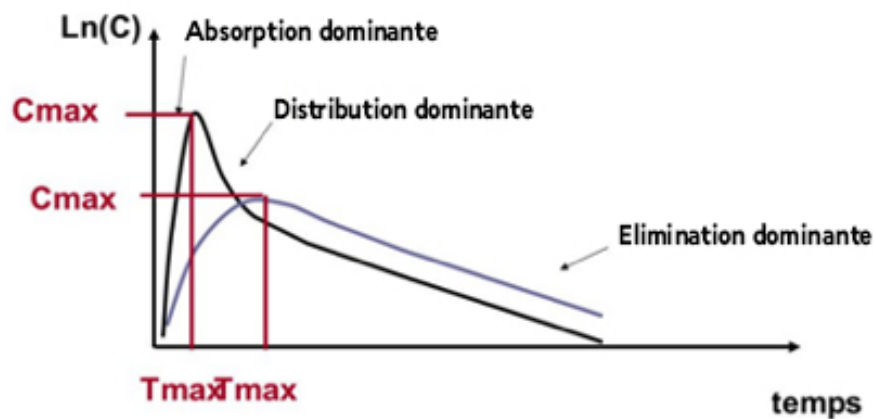
La pharmacodynamique quantifie l'effet pharmacologique d'une molécule sur l'organisme.

Figure 6.1 : Devenir du PA dans l'organisme



Pour chaque étape, on parle de phase dominante. En effet, au début de l'administration par voie orale on a une phase d'absorption dominante. Par la suite, c'est une phase de distribution dominante pour continuer sur une phase de métabolisation dominante et enfin, d'excrétion dominante. En réalité, la distribution, le métabolisme et l'excrétion ont lieu en même temps que l'absorption mais, certaines phases dominent à des moments donnés comme le montre la figure 6.2.

Figure 6.2 : Les différentes phases du PA dans l'organisme



Source : Image modifiée, devenir d'un médicament dans l'organisme – Alain Bousquet-Mélou

### 6.1.2 Absorption

Le choix de la voie d'administration d'un principe actif (PA) a une importance dans la rapidité et dans le champ d'action.

#### 6.1.2.1 Voie transcutanée

La voie transcutanée consiste en l'administration des médicaments sur la peau afin que le principe actif puisse agir localement ou de manière systémique. La peau est peu perméable car l'épiderme s'oppose à la pénétration de nombreuses substances. Cependant, il existe des médicaments adaptés à cette voie permettant une diffusion locale.

#### 6.1.2.2 Voie pulmonaire

La voie pulmonaire est la voie d'administration des médicaments par laquelle le principe actif est administré dans l'appareil respiratoire. Cette voie est très utilisée en anesthésie en raison de la grande surface de l'épithélium alvéolaire, de sa faible épaisseur et de l'importance du débit sanguin. Les médicaments peuvent être administrés sous forme de gaz ou d'aérosol, dont la taille conditionne la pénétration dans l'arbre pulmonaire. Des particules de diamètre supérieur à  $3\ \mu\text{m}$  sont arrêtées dans les voies aériennes supérieures.

#### 6.1.2.3 La voie intraveineuse

Le PA est introduit directement dans la circulation générale permettant une action rapide. Cependant, le gradient de concentration est alors très élevé, ce qui peut représenter un facteur de toxicité. Cette voie permet un contrôle optimal de la durée de l'effet, ainsi que de son intensité.

### 6.1.3 Distribution

Après leurs passages dans la circulation sanguine, les PA se distribuent dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du PA conditionnent son affinité pour les différents tissus mais influencent sa distribution.

#### 6.1.3.1 Facteurs influençant la distribution

Les débits sanguins régionaux interviennent pour les PA non ionisés et lipophiles qui diffusent rapidement et massivement à travers les parois capillaires et tissulaires. La distribution de telles substances est proportionnelle au débit sanguin de l'organe par unité de poids (135).

Durant l'étape plasmatique, le PA existe sous deux formes : une forme libre et une forme liée aux protéines :

- La forme libre est la seule qui peut diffuser et atteindre les sites d'actions
- La forme liée concerne de nombreux PA qui peuvent se lier à certaines protéines plasmatiques. Cette forme est biologiquement inactive et ne diffuse pas. Elle est en équilibre avec la forme libre. La liaison des PA aux protéines plasmatiques obéit à la loi d'action de masse.

Cette liaison aux protéines joue un rôle de réservoir et un rôle de régulateur. Une forte fixation peut retarder l'effet d'un PA, et à l'inverse, le prolonger (135). Il faut noter que tous les PA n'ont pas la même capacité de fixation aux protéines plasmatiques.

La liposolubilité joue un rôle important. Les PA les plus liposolubles sont plus facilement résorbés mais aussi plus fortement liés. Ils passent rapidement dans la circulation systémique, mais leurs effets sont atténués par la liaison protéique. Ainsi, on a un risque d'accumulation dans l'organisme avec un risque de retard d'effet et de surexposition au PA.

La distribution d'un PA varie d'une personne à l'autre. Par exemple, les personnes obèses sont susceptibles de stocker de plus grandes quantités de PA lipophiles que les personnes maigres. Les personnes âgées en général peuvent accumuler de grandes quantités de PA lipophiles car la graisse corporelle augmente avec l'âge (136).

#### 6.1.3.2 Notion de volume de distribution

Il est difficile d'évaluer quantitativement la distribution d'un principe actif dans chaque tissu de l'organisme humain. Ainsi, la pharmacocinétique fait appel à une notion plus globale : le volume apparent de distribution (Vd). Le Vd est le volume dans lequel se dissoudrait la quantité de médicament pour obtenir la concentration observée dans le plasma. Il doit être calculé lorsque l'équilibre entre les tissus et le plasma est atteint. Il est donné par la relation suivante :

$$V_d = A/C$$

A : quantité de principe actif ayant atteint la circulation générale

C : sa concentration plasmatique

Ainsi, plus la distribution tissulaire est importante alors, plus la concentration sanguine est basse et, plus le volume de distribution est grand. L'affinité tissulaire peut parfois être si importante que le volume apparent de distribution peut-être plusieurs fois supérieur au volume des liquides de l'organisme (135).

#### 6.1.3.3 La barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une barrière hautement sélective entre le cerveau et la circulation sanguine systémique. Bien que certains PA liposolubles pénètrent facilement dans le cerveau, les composés polaires ne le peuvent pas (137). Les substances endogènes et exogènes (dont les médicaments) doivent emprunter un mécanisme de transport transcellulaire pour entrer dans le cerveau (138).

On retrouve principalement :

- Les transporteurs d'efflux (P-gp) exportant les molécules de la cellule endothéliale vers le sang
- Les transporteurs d'influx OATP2, OATP3 et OAT3 qui participent à l'entrée des médicaments du sang vers le cerveau

Les principaux facteurs influençant la vitesse de pénétration d'un PA dans le LCR, comme dans les cellules d'autres tissus, comprennent (137):

- La liaison protéique,
- Le degré d'ionisation
- Le coefficient de partage lipidique

Le taux de pénétration dans le cerveau est faible pour les PA fortement liés aux protéines et pratiquement inexistant pour la forme ionisée d'acides et de bases faibles (137).

#### 6.1.3.4 La demi vie plasmatique

La demi-vie plasmatique est un paramètre pharmacocinétique qui indique le temps nécessaire pour atteindre 50% de la concentration à l'équilibre ou, diminuer celle-ci de 50% après une modification d'un débit d'administration donnée du médicament.

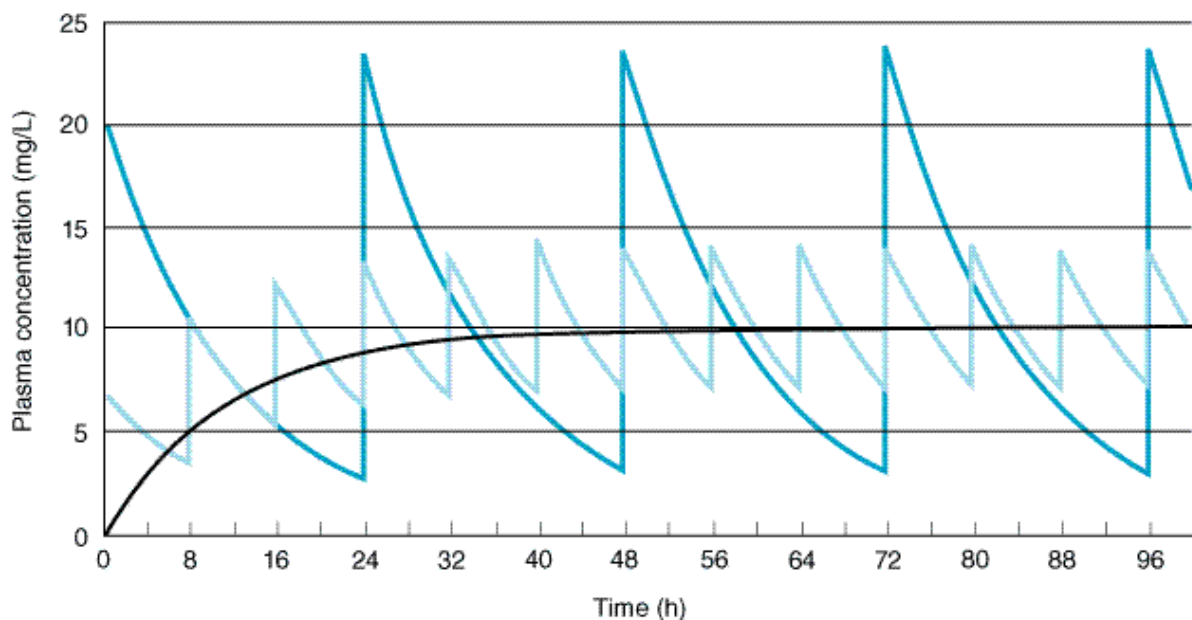
Les états pathologiques peuvent affecter les deux paramètres pharmacocinétiques liés à l'état physiologique que sont le volume de distribution et la clairance. Attention, la modification du  $T_{1/2}$  plasmatique ne reflète pas forcément la modification de l'élimination.

### 6.1.3.5 État d'équilibre

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'un principe actif se définit comme un état de stabilité des concentrations moyennes évoluant entre deux limites  $C_{max}$  et  $C_{min}$  si les apports du principe actif compensent les quantités éliminées. Théoriquement, cet état est atteint au bout de 5 demi-vies lorsque leur administration se fait toutes les demi-vies et pour une même dose (figure 6.3).

À l'état d'équilibre, la surface sous la courbe des concentrations sériques entre deux temps d'administration est égale à la surface sous la courbe des concentrations sériques extrapolée à l'infini pour une administration unique. Le rapport de ces deux valeurs donne le coefficient d'accumulation de la substance. Ce paramètre n'est valable que si la pharmacocinétique est linéaire en fonction des doses et, en fonction du temps.

Figure 6.3 : relation entre la fréquence d'administration et les concentrations minimales et maximales lorsque l'on vise à obtenir une concentration plasmatique à l'équilibre de  $10\mu\text{g/mL}$  par exemple



Source : Katzung neuvième édition, Pharmacologie fondamentale et clinique (139)

Courbe noire : concentration atteinte avec une perfusion intraveineuse continue de 28 mg/H de principe actif

Courbe bleu clair : doses administrées toutes les 8H avec une dose de 224 mg de principe actif

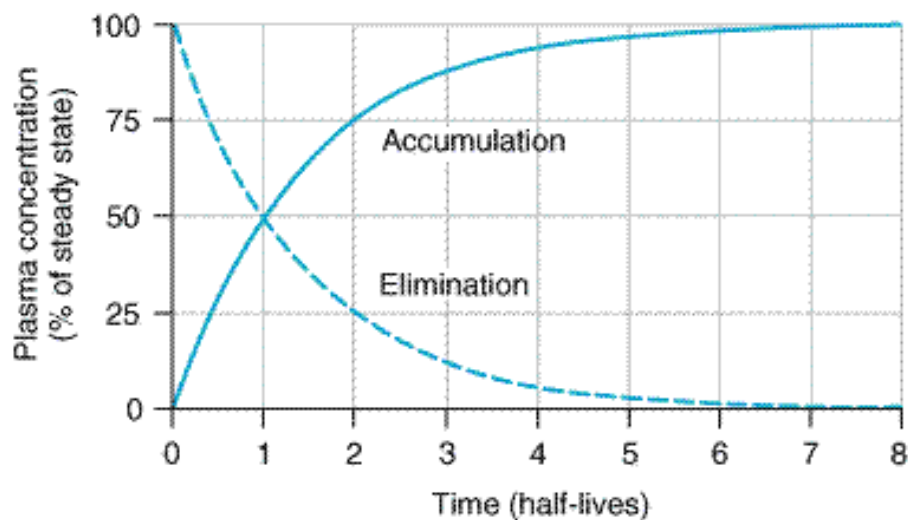
Courbe bleu foncé : doses administrée toutes les 24H avec une concentration de 772 mg de principe actif

### 6.1.3.6 Accumulation du principe actif

L'accumulation des principes actifs dans les tissus ou les compartiments de l'organisme peut prolonger leurs actions. Les tissus libèrent la substance accumulée quand la concentration plasmatique du principe actif diminue.

La figure 6.4 ci-dessous illustre le profil d'accumulation d'un PA lors d'une administration intraveineuse continue à débit constant et le profil d'élimination après arrêt d'une perfusion ayant permis d'atteindre l'équilibre.

Figure 6.4 : Évolution de l'accumulation et de l'élimination du PA en fonction du temps



Source : Katzung neuvième édition, Pharmacologie fondamentale et clinique (139)

Ligne pleine : concentrations plasmatiques témoignant de l'accumulation au cours d'une perfusion continue à débit constant  $T_{1/2} = 50\%$  ;  $2 T_{1/2} = 75\%$  ;  $3 T_{1/2} \geq 90\%$

Ligne pointillée : concentrations plasmatiques témoignant de l'élimination du PA après l'arrêt d'une perfusion continue à débit constant ayant permis d'atteindre l'état d'équilibre.

Par exemple, le thiopental est très liposoluble. Il pénètre rapidement dans le cerveau après une seule injection IV et a un effet anesthésique important et rapide. Par la suite, il est redistribué vers des tissus adipeux plus lentement perfusés. Ainsi, il est alors libéré lentement de ses sites de stockage à des taux plasmatiques ayant un faible effet anesthésique.

En cas d'administrations répétées, le PA s'accumule dans l'organisme jusqu'à l'arrêt des administrations (notamment dans les tissus graisseux). Si l'intervalle entre les administrations est inférieur à quatre demi-vies plasmatiques, on peut observer une accumulation du principe actif.

#### 6.1.3.7 Effets tardifs

Les modifications de l'intensité des effets du principe actif sont souvent retardées par rapport aux modifications des concentrations plasmatiques. Ce retard peut refléter le temps nécessaire au principe actif pour atteindre son site d'action à partir du plasma.

Le délai lié à la distribution est un phénomène pharmacocinétique allant de quelques minutes à un retard de plusieurs heures. Le retard lié à la distribution peut rendre compte de la latence des effets après administration intraveineuse rapide de principes actifs au niveau du SNC (exemple pour les agents d'inductions barbituriques) (139).

#### 6.1.3.8 Distribution chez l'insuffisant rénal

Les principes actifs acides dont les barbituriques, sont principalement liés à l'albumine plasmatique. Les patients insuffisants rénaux souffrent d'hypoalbuminémie due à une augmentation de l'albuminurie et à une malnutrition. De plus, l'urémie réduit l'affinité de l'albumine pour les principes actifs acides. La fraction libre du PA dans le compartiment sanguin est augmentée. Une quantité plus importante de produit est disponible pour atteindre le site d'action ou, pour diffuser dans des compartiments plus profonds de l'organisme (3).

Les concentrations des principes actifs alcalins, dont fait partie la morphine, ne semblent pas être modifiées chez les patients souffrant d'IRC (138).

Au cours d'une dialyse, les principes actifs dont le volume de distribution est faible sont plus disponibles pour diffuser à travers les membranes de dialyse. A l'inverse, ceux dont le volume de distribution est important quittent le compartiment sanguin et, une faible proportion est disponible pour diffuser dans le dialysât (141).

#### 6.1.3.9 Distribution chez l'insuffisant hépatique

On observe une diminution de la synthèse protéique ainsi, il y a une diminution de la fraction liée aux protéines. Le volume de distribution est généralement augmenté ainsi, les principes actifs hydrophiles sont particulièrement concernés par ce phénomène (142,143).



#### 6.1.4 Métabolisme

La transformation des principes actifs dans l'organisme n'est pas obligatoire. Les principes actifs hydrophiles sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Cependant, la majorité des principes actifs subissent des transformations qui les rendent inactifs. Dans certains cas, la biotransformation aboutit à la forme active du principe actif. Dans d'autres cas, le métabolisme aboutit à une formation de dérivés toxiques.

Quantitativement, le foie est l'organe le plus important. Les principes actifs y sont métabolisés par les enzymes des microsomes. Les reins, la peau, les muscles, les poumons et la circulation systémique participent également aux réactions de transformations (135).

Il existe 2 grandes phases de biotransformation :

- Réaction de phase I (Fonctionnalisation) : comprenant l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse
- Réaction de phase II (Conjugaison) : la conjugaison peut se faire par glucuronoconjugaison ou acétylation, ou sulfoconjugaison

##### 6.1.4.1 Chez le patient insuffisant rénal

La biotransformation des principes actifs est altérée chez les IR. Une diminution de l'activité des enzymes du métabolisme est diminuée (144).

Il a été montré une diminution de l'expression et de l'activité des cytochromes hépatiques prédominants : CYP3A2 et 2C11 (138).

##### 6.1.4.2 Chez le patient insuffisant hépatique

Il a été observé une diminution du nombre d'hépatocytes fonctionnels qui est à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques maximales et de la concentration à l'équilibre. Ainsi, l'atteinte des différentes formes de biotransformation n'est pas uniforme (145). Les biotransformations de phase II, comme la glucuronoconjugaison, sont atteintes plus tardivement que les biotransformations de phase I.

## 6.1.5 Excrétion

### 6.1.5.1 Clairance

L'élimination du médicament englobe toutes les réactions métaboliques conduisant à la formation de métabolites actifs ou inactifs et les phénomènes d'excrétions conduisant à la disparition définitive de la molécule. L'élimination est quantifiée par le concept de la clairance.

La clairance (CL) permet d'évaluer l'élimination d'un PA. Elle correspond au volume de sang épuré d'une substance par unité de temps :

$$CL = (dA/dt)/C$$

$dA/dt$  : vitesse d'élimination

C : concentration plasmatique

Il existe une clairance d'élimination caractéristique de chaque organe, lié à une vitesse d'élimination qui dépend des capacités d'extraction de l'organe en question. Elle est appelée clairance d'organe ou clairance partielle. La clairance totale est la somme des clairances partielles (ensemble des tissus et organes impliqués dans l'élimination)(135).

La clairance rénale est la somme de tous les mécanismes rénaux successifs :

- La filtration glomérulaire
- La sécrétion tubulaire
- La réabsorption tubulaire

La clairance hépatique dépend du débit sanguin hépatique, de sa fraction libre plasmatique et, de la clairance intrinsèque du médicament.

Une clairance plasmatique anormale est attendue lorsqu'il existe une atteinte importante de la fonction rénale ou hépatique.

Lors d'une insuffisance hépatique, les capacités d'éliminations biliaires, surtout en cas de cholestase, sont à l'origine d'une augmentation de la demi-vie d'élimination des médicaments administrés à élimination hépatobiliaire. Ainsi, la clairance des benzodiazépines est altérée (146).

### 6.1.5.2 La demi-vie d'élimination

La demi-vie d'élimination ( $T_{1/2}$ ) correspond au temps nécessaire pour diminuer de moitié la quantité de PA présent dans l'organisme pendant la phase d'élimination. Dans le cas le plus simple, l'organisme peut être considéré comme un compartiment d'une taille égale au volume de distribution (Vd). Ainsi, le temps de séjour du PA dans l'organisme dépendra à la fois du volume de distribution et de la clairance.

$$T_{1/2} = \ln(2) \times Vd / CL$$

### 6.1.5.3 Dialyse

Les PA hydrosolubles sont plus éliminés par dialyse que les PA liposolubles. En effet, les PA fortement liés aux protéines sont peu épurés. La concentration sanguine des PA dont la fixation protéique est supérieure à 80 % est peu affectée par la mise en route d'une épuration extrarénale continue (EERC).

Si un PA est fortement éliminé par la dialyse, il est habituel de donner une dose supplémentaire après chaque séance de dialyse. Les membranes synthétiques de hautes perméabilités permettent d'épurer ou de soustraire des molécules de plus grandes tailles car la taille des pores des membranes est plus importante qu'avec des membranes cellulosiques.

## 6.1.6 Les modèles pharmacocinétiques

### 6.1.6.1 L'approche de la population

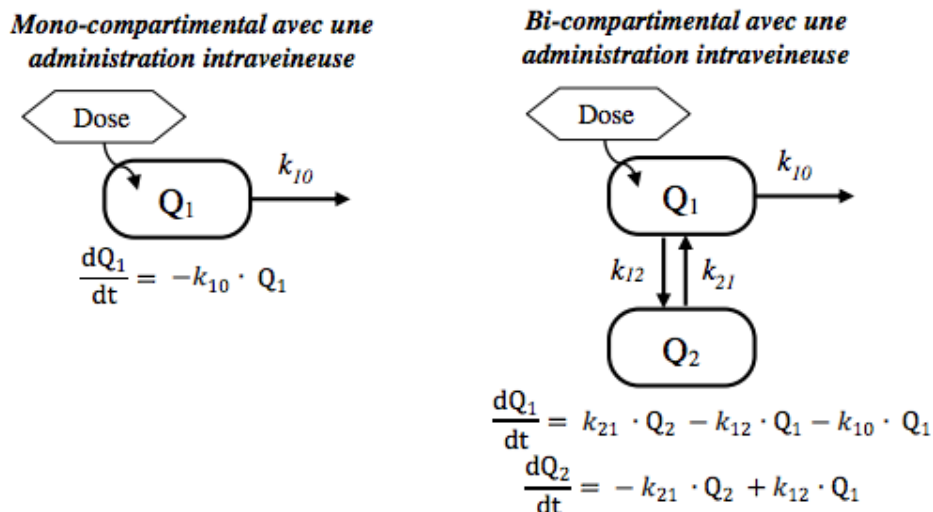
Il implique l'utilisation d'un ensemble d'individus. Chaque individu contribue avec un certain nombre de paramètres à établir les profils pharmacocinétiques (PK) et/ou pharmacodynamiques (PD) du médicament testé. L'unité d'analyse est donc une « population » (147).

L'objectif de cette approche est de pouvoir estimer à la fois les valeurs moyennes des paramètres PK et PD et leurs intervalles de variation dans la population étudiée. Elle permet aussi d'identifier et de mesurer l'influence des facteurs physiologiques ou pathologiques susceptibles de modifier ces paramètres (147).

### 6.1.6.2 Modèles structuraux

Le modèle structural est constitué d'un ensemble d'équations différentielles mathématiques permettant de décrire le phénomène observé (Figure 6.5). Il est réalisé à travers des modèles structuraux en pharmacocinétique (ayant une approche compartimentale) et des modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (reliant les mesures des concentrations et l'effet du médicament au cours du temps) (147). Il existe des modèles avec de nombreux compartiments mais ils sont rares et peu utilisés.

Figure 6.5 : Exemples de modèles compartimentaux avec les équations différentielles



Source : Modélisation pharmacocinétique - Nouredine Hamitouche

$Q_1$  : quantité de médicament dans le compartiment central

$Q_2$  : quantité de médicament dans le compartiment périphérique

$k_{12}$  et  $k_{21}$  : constantes de transferts entre les deux compartiments 1 et 2, respectivement, dans le sens 1 vers 2 et de 2 vers 1

$k_{10}$  : constante d'élimination du compartiment 1 vers l'extérieur

### 6.1.6.3 L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC)

L'AIVOC est un mode d'administration rationnel des anesthésiques intraveineux par lequel l'anesthésiste choisit la concentration cible (compartiment central, sang) pour son patient.

Le dispositif de perfusion permet d'atteindre la concentration cible et de la maintenir grâce à un logiciel calculant la dose et le débit de perfusion (bolus, entretien) par le biais d'un modèle pharmacocinétique spécifique de l'anesthésique (148).

Les dispositifs médicaux dédiés à l'AIVOC permettent de moduler de façon indépendante la sédation, l'analgésie et la myorelaxation. La pharmacocinétique des médicaments utilisés en anesthésiologie est tri compartimentale :

- Un compartiment central (assimilé secteur hydrique)
- Deux compartiments périphériques
  - o Forte perfusion (SNC...)
  - o Faible perfusion (Tissus adipeux...)

Ces modèles sont décrits par des paramètres pharmacocinétiques (Figure 6.5) :

- Volume des compartiments (V)
- Constante de transfert intercompartimental (k)

Les paramètres pharmacocinétiques estimés pour la population étudiée peuvent être associés à des co-variables telles que l'âge, le poids, la masse grasseuse. Ces modèles permettent donc de prédire les concentrations plasmatiques ( $C_p$ ) en fonction de la dose administrée et du temps (148).

Cependant, cela ne correspond pas à l'effet recherché d'un agent anesthésique où le site d'action dans le SNC. Le transfert de l'anesthésique du sang vers son site d'action n'est pas instantané. L'estimation du délai d'action de l'anesthésique par la mesure d'un paramètre pharmacodynamique permet d'estimer cette constante de transfert ( $Ke_0$ ) reliant la  $C_p$  à la concentration au site d'action ( $C_e$ ). L'AIVOC permet donc de cibler directement la profondeur de l'anesthésie souhaitée.

Les limites de cette approche sont liées à la grande variabilité inter et intra individuelle des modèles PK/PD sur lesquelles elle se base ainsi que les populations pour lesquelles il est difficile d'employer des prédictions (hors situations pathologiques extrêmes : obésités morbides, insuffisances cardiaques, hépatiques et rénales) (148).

Ce système permet ainsi d'ajuster la dose à la différence entre les concentrations prédites et cibles. Il est utilisable avec des médicaments qui ne s'accumulent pas et qui ont une demi-vie courte.

#### 6.1.6.4 L'anesthésie inhalée à objectif de concentration (AINOC)

Elle réside dans le choix de la fraction télé expiratoire ( $F_{et}$ ) d'anesthésique halogéné cible. Le dispositif médical permet de calculer la fraction délivrée et le débit de gaz frais par un logiciel contenant les données pharmacocinétiques de l'halogéné à administrer. L'ajustement de la fraction délivrée et du débit de gaz frais se fait en fonction de la différence entre la  $F_{et}$  cible et la  $F_{et}$  mesurée.

En ayant un paramètre aussi fiable que le  $F_{et}$  mesurée, cela signifie de que l'AINOC est la première administration d'agent anesthésique en boucle fermée. La  $F_{et}$  a été choisie pour cible car elle est mesurable et reflète la fraction alvéolaire ( $F_A$ ). L'AINOC à cible télé expiratoire est conceptuellement identique à l'AIVOC. Cependant, l'AIVOC adapte la dose à administrer à une concentration prédite alors que l'AINOC à une concentration mesurée (148).

Ce système ajuste la dose à la différence entre les concentrations mesurées et la cible. Il est utilisable uniquement avec les halogénés.

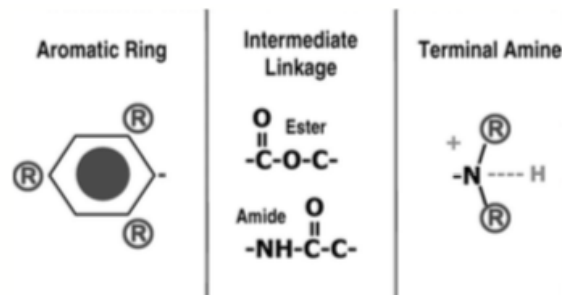
L'évolution et la compréhension de la pharmacocinétique ainsi que de la pharmacodynamique permettent une meilleure gestion des médicaments à administrer aux patients permettant de limiter les effets indésirables. De nombreuses classes pharmacologiques sont disponibles pour la réalisation des anesthésies comme les anesthésiques locaux.

## 6.2 Les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux possèdent une structure chimique proche (Figure 6.6) :

- Un groupement aromatique
- Une chaîne carbonée intermédiaire déterminant la fonction esters ou amides de taille  $< 0,9 \text{ nm}$  ( $=9 \text{ \AA}$ )(149)
- Un groupement hydrophile

Figure 6.6 : Représentation de la structure des anesthésiques locaux



Source : Essentials of Local Anesthetic Pharmacology Daniel E. Becker, DDS,\* and Kenneth L. Reed, DMD

Le groupement aromatique de la molécule conditionne ses propriétés lipophiles, et le groupement amine son caractère hydrophile. Ce dernier est commun aux deux classes d'anesthésiques locaux.

Les propriétés chimiques les plus caractéristiques des amines sont dues à la présence d'un doublet électronique libre sur l'azote. Ce doublet libre confère à la molécule un caractère nucléophile et alcalin, une affinité particulière pour les sites ou les réactifs déficitaires en électrons, et en particulier pour les protons  $\text{H}^+$ . Ces sels ionisés sont hydrosolubles. En solution, l'anesthésique local existe sous deux formes : protonée et non protonée.

La proportion entre ces deux formes dépend de la constante de dissociation de l'acide conjugué et de la concentration locale en ions hydrogènes (donc du pH local). Plus le  $\text{pK}_a$  est élevé, plus on trouve de forme non ionisée au pH physiologique. De l'état d'ionisation dépend l'hydro solubilité et l'activité de l'anesthésique local. La forme de base, liposoluble diffuse facilement à travers les membranes axonales et périneuronales (150)(135).

On pense que c'est la forme cationique qui est la plus active au niveau du récepteur comme le montre la figure 6.7. Mais, la forme non ionisée est très importante pour pénétrer rapidement à travers les membranes biologiques : le récepteur des anesthésiques locaux n'est pas facilement accessible à partir du côté externe des membranes cellulaires.

La chaîne intermédiaire joue un rôle capital :

- Son allongement et sa ramification déterminent la puissance anesthésique, la liposolubilité et la toxicité
- La présence d'un groupement ester ou amide intervient dans le métabolisme de ces substances.

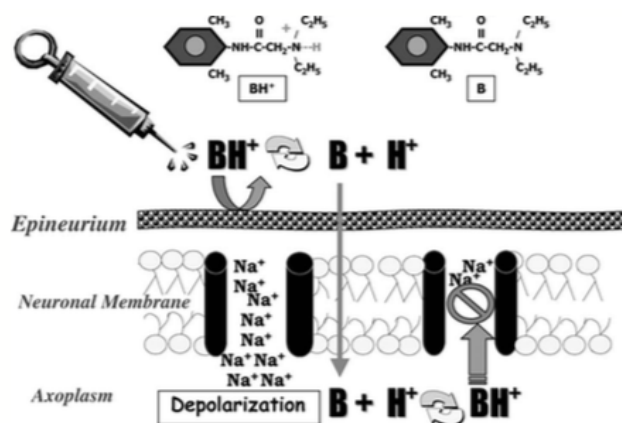
Le seul anesthésique local possédant un groupement ester est facilement et rapidement hydrolysé dans le plasma par des cholinestérases. Il est dérivé de l'acide para-aminobenzoïque et, est métabolisé par les cholinestérases plasmatiques. Le produit issu du métabolisme est l'acide para-aminobenzoïque. Les anesthésiques locaux à liaisons amides sont catabolisés par des microsomes hépatiques. Ainsi, ils se distribuent dans l'organisme et se stockent dans le tissu graisseux.

Tous les anesthésiques locaux sont métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 en métabolites plus hydrosolubles et excrétés dans l'urine (139).

La puissance des anesthésiques locaux est souvent corrélée à leurs liposolubilités, exprimée par le coefficient de partage huile/eau. La valeur de ce coefficient varie en fonction des solvants organiques de la phase huileuse (135).

Ils ont un mécanisme d'action commun en bloquant les canaux sodiques situés sur la surface interne des membranes des cellules nerveuses (Figure 6.7). En conséquence, la membrane du neurone postsynaptique ne se dépolarise pas et ne parvient pas à transmettre un potentiel d'action. Ils bloquent de façon réversible la conduction nerveuse (151).

Figure 6.7 : Représentation de l'effet pharmacologique des anesthésiques locaux



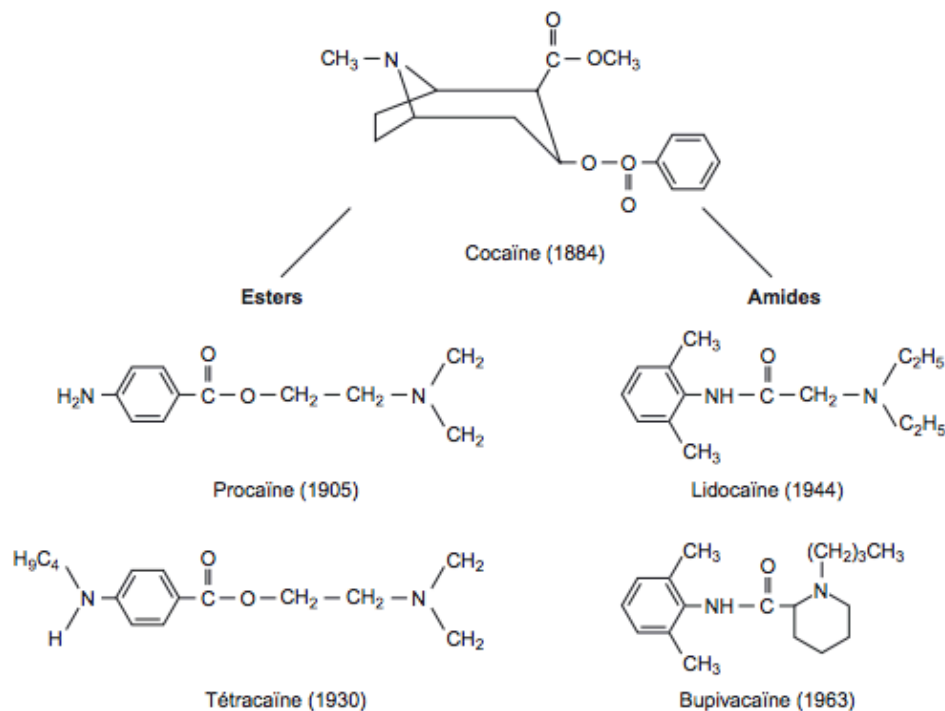
Source : Essentials of Local Anesthetic Pharmacology Daniel E. Becker, DDS, and Kenneth L. Reed, DMD

Sur ce schéma, on voit l'effet pharmacologique d'un anesthésique local. Il existe en équilibre sous forme de sel quaternaire ( $BH^+$ ) et de base tertiaire ( $B$ ).

La proportion de chacun est déterminée par le pKa de l'anesthésique et le pH du tissu. L'espèce liposoluble ( $B$ ) traverse facilement la membrane neuronale. Une fois que la molécule a atteint l'axone du neurone, l'amine acquiert un ion hydrogène. Ainsi, on obtient la forme quaternaire ionisée ( $BH^+$ ). Elle est responsable du blocage du canal sodique.



Figure 6.8 : Représentation des anesthésiques locaux dérivés de la cocaïne



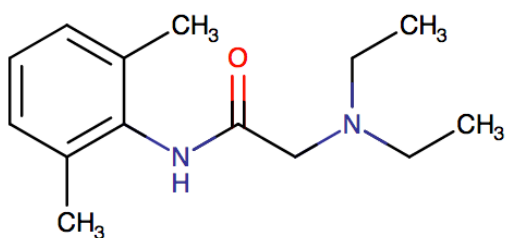
Source : Pharmacologie des anesthésiques locaux - H. Beloeil, J.-X. Mazoit

Les AL sont classés par famille (152) :

Familles	Molécule	Délai d'action	Durée d'action	Puissance
Amides	Lidocaïne	Court	1H30 – 2H	1
	Bupivacaïne	Intermédiaire	3H – 3H30	4
	Ropivacaïne	Intermédiaire	2H30 – 3H	3,3

Ils diffèrent par leur puissance, leur délai d'action et, la durée d'action. La puissance et la durée d'action d'un anesthésique local (AL) dépendent de sa solubilité dans les lipides qui favorise la diffusion au travers des membranes cellulaires et de son poids moléculaire. Le délai d'action est la durée nécessaire entre l'administration et l'effet pharmacologique de la molécule. La durée d'action est le temps d'action propre à chaque molécule (151,153).

### 6.2.1 Lidocaïne



Source : drugbank

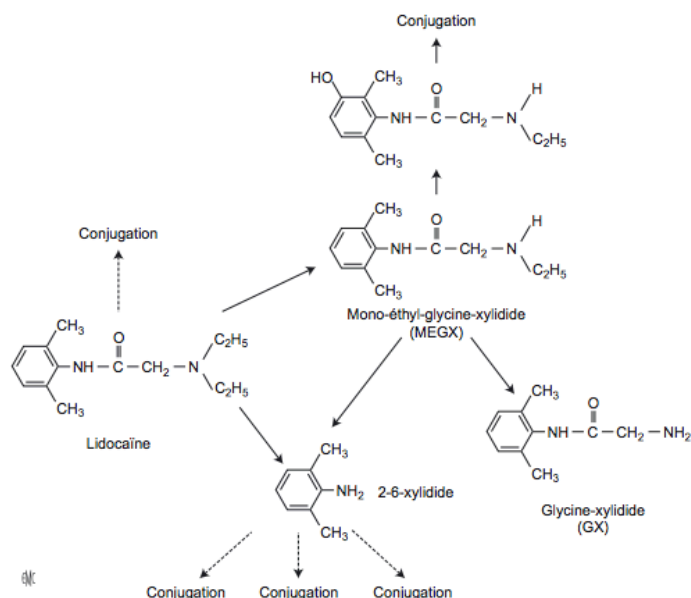
Elle appartient à la famille des amides. Elle est commercialisée dans la spécialité Xylocaïne®.

D'un point de vue pharmacocinétique, la lidocaïne n'a pas d'absorption par voie cutanée. Elle est métabolisée principalement par le foie avec les CYP450 1A2 et 3A4 comme le montre la figure 6.9. Les deux principaux métabolites sont :

- Le MEGX (mono-éthyl-glycine-xylylde), métabolite principal actif et potentiellement toxique (153)
- Le GX (glycine-xylylde), métabolite accessoire (153)

La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par le rein (154). Il est trouvé 75 % 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline dans les urines.

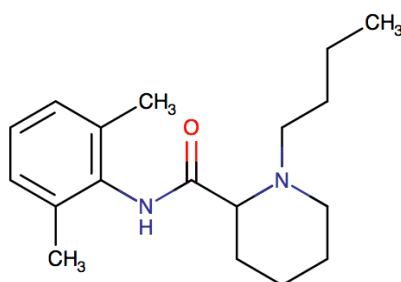
Figure 6.9 : Métabolisme de la lidocaïne



Source : Pharmacologie des anesthésiques locaux - H. Beloeil, J.-X. Mazoit

Elle est souvent commercialisée en association avec la prilocaïne dans les spécialités Emla® ou Anesderm®. On l'utilise pour des actes chirurgicaux superficiels ou des vaccinations.

### 6.2.2 Bupivacaïne



Source : drugbank

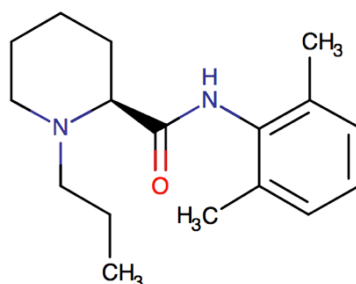
La bupivacaïne appartient à la famille des amides. Elle est considérée comme l'anesthésique local le plus puissant.

D'un point de vue pharmacocinétique, l'absorption de la bupivacaïne n'a pas lieu par voie cutanée. Elle est exclusivement métabolisée au niveau hépatique par l'isoenzyme 1A2 et 3A4 du CYP450. Les métabolites obtenus sont la pipécolyl-xylidine et l'acide pipécolique (155). La demi-vie d'élimination est de 2h30 à 3h30.

D'un point de vue pharmacodynamique, l'activité anesthésique est caractérisée par un long délai d'action et une action de longue durée.

Elle était utilisée lors des anesthésies locales. Elle a été remplacé par la ropivacaïne qui présente moins d'effets indésirables (156).

### 6.2.3 Ropivacaïne



Source : drugbank

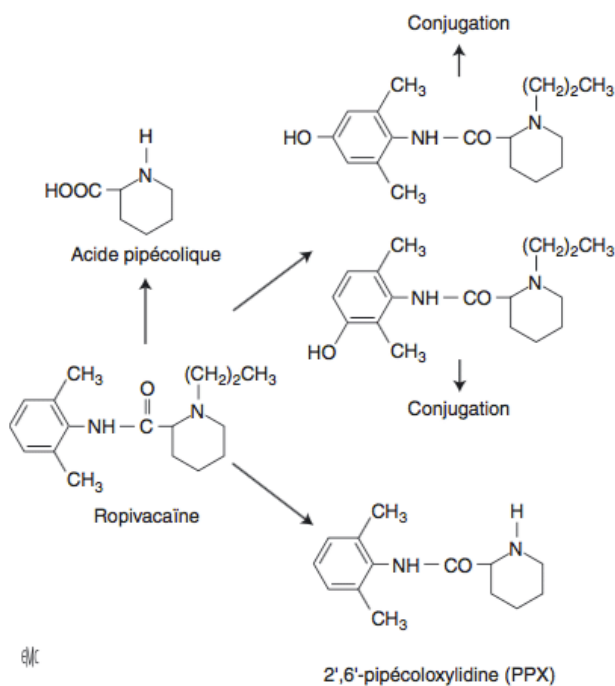
La ropivacaïne appartient à la famille des amides. Elle est commercialisée actuellement sous le nom de Naropeine® (157). Elle présente un centre chiral et est développée sous forme d'énantiomères. Elle est hautement liposoluble.

D'un point de vue pharmacocinétique, la ropivacaïne n'a pas d'absorption par voie cutanée. Sa clairance rénale est de 1 mL/min. Son volume de distribution est de 47 litres et sa demi-vie terminale de 1,8 heures après une administration intraveineuse.

La ropivacaïne subit une hydroxylation aromatique pour donner les dérivés (Figure 6.10) (158) :

- 2-hydroxyropivacaïne (*via* le CYP450 1A2)
- 3-hydroxyropivacaïne (*via* le CYP450 1A2)
- 2',6'-pipécoloxylidine (PPX) (*via* le CYP450 3A4)

Figure 6.10 : Métabolisation de la Ropivacaïne



Source : Pharmacologie des anesthésiques locaux H. Beloeil, J.-X. Mazoit {Citation}

Tous ses métabolites ont un effet anesthésique local faible et de courte durée. Ils sont excrétés de manière urinaire.

Chez les patients âgés, la clairance plasmatique de la ropivacaïne est réduite. De plus, la demi-vie d'élimination est augmentée.

D'un point de vue pharmacodynamique, elle est caractérisée par sa longue durée d'action. Son délai ainsi que sa durée d'action sont dépendants du site d'administration et de la dose mais ne sont pas influencés par la présence d'un vasoconstricteur (159).

Elle n'a pas d'indication en usage cutané.

#### 6.2.4 Effets indésirables

Les AL possèdent peu d'effets indésirables mais ils peuvent provoquer des rougeurs avec sensation de brûlure.

## 6.3 Anesthésiques locorégionaux

### 6.3.1 Anesthésiques locaux

#### 6.3.1.1 Lidocaïne

D'un point de vue pharmacocinétique, la lidocaïne est facilement absorbée à partir des sites d'injections. Après une dose intraveineuse, les concentrations plasmatiques baissent rapidement. La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures (160). La cinétique de la lidocaïne se caractérise par une phase de distribution initiale très rapide (4 minutes environ) et d'une phase de distribution plus lente (131 minutes environ).

Son utilisation seule en intraveineuse a lieu pour des techniques de bloc nerveux.

Elle est souvent associée avec de l'adrénaline. L'adrénaline diminue la résorption générale de la lidocaïne à partir du site d'injection en diminuant le flux sanguin régional dans cette zone. De ce fait, l'adrénaline agit aussi comme agent hémostatique et prolonge l'effet d'action de la lidocaïne. En outre, l'adrénaline permet de donner un pH acide afin d'améliorer la stabilité du produit. Elle est indiquée pour des infiltrations (161).

Elle est utilisée dans ce cas pour des chirurgies buccales ou obstétricales (162).

#### 6.3.1.2 Bupivacaïne

D'un point de vue pharmacocinétique, l'absorption et la diffusion de la bupivacaïne dépendent de très nombreux paramètres : localisation de l'injection, profil du patient, et concentration de la bupivacaïne. Sa demi-vie de distribution est de 30 minutes et son volume de distribution est de 72 litres (155).

D'un point de vue pharmacodynamique, lors d'une anesthésie péridurale lombaire, l'effet anesthésiant est observé en 5 minutes. Lors de blocs périphériques, le délai d'effet anesthésiant est de 15-20 minutes avec une durée de l'effet très variable (163).

#### 6.3.1.3 Ropivacaïne

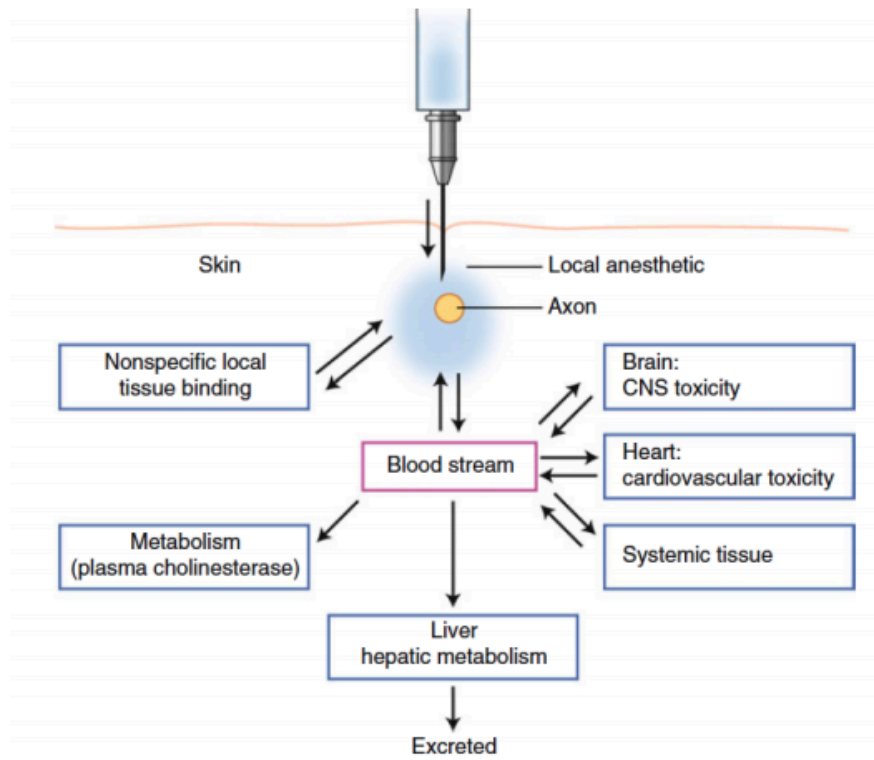
D'un point de vue pharmacocinétique, elle présente une absorption complète et biphasique. Les demi-vies respectives sont d'environ 14 minutes et 4H.

Elle est indiquée pour des rachianesthésies, des anesthésies péridurales et obstétricales et, certains blocs périphériques.

#### 6.3.1.4 Effets indésirables

L'injection accidentelle intravasculaire des AL conduit à une augmentation brutale de la concentration plasmatique et provoque des effets indésirables (Figure 6.11).

Figure 6.11 : Effets indésirables des anesthésiques locaux lors d'une extravasation



Source : Disposition des sites pour les anesthésiques locaux à la suite de blocs nerveux périphériques. Une approche pratique de l'anesthésie régionale, 4e éd. Mulroy Michael F; Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins 2009, p12

En cas de surdosage à la lidocaïne, une atteinte du système nerveux central provoque des convulsions ou des aphasies réversibles (164). Des symptômes de logorrhées et d'aphasies peuvent précéder la crise.

Les AL sont des inotropes négatifs qui peuvent provoquer des hypotensions artérielles (165). La survenue d'arythmies après l'injection directe de bupivacaïne dans le SNC montre qu'il existe une relation entre les toxicités cardiaque et neurologiques (166). Les effets indésirables cardiaques sont moindres avec la lidocaïne qu'avec la bupivacaïne.

Une prise en charge immédiate assure une guérison rapide et sans séquelle (167). En cas d'un arrêt cardio-respiratoire l'administration d'une Émulsion Lipidique Intraveineuse (ELI, Intralipide®) est obligatoire (168,169).

Le mode d'action n'est pas totalement élucidé. Il existe deux hypothèses :

- Création d'un compartiment lipidique dans la circulation sanguine qui agirait comme piège lipidique. Ainsi, les molécules lipophiles n'exercent plus leurs effets toxiques.

- La théorie métabolique suppose le mécanisme d'action précédant avec l'ajout d'action des lipides pour diminuer l'effet cardiotoxique tout en apportant aux cellules myocardiques une source d'énergie supplémentaire (170,171)

En absence de traitement, l'évolution peut aboutir à un coma puis à une dépression cardiorespiratoire.



## 6.4 Anesthésiques généraux

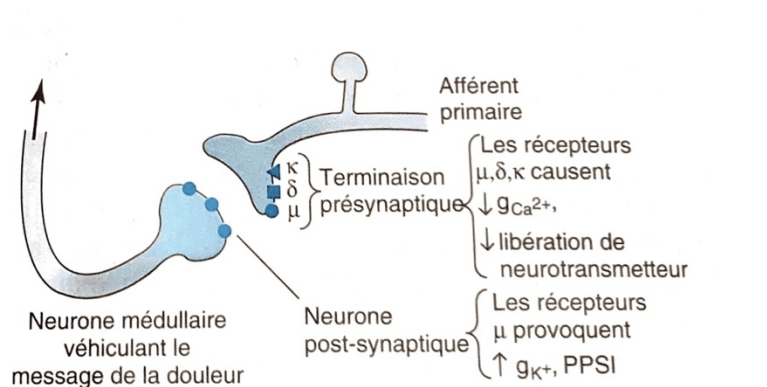
### 6.4.1 Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes

Les médicaments opioïdes incluent les agonistes complets, les agonistes partiels et les antagonistes.

Les alcaloïdes opiacés comme la morphine sont analgésiques. Ils diffusent dans des régions cérébrales. Le terme utilisé pour ces substances endogènes est celui de peptides opioïdes endogènes. Ces peptides endogènes se fixent sur des récepteurs opioïdes :  $\mu$  (MOR),  $\kappa$  (KOR) et  $\delta$  (DOR). Les alcaloïdes de l'opium se lient majoritairement au récepteur  $\mu$  (172).

Les récepteurs opioïdes sont tous couplés aux protéines  $G_i$ . Cette liaison provoque une diminution d'AMPc et, une diminution d'ions calciques par la fermeture des canaux calciques. De plus, les opioïdes provoquent une hyperpolarisation de la membrane plasmatique en ouvrant les canaux potassiques en post synaptique. Ainsi, il y a une inhibition de l'activité nerveuse (173) (Figure 6.12).

Figure 6.12 : Sites médullaires d'action des opioïdes



Source : Katzung neuvième édition, Pharmacologie fondamentale et clinique (139)

PPSI : Potentiel Post Synaptique Inhibiteur

Sur cette illustration est présenté un neurone pré synaptique comportant les différents récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ ). Les récepteurs activés en pré synaptiques entraînent une diminution de libération de calcium et de neurotransmetteurs excitateurs. En post synaptique, la conséquence est une augmentation de la sortie du potassium avec la création d'un PPSI donc il n'y a plus de message douloureux.

Au niveau pharmacocinétique, les opioïdes après administration quittent rapidement le compartiment sanguin et se localisent avec de fortes concentrations dans les tissus fortement vascularisés tel le cerveau, les poumons, le foie, les reins et la rate.

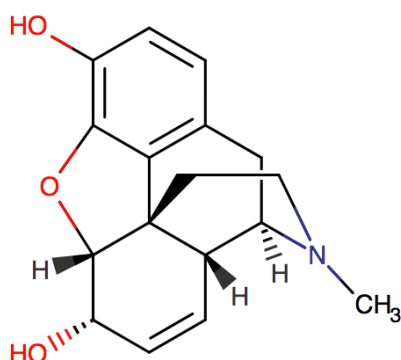
Ils sont majoritairement transformés en métabolites polaires. Le métabolisme oxydatif hépatique est la principale voie de dégradation des opioïdes du groupe de la phénylpipéridine. Ils sont excrétés par les reins (139).

Chaque morphinique a une durée d'action propre. Dans tous les cas, il y a la présence d'une analgésie dose-dépendante sans plateau. Les effets indésirables sont très semblables d'une molécule à une autre.

Tableau 6.1 : Tableau des différents morphiniques avec leur délai d'action et durée d'action (174).

	<b>Morphine</b>	<b>Fentanyl</b>	<b>Sufentanil</b>	<b>Alfentanil</b>	<b>Rémifentanil</b>
<b>Groupe</b>		Phénylpipéridine			
<b>Type</b>	Agoniste	Agonistes forts			
<b>Equianalgésie</b>	1	50	500	5	50
<b>Délais d'action (IV)</b>	15 minutes	30 secondes	30 secondes	30 secondes	30 secondes
<b>Durée d'action (IV)</b>	4 heures	20-30 minutes	40 minutes	10-20 minutes	A l'arrêt de l'injection

#### 6.4.1.1 Morphine



Source : drugbank

La morphine est considérée comme l'antidouleur de référence. Plusieurs formes galéniques existent mais la forme injectable est utilisée dans les USI.

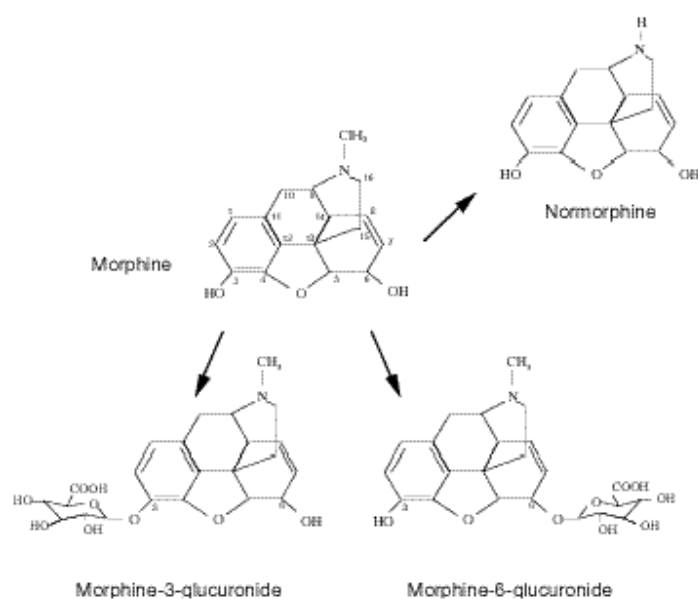
D'un point de vue pharmacocinétique, après résorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30 % (175). Elle contient des groupements hydroxyles et est conjuguée en dérivé morphine-3-glycuronjugué (M3G) possédant des propriétés neuro-excitatrices. Elle est métabolisée aussi en morphine-6-glycuronjugué (M6G), un métabolite actif qui a une puissance analgésique aussi grande que la morphine (176) (Figure 6.13).

La codéine possède une efficacité mineure comparée à la morphine. La codéine est en partie elle-même transformée en morphine. La demi-vie plasmatique de la morphine est variable (2 à 6 heures). Les métabolites sont principalement éliminés par voie urinaire (177,178).

Chez l'insuffisant rénal, le traitement doit être commencé à une posologie réduite en adaptant par la suite, comme chez tous les patients, les doses ou la fréquence d'administration en fonction de l'état clinique.

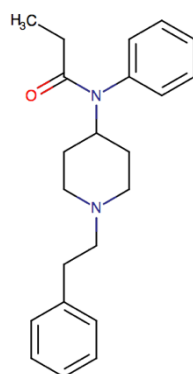
La morphine est indiquée pour les douleurs aiguës car elle a un délai d'action rapide. Son utilisation en chronique est possible mais déconseillée à cause de son accoutumance et de sa dépendance. Les doses maximales sont déterminées via une titration morphinique dépendante du patient (178).

Figure 6.13 : Métabolisme de la morphine



Source : Prise en charge de la douleur post-opératoire chez le malade porteur d'une insuffisance hépatique ou d'une insuffisance rénale, J.X. Mazoit (153)

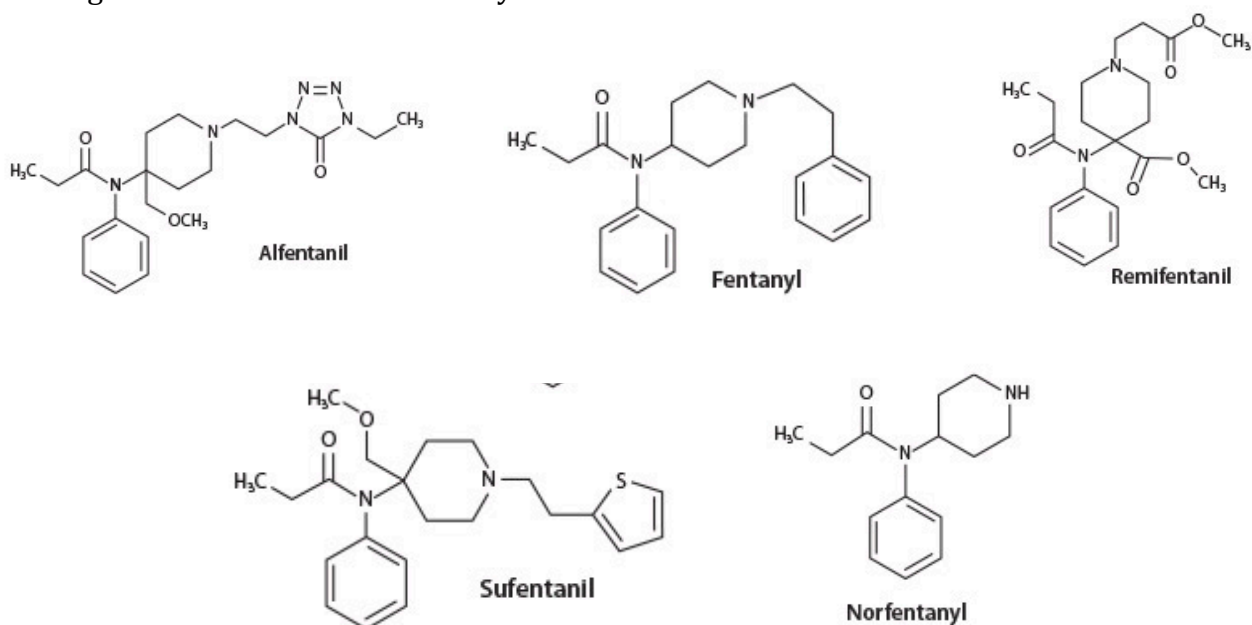
### 6.4.1.2 Fentanyl



Source : drugbank

Le fentanyl a une activité 50 fois plus puissante que la morphine. On le retrouve dans les spécialités Effentora®, Actiq®, Durogesic®, Matrifen® sous différentes formes galéniques mais c'est en injectable qu'il est utilisé en USI (179). L'industrie pharmaceutique a développé de nombreux analogues comme le sufentanil, l'alfentanil ou le rémifentanyl (Figure 6.14).

Figure 6.14 : Molécule de fentanyl et ses dérivés



Source : Analyse LC-MS/MS du fentanyl et de ses analogues dans l'urine humaine, Shun-Hsin Liang et Frances Carroll

D'un point de vue pharmacocinétique, après administration par voie intraveineuse, les concentrations en fentanyl diminuent rapidement. Les demi-vies séquentielles de distribution sont d'environ 1 minute et 18 minutes. La demi-vie d'élimination terminale d'environ 8 heures. Son volume de distribution dans le compartiment central ( $V_c$ ) est de 13 L et son volume de distribution total à l'équilibre ( $V_{dss}$ ) est de 5,5 L/kg (180).

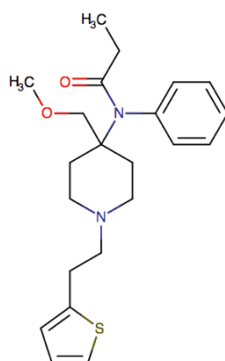
Des augmentations des concentrations plasmatiques sont observées plusieurs heures après l'administration initiale probablement dues à une redistribution. En effet, il est stocké de façon importante dans le compartiment tissulaire profond (180).

Sa métabolisation est réalisée par le cytochrome P450 3A4 en norfentanyl au niveau hépatique. Sa clairance totale est élevée : environ 10 ml/min/kg. Les métabolites n'ont pas montré d'effet pharmacologique et sont principalement excrétés par voie urinaire (environ 80% en 24H) (181).

D'un point de vue pharmacodynamique, il a une action rapide et forte. Il exerce un effet agoniste sur le récepteur  $\mu$ .

Il est indiqué pour l'analgésie à court terme pendant l'induction, l'entretien et la récupération après une anesthésie générale en USI.

### 6.4.1.3 Sufentanil



Source : drugbank

Le sufentanil ou Sufenta® ou Zalvisco® est dérivé du fentanyl et possède une activité 500 fois plus importante que la morphine (182).

D'un point de vue pharmacocinétique, c'est un agoniste des récepteurs morphiniques  $\mu$ . Le sufentanil a une cinétique triphasique dont les demi-vies associées à chaque phase varient :

$T_{1/2}$ alpha	2,4 à 4,5 min
$T_{1/2}$ bêta	35 à 73 min
$T_{1/2}$ gamma	656 à 938 min

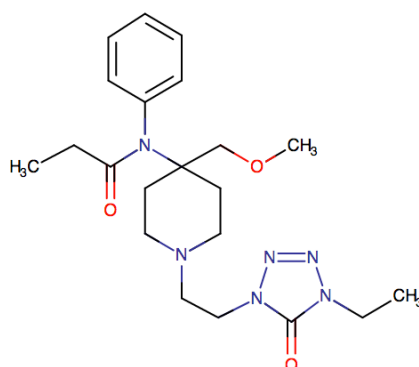
Le volume du compartiment central  $V_c$  est de 14,2L, le volume à l'équilibre ( $V_{dss}$ ) est de 344 l. Le sufentanil se lie aux protéines plasmatiques à 92,5 %. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques augmente avec l'âge (183).

Le sufentanil est rapidement métabolisé par le CYP3A4 en métabolites inactifs. Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. La clairance plasmatique est de 917 mL/min (183).

Chez l'adulte, il est indiqué en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie. Son utilisation est possible pour la sédation prolongée en USI ou en réanimation, de patients ventilés (183,184).

Chez l'enfant, il est indiqué en administration intraveineuse, en tant qu'agent analgésique pour l'induction et/ou l'entretien d'une anesthésie générale balancée chez l'enfant de plus d'un mois.

#### 6.4.1.4 Alfentanil



Source : drugbank

L'alfentanil ou Rapifen® est utilisé uniquement par voie intraveineuse. Il a un délai d'action rapide et une action instantanée. En revanche, la puissance de l'effet analgésique de l'alfentanil est environ 10 fois plus faible que celui du fentanyl (185).

D'un point de vue pharmacocinétique, l'alfentanil est un agoniste des récepteurs morphiniques  $\mu$ . Il se distribue rapidement dans l'organisme mais de façon limitée dans les tissus. Sa faible solubilité lipidique et sa forte liaison aux protéines plasmatiques contribuent à cette limite. Le volume total de distribution varie de 0,4 à 1,0 L/kg. Il est principalement métabolisé par le CYP3A4 au niveau hépatique en métabolites inactifs qui sont excrétés dans les urines.

Les demi-vies d'éliminations terminales varient de 83 à 223 minutes. La clairance plasmatique chez les sujets de moins de 40 ans est d'environ 356 mL/min. Au-dessus de 40 ans, elle diminue. Les demi-vies de distribution sont séquentielles et la demi-vie totale varie entre 90 et 111 min. Lorsque l'administration est arrêtée, le patient se réveille rapidement et ne ressent pas les effets secondaires des opioïdes (186).

La demi-vie terminale chez les sujets insuffisants hépatiques est significativement plus longue. En revanche, le volume de distribution est inchangé. Chez l'insuffisant rénal, la fraction libre est augmentée entraînant une augmentation de l'effet de l'alfentanil.

Concernant les nouveaux nés et les enfants, l'activité du CYP3A4 est faible. Elle augmente après la naissance pour atteindre 30 à 40 % de l'activité chez l'adulte à l'âge de 1 mois, environ 45 % à l'âge de 6 mois et, 80 % à l'âge de 12 mois. Les niveaux équivalents à ceux de chez l'adulte sont atteints à l'âge de 6 ans (186).

Il est indiqué en tant qu'analgésique pour l'induction d'une anesthésie et/ou le maintien d'une anesthésie générale.





#### 6.4.1.6 Effets indésirables

Les morphiniques possèdent de nombreux effets indésirables communs. Parmi eux, on retrouve majoritairement des effets digestifs (nausées, vomissements, constipations). Des effets neurologiques (hallucinations et délires) sont possibles. Des effets cutanés comme des prurits sont décrits dans la littérature (192).

Certains effets indésirables peuvent engager le pronostic vital du patient. Au niveau pulmonaire, il est possible d'avoir une dépression respiratoire (dose dépendante) pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire nécessitant ainsi, une intubation avec la mise en place de la ventilation mécanique (193) (194).

Au niveau cardiaque, des bradycardies pouvant s'accompagner d'hypotensions sont observées allant parfois jusqu'à l'arrêt cardiaque. Les bradycardies sont majorées si la dose administrée d'opiacés est importante (195).

Les opiacés peuvent entraîner une hyperalgésie. L'hyperalgésie est une douleur anormalement amplifiée par un stimulus douloureux. Elle est induite par les opioïdes (HIO) entraînant une baisse du seuil de la douleur. Un phénomène de tolérance se manifeste avec une aggravation de la douleur bien qu'il y ait une augmentation des doses d'opioïdes. Des symptômes d'allodynie sont retrouvés (196,197). L'allodynie correspond à une douleur déclenchée par une stimulation normalement non-douloureuse.

Comme évoqué dans la monographie de la morphine, lorsque les opiacés sont utilisés chroniquement, il y a un risque d'accoutumance et de dépendance. Ainsi, on constate un syndrome de sevrage des opiacés se manifestant par de l'anxiété, l'augmentation de la fréquence respiratoire, une transpiration, des bâillements, une rhinorrhée, des signes de mydriase et des crampes (126). Des cas de nausées, de la fièvre et même de l'hypertension artérielle (HTA) sont décrits dans la littérature (192). Des traitements médicamenteux de substitutions comme la buprénorphine peuvent être utilisés lors du sevrage.

#### 6.4.1.7 Antidotes

Les médicaments antagonistes opioïdes purs notamment la naloxone (Narcan®), la naltrexone et le nalméfène sont des dérivés de la morphine (198). Ces produits ont une affinité relativement élevée pour les sites de fixation des opioïdes sur le récepteur  $\mu$ .

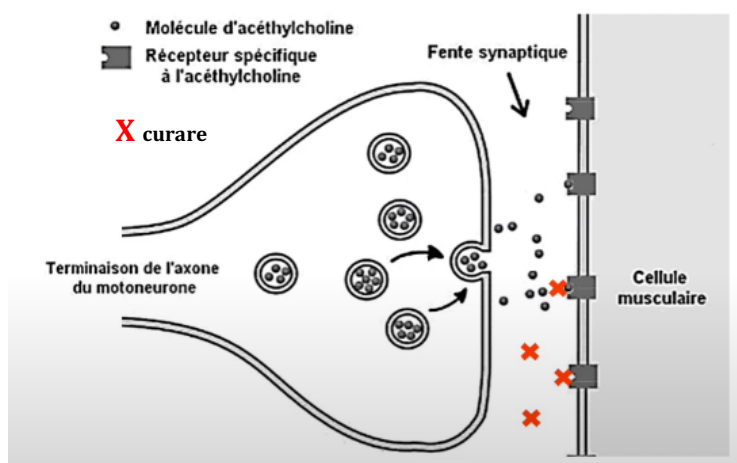
Concernant la naloxone, le métabolisme se fait essentiellement par glycuconjugaison comme celui des agonistes opioïdes. Elle inhibe les effets de la dépression respiratoire, la sédation, l'analgésie et l'hypotension. Son injection se fait par voie IV (199)

Le protocole posologique d'administration de naloxone n'est pas totalement défini. De nombreux médecins utilisent des bolus répétés de la dose qui s'est avérée efficace au départ. D'autres utilisent une perfusion continue de naloxone (126). En général, on administre 0,4–0,8 mg de naloxone.

#### 6.4.2 Les médicaments relaxant le muscle strié : les curares

Les curares ont pour effet de relâcher les muscles striés squelettiques. Ces muscles sont dépendants de la commande volontaire par le cerveau. Parmi ces muscles, on retrouve les muscles des membres, du tronc, du visage, et respiratoire (diaphragme). En revanche, ils n'ont pas d'effet sur d'autre organe comme le cœur ou le tube digestif. Les curares n'ont pas d'effet sédatif ni anesthésique mais seulement un rôle dans la relaxation (200). Les curares bloquent cette fixation de l'Ach sur les récepteurs nicotiniques ainsi, il n'y a pas de contraction et les muscles sont paralysés (201).

Figure 6.15 : Mécanisme d'action des curares au niveau de la fente synaptique



Source : sfar, utilisation des curares en réanimation, vidéo youtube, 1min10

On distingue les curares non-dépolarisants du curare dépolarisant.

Les curares non-dépolarisants agissent par antagonisme compétitif de l'acétylcholine sur la sous unité alpha des récepteurs nicotiniques musculaires (202,203). Il existe 2 familles :

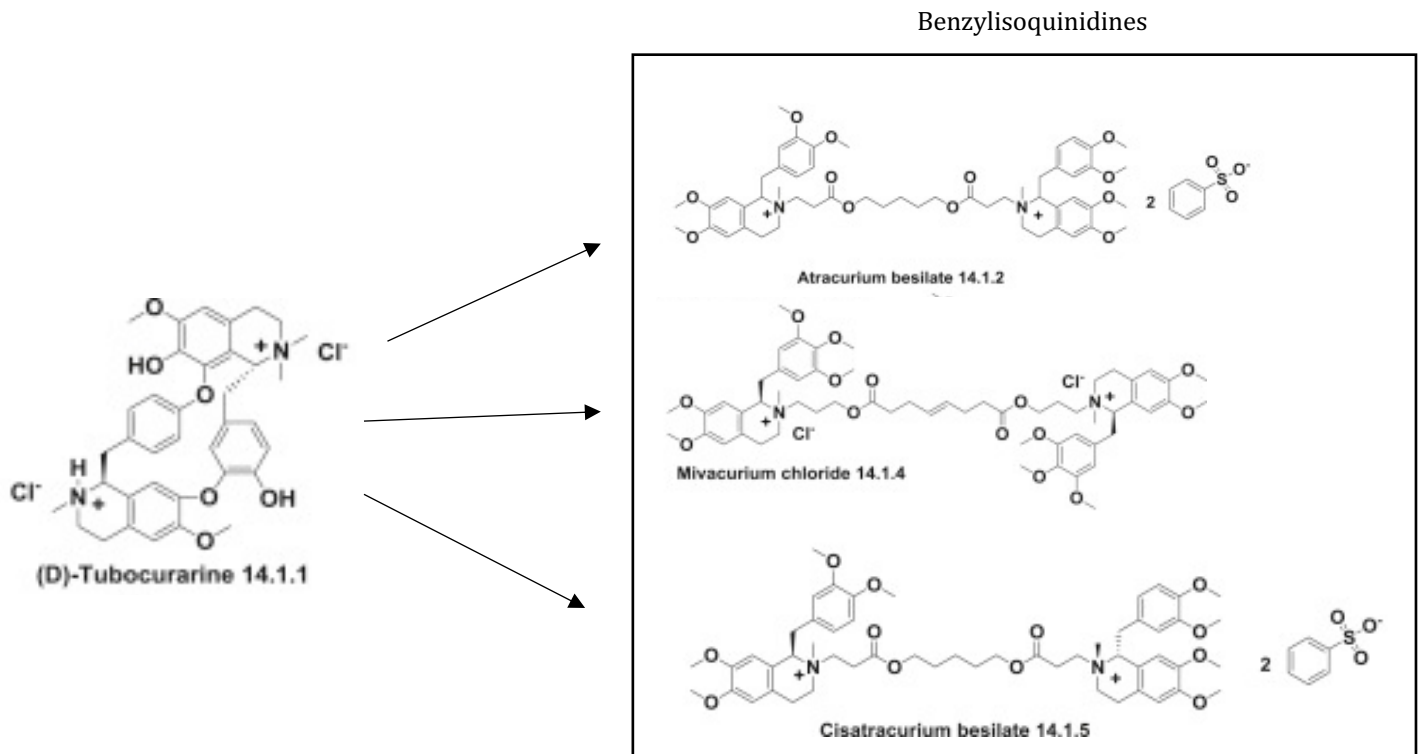
- Les benzylisoquinidines contenant l'atracurium, le cisatracurium et le mivacurium
- Les stéroïdiens contenant le rocuronium, le vécuronium et le pancuronium (204)

Tous les curarisants de type stéroïdien sont transformés, essentiellement dans le foie en métabolite 3-hydroxylés, 17 hydroxylés et 3,17 hydroxylés. Les métabolites 3-hydroxylés ont 40 à 80% de la puissance du produit originel. Normalement, les métabolites formés ne sont pas en quantité suffisante pour provoquer un blocage neuromusculaire additionnel. Cependant, si le médicament est administré pendant plusieurs jours, le métabolite 3-hydroxylé peut s'accumuler et provoquer une paralysie de longue durée (139).

L'unique curare dépolarisant est appelé ainsi car il induit une ouverture des canaux sodiques entraînant une dépolarisation plasmatique persistante de la membrane. On a un blocage complet de la transmission neuromusculaire et, une myorelaxation (105).

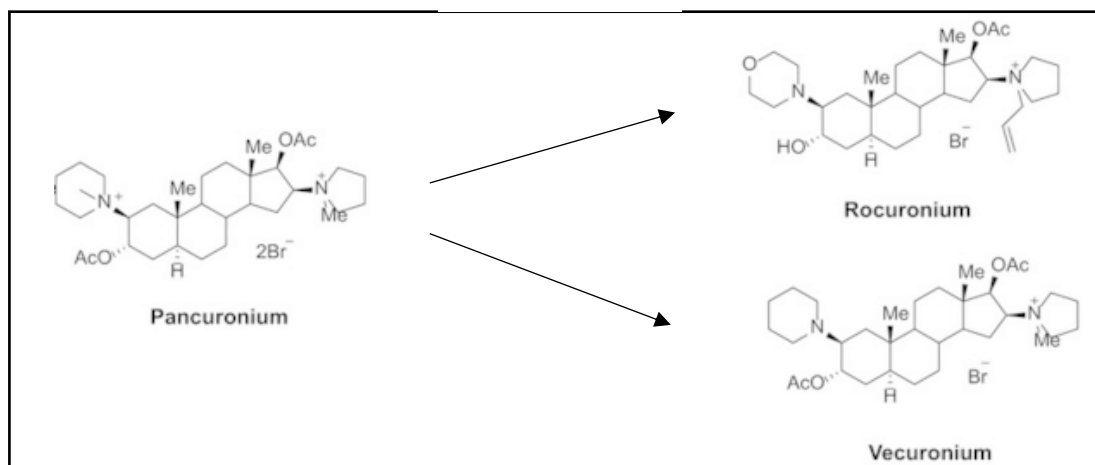
La pharmacodynamie des curares non-dépolarisants est commune. Ils possèdent tous le même mécanisme d'action en se fixant, par un phénomène de compétition, sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques de la plaque motrice.

Figure 6.16 : Structure des médicaments inhibiteurs de la jonction neuromusculaire curarisants de type stéroïdiens et benzyloquinidiens



Source : Image modifiée, médicaments anticholinergiques, R. Vardanyan (205)

#### Stéroïdiens



Source : Image modifiée, médicaments anticholinergiques, R. Vardanyan (205)

Tableau 6.2 : Tableau résumé des curarisants commercialisés avec leurs principales propriétés

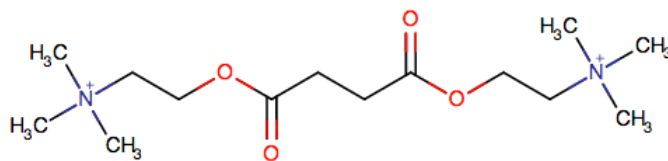
Curares					
Familles		Dénomination Commune Internationale (DCI)	Noms commerciaux	Délai d'action	Durée d'action
Curares dépolarisants		Suxaméthonium	Célocurine®	30-60 secondes	6-13 minutes
Curares non dépolarisants	Benzylisoquinidines	Atracurium	Tracrium®	2-3 minutes	30-40 minutes
		Cisatracurium	Nimbex®	3-5 minutes	40-60 minutes
		Mivacurium	Nivacron®	2-3 minutes	15-20 minutes
	Stéroïdiens	Rocuronium	Esméron®	30-60 secondes	30-40 minutes
		Vécuronium	Norcuron®	2-3 minutes	30-40 minutes
		Pancuronium	Pavulon®	3-5 minutes	60-120 minutes

Ils sont utilisés pour les anesthésies au bloc opératoire, en réanimation ou en médecine d'urgence. Leurs administrations se font par voie intraveineuse.

Ils sont principalement utilisés pour la curarisation en continue ou l'intubation en séquence rapide.

Le terme d'intubation en séquence rapide se réfère à une technique d'intubation orotrachéale sous laryngoscopie directe après l'administration d'un agent hypnotique et d'un curare d'action rapide. Une préoxygénation permet théoriquement une apnée de quelques minutes sans désaturation artérielle. Le protocole se termine par une compression antéro-postérieure de l'anneau cricoïden (manœuvre de Sellick) qui empêcherait la régurgitation passive du contenu gastrique dans la cavité buccale (206,207).

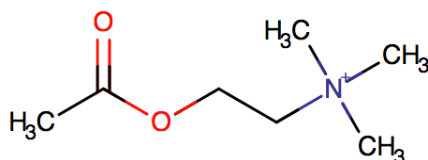
#### 6.4.2.1 Suxaméthonium



Source : drugbank

Le suxaméthonium aussi appelé succinylcholine est commercialisé sous le nom de Célocurine®. Il possède une vitesse de curarisation rapide et une durée d'action courte. Le suxaméthonium est un ammonium quaternaire composé de deux molécules d'acétylcholine (Ach) réunies (208,209). Les effets neuromusculaires produits sont semblables à ceux de l'Ach mais de plus longue durée.

#### Molécule d'Acétylcholine



Source : drugbank

D'un point de vue pharmacocinétique, le suxaméthonium agit environ 30 à 60 secondes après administration par voie intraveineuse et produit un effet allant de 6 à 13 minutes. Il est hydrolysé au bout 2 à 4 minutes par les pseudocholinestérases plasmatiques (ou butyrylcholinestérase) en succinylmonocholine qui est lui-même métabolisé lentement en choline et en acide succinique (209–211).

Certains médicaments dont les cyclophosphamides, la procaine, le métoclopramide ont un effet sur les butyrylcholinestérases. Ils renforcent et prolongent l'effet du suxaméthonium.

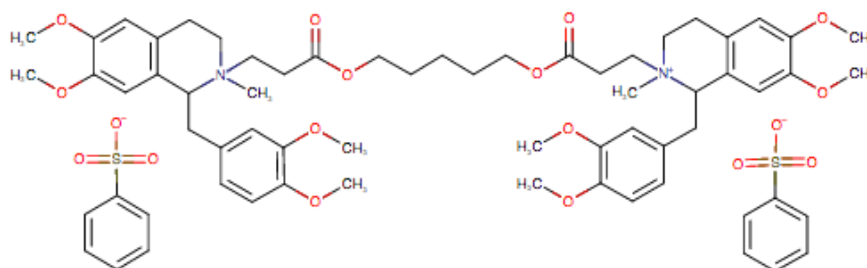
D'un point de vue pharmacodynamique, le suxaméthonium agit en 2 phases :

- Phase I du blocage (dépolariation) : il agit sur les récepteurs nicotiniques en les ouvrant et provoquant la dépolariation de la plaque motrice diffusant à son tour aux membres adjacentes causant des contractions des sous unités motrices du muscle. Il est métabolisé aussi rapidement que l'Ach ainsi, les membranes dépolariées restent dépolariées et insensibles aux influx suivants (139).
- Phase II du blocage (désensibilisation) : à la suite d'une exposition continue au suxaméthonium, la dépolariation initiale diminue et la membrane se repolarise. En dépit de cette repolarisation, la membrane ne peut pas être à nouveau facilement dépolariée. Le mécanisme de cette phase n'est pas élucidé. Plus tard au cours de la phase II, les caractéristiques du blocage sont presque identiques à celle du blocage par un agent non dépolarisant (139)(212,213).

Son indication est l'intubation en séquence rapide car son délai d'action est inférieur à 1 minute et, il a une courte durée d'action. Il facilite l'insertion de la sonde d'intubation par relaxation des muscles de la gorge, de la mâchoire et respiratoire. De même il est le curare de choix pour une césarienne en cas d'anesthésie générale (209).

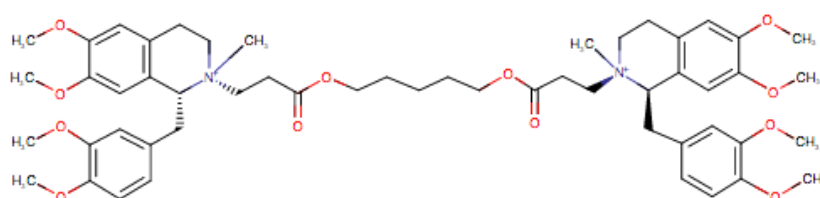
#### 6.4.2.2 Atracurium et Cisatracurium

Molécule d'Atracurium :



Source : drugbank

Molécule de Cisatracurium :



Source : drugbank

L'atracurium ou Tracrium® est un curare non-dépolarisant appartenant à la famille des benzylisoquinolines possédant une durée d'action intermédiaire (202).

Le cisatracurium ou Nimbex® est un curare non-dépolarisant appartenant à la famille des benzylisoquinolines (214,215). Il est l'isomère R-Cis de l'atracurium.

L'atracurium et le cisatracurium possèdent la même pharmacocinétique. Ils se dégradent rapidement grâce à deux facteurs :

- L'élimination d'Hofmann correspondant à une dégradation non-enzymatique (216)
- L'hydrolyse enzymatique des liaisons esters catalysées par des estérases spécifiques (216)

Les métabolites formés (l'audanosine et l'acrylate monoquaternaire) ne possèdent aucune activité curarisante et sont excrétés par le foie et les reins (217).


Concernant la pharmacocinétique de l'atracurium, sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 minutes. Son volume de distribution est de 0,16 L/kg et, sa clairance plasmatique est d'environ 6,5 mL/min/kg (216).

Concernant la pharmacocinétique du cisatracurium, sa clairance est de 5,2mL/min/kg. Son volume de distribution est d'environ 140mL/kg. Sa demi-vie d'élimination est de 25 minutes.



L'atracurium est injecté pour les curarisations continues avec un pousse seringue électrique. En effet, son délai d'action ne convient pas lors d'une intubation en séquence rapide. Le cisatracurium et l'atracurium sont utilisés dans les formes graves d'atteintes respiratoires comme le syndrome de détresse respiratoire (SDRA) car ils relâchent les muscles respiratoires améliorant les conditions de ventilation artificielle. Ils protègent les poumons face à d'éventuelles complications liées au respirateur (218).

### 6.4.2.3 Mivacurium



The chemical structure of Mivacurium is a symmetrical molecule. It features two identical 1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-5H-benzodiazepine-5-carboxylate moieties. Each moiety consists of a benzodiazepine core with a methoxy group at the 6-position and a carboxylate group at the 5-position. The carboxylate groups of both moieties are linked via their ester oxygen atoms to a central chain. This central chain consists of a propyl group, an ester linkage, a hexamethylene chain with a trans double bond at the 4th position, another ester linkage, and a final propyl group. The nitrogen atom in each benzodiazepine ring is quaternary, with a methyl group and a propyl group attached, and the positive charge is delocalized across the ring system.

Source : drugbank

Source : drugbank

Le mivacurium ou Mivacron® appartient à la famille des benzyloquinolines (219).

D'un point de vue pharmacocinétique, il est hydrolysé par les pseudocholinestérases plasmatiques et par les estérases hépatiques. Les produits de l'hydrolyse sont éliminés par voie biliaire ainsi que par la voie rénale (220).

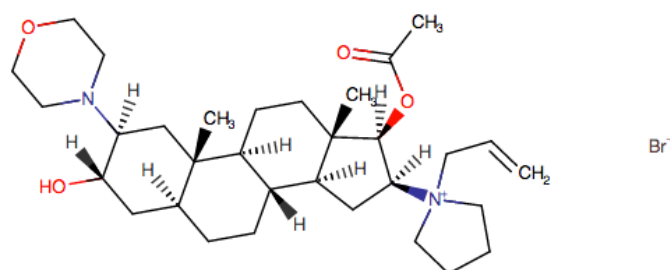
Son faible volume de distribution est d'environ entre 0,11 L/kg. La clairance plasmatique est d'environ 60 mL/min/kg et la demi-vie d'élimination est d'environ 2 minutes (221).

Chez le patient insuffisant hépatique, la clairance est diminuée (33 mL/min/kg) et la demi vie allongée (<4 minutes).

Chez le patient insuffisant rénal, la clairance plasmatique est augmentée (76,6 mL/min/kg) (221).

Il est indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale pour relâcher les muscles striés, faciliter l'intubation trachéale et la ventilation artificielle chez l'adulte (222). De même, il est indiqué chez l'enfant et le nourrisson âgé de 2 mois et plus pour l'anesthésie générale (221).

#### 6.4.2.4 Rocuronium



Source : drugbank

Le rocuronium est un curare non-dépolarisant de la famille des stéroïdes commercialisé dans les spécialités Esméron® ou Zémuron® (223). Il a un délai d'action court et de durée d'action intermédiaire.

D'un point de vue pharmacocinétique, après l'administration intraveineuse, la concentration plasmatique de rocuronium se déroule en trois phases exponentielles. La demi-vie moyenne est de 73 minutes, le vdss est de 203 mL/kg et la clairance plasmatique de 3,7 mL/kg/min.

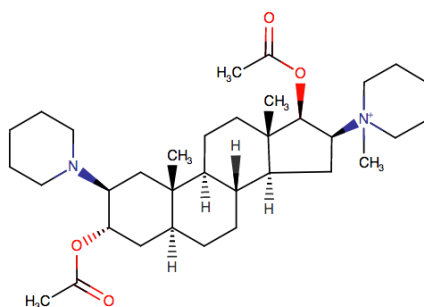
Le rocuronium est métabolisé en 17-désacétyl-rocuronium par le foie et excrété dans les urines (47%) et les fèces (43%) (224,225).

Lorsqu'il est administré en perfusion continue (pendant 20 heures ou plus) dans le but de faciliter la ventilation mécanique, sa demi-vie d'élimination moyenne ainsi que le vdss sont augmentés. Une grande variabilité entre les patients existe en fonction de la défaillance d'un ou de plusieurs organes (225).

Il est indiqué dans l'intubation en séquence rapide car son délai d'action est inférieur à 1 minute (226). Il facilite l'insertion de la sonde d'intubation par relaxation des muscles de la gorge, de la mâchoire et respiratoire (223,227). De même, sont utilisation a lieux pour la ventilation mécanique de courte durée (225).

Le rocuronium est indiqué chez les adultes et la population comme adjuvant de l'anesthésie générale pour faciliter l'intubation trachéale en séquence rapide au cours de l'induction de routine.

#### 6.4.2.5 Vécuronium



Source : drugbank

Le vécuronium ou Norcuron® est un curare non-dépolarisant de la famille des stéroïdes. Il est présenté sous forme de poudre à reconstituer avant l'injection.

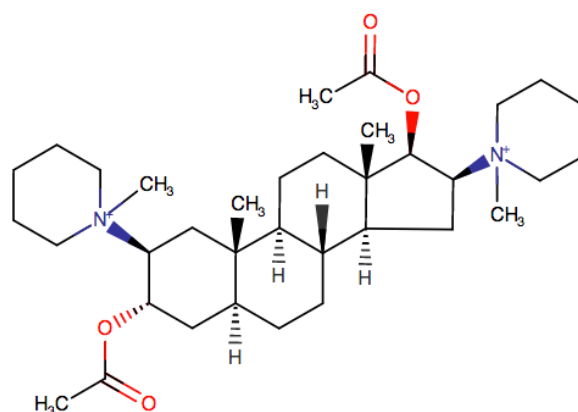
D'un point de vue pharmacocinétique, après l'administration intraveineuse, il se répartit essentiellement dans le secteur extra-cellulaire. A l'état d'équilibre, le volume de distribution est 0,35 L/kg chez l'adulte. La clairance plasmatique s'élève à 4,5 mL/kg/min et sa demi-vie d'élimination est 76 minutes (228).

Sa métabolisation est hépatique. Le composé actif est le 3-desacetylvecuronium et présente 50% de la puissance du vécuronium (228). Il est principalement excrété par la bile sous forme de composés monoquaternaires (228).

Chez les patients ayant une affection hépatique et/ou biliaire, il est observé une augmentation de la durée d'action (228).

Le vécuronium est indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale, pour faciliter l'intubation trachéale et assurer la relaxation musculaire au cours de l'acte chirurgical chez l'adulte, le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent.

#### 6.4.2.6 Pancuronium



Source : drugbank

Le pancuronium ou Pavulon® est un curare non-dépolarisant de la famille des stéroïdes possédant le temps de curarisation le plus long.

D'un point de vue pharmacocinétique, le volume distribution est de 235 mL/kg. Sa clairance est de 1,9 mL/min/kg et sa demi-vie est en moyenne de 150 minutes.

Le métabolisme se fait par dé-acétylation aboutissant à la formation du 3 hydroxylé pancuronium possédant peu d'efficacité. L'excrétion se fait sous forme inchangée par la voie urinaire (majoritaire) et biliaire (229).

Chez les patients insuffisants hépatiques et/ou rénaux, la demi-vie d'élimination est allongée (230).

Il est indiqué en tant qu'adjuvant de l'anesthésie générale. Il permet de provoquer le relâchement musculaire et de faciliter l'intubation trachéale au cours d'actes chirurgicaux supérieurs à deux heures ou, lorsque la ventilation mécanique est poursuivie après l'intervention (230).

#### 6.4.2.7 Effets indésirables

##### 6.4.2.7.1 Commun aux curares : choc anaphylactique

Les curares induisent la libération d'histamine par les mastocytes qui favorisent des réactions histaminoïdes cutanées ou systémiques (231).

D'après la revue médicale suisse, l'anaphylaxie se définit comme « une réaction d'hypersensibilité systémique, sévère et potentiellement fatale, survenant brutalement suite à l'exposition à un allergène » (232). Elle se caractérise par l'atteinte des voies aériennes et respiratoire en plus de la composante dermatologique.

Le choc anaphylactique correspond à l'anaphylaxie et à l'atteinte de la composante hémodynamique. Il existe 4 grades de chocs anaphylactiques (233):

- Grade I : signes cutanéomuqueux généralisés
- Grade II : atteinte multiviscérale modérée avec signes cutanéomuqueux et au moins 2 fonctions vitales atteintes
- Grade III : atteinte multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique : collapsus, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme
- Grade IV : arrêt circulatoire et/ou respiratoire

Sans prise en charge rapide, l'état de choc anaphylactique est léthal. L'adrénaline par voie intramusculaire constitue le traitement de première intention.

L'administration intraveineuse de l'adrénaline est réservée aux patients résistant au traitement par voie intramusculaire. Les doses sont croissantes en cas d'arrêt cardiaque.

Il est nécessaire d'ajouter des « solutés de remplissage » comme du NaCl à 0,9%. En général, des antihistaminiques sont ajoutés pour diminuer l'atteinte cutanée due au choc (234). Des corticostéroïdes sont utilisés pour diminuer les bronchospasmes ainsi que des  $\beta_2$ -mimétiques inhalés mais, ils ne sont pas en première ligne de traitement comme l'adrénaline.

Le rocuronium engendre le syndrome de Kounis qui est une forme particulière d'anaphylaxie. Ce syndrome implique la vascularisation coronarienne et myocardique avec comme évolution l'infarctus du myocarde (235).



Ils sont sujets à provoquer des hyperthermies malignes (cf 6.4.3.8).

### 6.4.3 Anesthésiques administrés par inhalation

La solubilité est l'un des facteurs les plus importants. Elle influence le transfert de l'anesthésique depuis les poumons jusqu'au sang artériel. Le coefficient de partage (sang/gaz) est un index utile de solubilité définissant l'affinité relative d'un anesthésique pour le sang comparé à l'air.

Ainsi, plus un gaz a une faible solubilité dans le sang, plus il atteint rapidement le cerveau et permet une induction rapide de l'anesthésie représentation dans le tableau 6.3 (139).

Tableau 6.3 : Caractéristiques des anesthésiques volatiles administrés par inhalation

Anesthésiques	Coefficient de partage sang/gaz	CAM (%)	Rapidité d'action	Solubilité dans le sang artériel
Protoxyde d'azote	0,47	>100	 <div>Très rapide</div> <div>Peu rapide</div>	 <div>Peu soluble</div> <div>Très soluble</div>
Desflurane	0,42	6-7		
Sévoflurane	0,69	2		
Isoflurane	1,40	1,4		
Enflurane	1,80	1,7		
Halothane	2,30	0,75		

Sources : Katzung neuvième édition, Pharmacologie fondamentale et clinique (139)(236)

La concentration d'un anesthésique inhalé dans le mélange gazeux inspiré a des effets directs sur la tension gazeuse maximale obtenue dans les alvéoles et sur la vitesse d'augmentation de cette tension gazeuse dans le sang artériel. Ainsi, des augmentations de la concentration de l'anesthésique inhalé permettent d'augmenter la vitesse d'induction de l'anesthésie en augmentant la vitesse de transfert dans le sang. Cet effet est utilisé en pratique. Pour se faire, on utilise des anesthésiques inhalés de solubilités modérées (action semi-lente) dans le sang associé à un anesthésique inhalé avec une faible solubilité (action rapide) pour diminuer le temps nécessaire pour obtenir une perte de conscience (139)(237).

Une augmentation de la ventilation pulmonaire permet à un anesthésique ayant une solubilité sanguine élevée d'augmenter la tension gazeuse. Par conséquent, l'hyperventilation augmente la vitesse d'induction de l'anesthésie dans le cas d'anesthésiques inhalés qui d'ordinaire agissent lentement.

Le mécanisme d'action des agents halogénés se réalise en 2 temps : en pré et post synaptique. Ainsi, il y a une diminution de l'excitabilité liée à (Figure 6.17) :

- l'activation des canaux potassiques
- l'inhibition des canaux sodiques et calciques

Au niveau post synaptique, il y a une inhibition des neurotransmetteurs excitateurs (238,239) (Figure 6.17) :

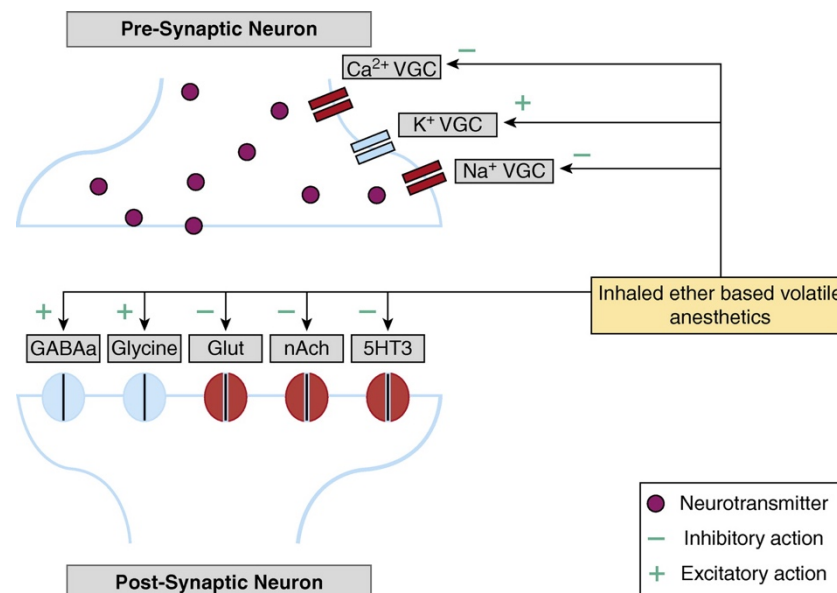
- nAch,
- Serotonergique
- Glutamatergique

De plus, il y a une augmentation des neurotransmetteurs inhibiteurs :

- Gabaergique
- Glycine

Les agents halogénés sont susceptibles d'avoir des effets sur les voies de signalisations intracellulaires, sur les nerfs, et d'autres types de cellules (99,240).

Figure 6.17 : Récepteurs et voies de signalisations en relation avec les gaz halogénés



Volatile Anesthetics - Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation ?(241)

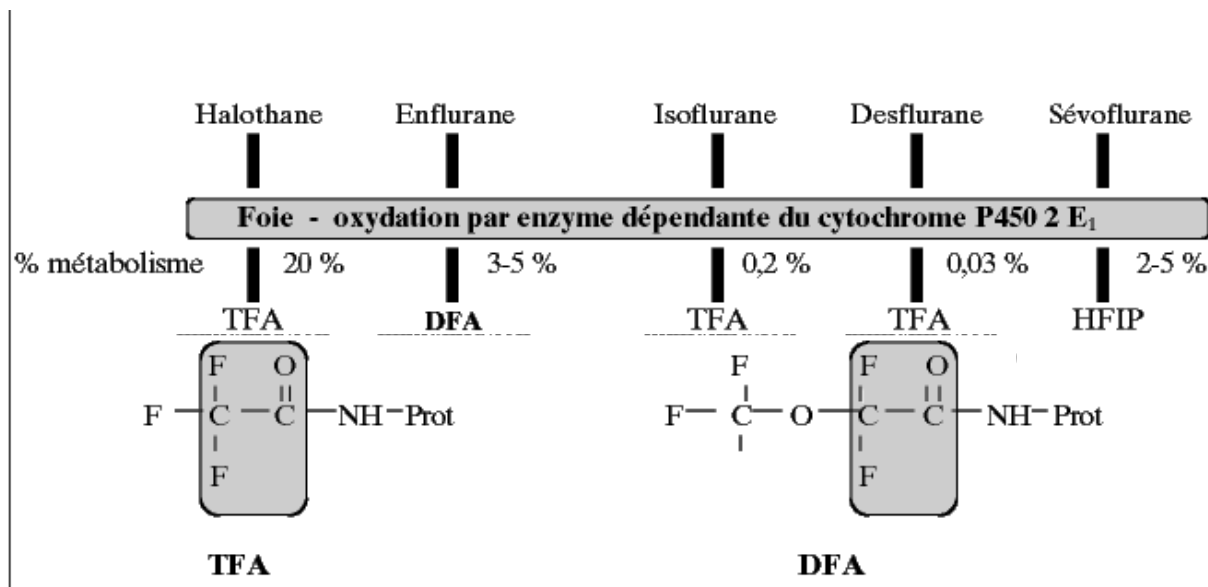
Le métabolisme des anesthésiques halogénés se réalise au niveau hépatique par le CYP2E1 (Figure 6.18). On obtiendra les principaux métabolites suivants :

- Le TFA pour l'halothane, l'isoflurane et le desflurane
- Le DFA pour l'enflurane
- L'HFIP pour le sévoflurane

Concernant l'élimination, les anesthésiques inhalés insolubles dans le sang et le cerveau sont éliminés plus rapidement que les anesthésiques solubles. La durée d'exposition à l'anesthésique peut avoir un effet sur le temps de récupération. Ainsi, si l'exposition est courte, la récupération peut être rapide même pour les anesthésiques les plus solubles. Ils sont principalement éliminés par voie pulmonaire (139).



Figure 6.18 : Schéma simplifié du métabolisme des agents halogénés et formation de dérivés



TFA : Acide trifluoroacétique

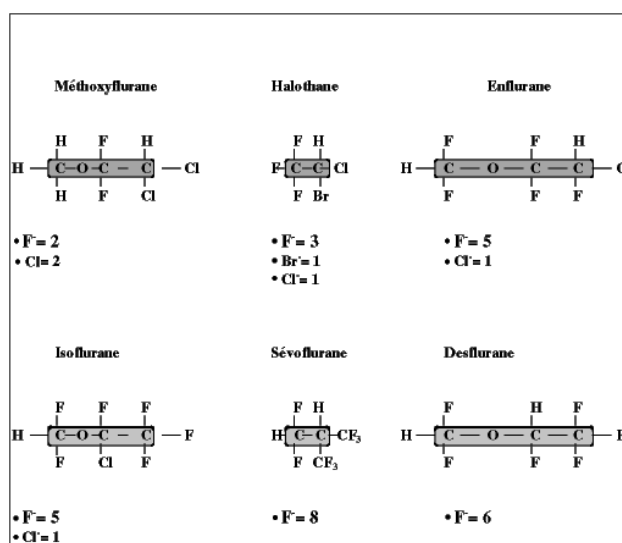
DFA : Acide difluoroacétique

HFIP : hexafluoroisopropanol

Le TFA ou le DFA constituent un haptène monovalent qui se lie de façon covalente aux protéines hépatiques microsomiales et forme un néo antigène capable de déclencher la synthèse d'IgG spécifiquement dirigées contre les hépatocytes (242). Ceci explique probablement que : plus un agent halogéné est métabolisé, plus la quantité de néoantigène immunisant est importante et l'immunisation fréquente (243).

Ils sont dérivés d'hydrocarbures et sont liquides à température et pression ambiante. Ils sont administrés en circuit fermé sous forme de gaz grâce à des vaporisateurs. Chaque agent halogéné possède son propre vaporisateur. Certaines parties de leurs molécules sont substituées par un atome de brome, chlore ou de fluor (Figure 6.19).

Figure 6.19 : Parenté chimique des différents agents anesthésiques halogénés et degré de substitution halogénée



Source : pmiss2 – SFAR 2008

#### 6.4.3.1 Concentration Minimale Alvéolaire

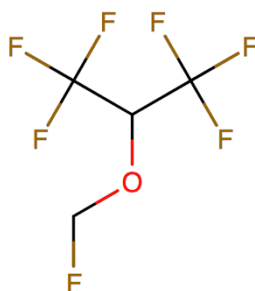
La Concentration Alvéolaire Minimale ou CAM est un paramètre utilisé en anesthésiologie pour comparer la puissance des agents anesthésiques volatiles. Elle est définie comme la concentration médiane de l'anesthésique dans les alvéoles pulmonaires qui entraîne l'immobilité chez 50% des malades soumis à un stimulus nociceptif.

Ainsi, la CAM d'un gaz d'anesthésie constitue l'unité posologique utilisée pour une anesthésie. Une CAM de 1 % vol signifie que pour un volume total de 100 mL de gaz alvéolaire, il faut un volume de 1 mL d'agent anesthésique pour obtenir l'effet. La CAM est inversement proportionnelle à la solubilité. En effet, la valeur de la CAM, supérieure à 100% dans le cas du protoxyde d'azote indique qu'il est le moins puissant des anesthésiques (236,244).

On considère que plus de 95% des malades peuvent ne pas répondre à un stimulus nociceptif à 1,1 CAM. Les valeurs de la CAM dépendent de nombreux paramètres (âge, hypothermie, co médication...). Les valeurs de la CAM des anesthésiques inhalés sont additives. Par exemple, le protoxyde d'azote peut être utilisé comme le gaz vecteur pour diminuer les besoins d'autres anesthésiques inhalés (139).

Des variantes de la CAM sont retrouvées : la MAC-BAR (concentration qui bloque une réaction cardiovasculaire à l'incision chez 50 % des patients) et la MAC-awake (concentration qui provoque la perte de conscience chez 50 % des patients) (245). Pour tous les halogénés, il existe des équivalences entre les MAC (244,246).

### 6.4.3.2 Sévoflurane

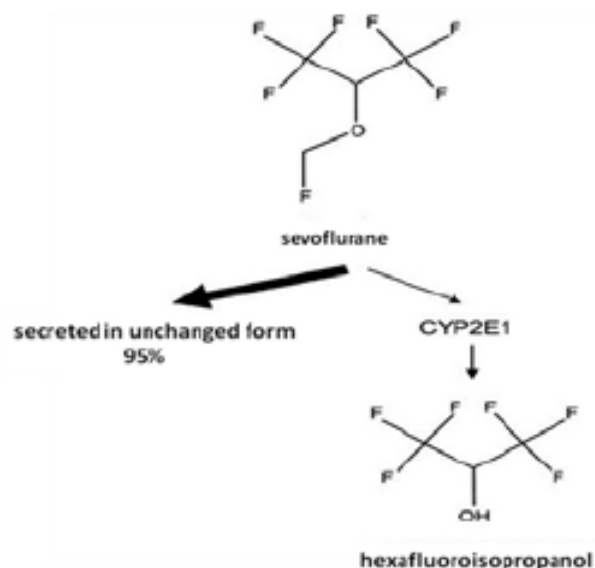


Source : drugbank

Le sévoflurane ou Sévorane® est un anesthésique à base d'éther méthylisopropylique halogéné. Il ne possède aucun carbone asymétrique dans sa structure.

D'un point de vue pharmacocinétique, il est majoritairement absorbé au niveau pulmonaire. Moins de 5 % du sévoflurane absorbé est métabolisé au niveau hépatique en hexafluoroisopropanol (HFIP) avec libération d'ions fluors et de dioxyde de carbone (ou d'un fragment carboné) (15,238) (Figure 6.20). Une fois formé, l'HFIP est rapidement conjugué avec l'acide glucuronique et excrété dans les urines. L'élimination pulmonaire importante et rapide du sévoflurane réduit la quantité susceptible d'être métabolisée. Aucune autre voie métabolique n'a été identifiée pour le sévoflurane. C'est le seul anesthésique volatil fluoré qui n'est pas métabolisé en acide trifluoro acétique (247–249).

Figure 6.20 : Métabolisme du sévoflurane



Source : L'impact des facteurs génétiques sur la réponse aux anesthésiques

D'un point de vue pharmacodynamique, la valeur de la CAM varie avec l'âge. Ces effets dépendent de la concentration administrée. Il produit une perte de conscience, une abolition réversible de la douleur et de l'activité motrice (250). Une partie de son mécanisme d'action reste encore inconnue (249,251).

Il est utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant. Il a une bonne tolérance et des faibles coûts d'utilisations.

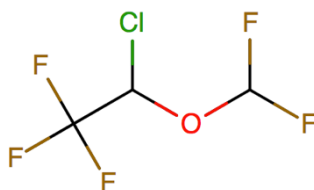
Le temps de réveil et d'extubation sont plus précoces. Les patients ont moins d'hallucinations et de douleurs (68,238,252).

Il a un effet protecteur du système respiratoire grâce à sa propriété bronchodilatatrice utilisée dans les crises d'asthme aiguës graves (253). Il semble avoir un rôle pour diminuer l'œdème alvéolaire ainsi que l'inflammation pulmonaire (253-255).

L'induction par le sévoflurane est obtenue par inhalation de 0,5 à 1,0 % de sévoflurane dans l'oxygène (avec ou sans protoxyde d'azote). Le pourcentage de sévoflurane est augmenté par palier de 0,5% à 1% pour atteindre un maximum de 8 % chez l'adulte et chez l'enfant en fonction de la profondeur de l'anesthésie souhaitée.

Pour l'entretien de l'anesthésie générale, il faut entre 0,7% et 2% de sévoflurane dans un mélange de 65% de protoxyde d'azote et 35% d'oxygène. Dans le cas où l'on n'utilise pas de protoxyde d'azote, il faut entre 1,4% et 3,3% de sévoflurane.

#### 6.4.3.3 Isoflurane



Source : drugbank

L'isoflurane est commercialisé dans la spécialité Aerrane®

D'un point de vue pharmacocinétique, il est absorbé au niveau pulmonaire. Son métabolisme est faible et mal connu (256).

D'un point de vue pharmacodynamique, son mécanisme d'action se rapproche du sévoflurane (257,258).

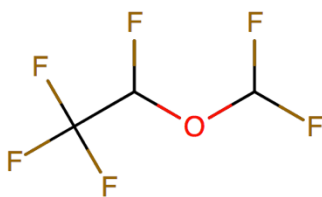
Lorsque l'isoflurane est le seul agent d'induction, il est recommandé de commencer avec une concentration de 0,5 %. Les concentrations de 1,3-3,0% produisent habituellement une anesthésie chirurgicale en 7-10 minutes (259).

Pour l'entretien de l'anesthésie générale, il faut entre 0,37% et 0,56% d'isoflurane dans un mélange de 60% de protoxyde d'azote et 40% d'oxygène. Dans le cas où l'on n'utilise pas de protoxyde d'azote, il faut entre 1,05% et 1,28% d'isoflurane (259).

Il peut être utilisé pour l'entretien de l'anesthésie générale chez les enfants de 5 ans et moins sans association avec du protoxyde d'azote. La CAM est entre 1,28% et 1,60%.

Il possède peu d'effets secondaires mais, depuis quelques années, il est progressivement remplacé par le desflurane et le sévoflurane.

#### 6.4.3.4 Desflurane



Source : drugbank

Le desflurane ou Suprane® appartient à la famille des méthyléthyléthers halogénés administrés par inhalation.

D'un point de vue pharmacocinétique, son absorption et son élimination sont pulmonaires. Il va subir une faible métabolisation hépatique (256). L'effet pharmacologique est proportionnel à la concentration inhalée. Une réduction de la dose est recommandée chez les patients atteints d'hypovolémie.

D'un point de vue pharmacodynamique, son mécanisme d'action est proche du sévoflurane. Une partie de son mécanisme est inconnue. Les opiacés ainsi que les benzodiazépines diminuent sa concentration nécessaire pour l'anesthésie. Le desflurane diminue les doses nécessaires d'agents bloquants la transmission neuromusculaire (260).

Il est utilisé pour les inductions et les entretiens d'anesthésies. La posologie est déterminée en fonction de l'âge et de l'effet recherché.

Lors de l'induction, chez les adultes, il est recommandé de commencer avec une concentration de 3 % dans un mélange de 60% de protoxyde d'azote et 40% d'oxygène, puis d'augmenter la concentration de 0,5 - 1,0 % toutes les 2-3 respirations. Il est contre indiqué pour l'induction chez l'enfant (260).

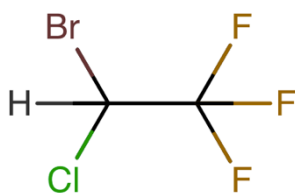
Pour l'entretien de l'anesthésie générale chez l'adulte, il faut entre 2% et 4% de desflurane dans un mélange de 60% de protoxyde d'azote et 40% d'oxygène. Dans le cas où l'on n'utilise pas de protoxyde d'azote, il faut entre 4,5% et 7% de desflurane (260).

Pour l'entretien de l'anesthésie générale chez l'enfant, il faut entre 6% et 8% de desflurane dans un mélange de 60% de protoxyde d'azote et 40% d'oxygène. Dans le cas où l'on n'utilise pas de protoxyde d'azote, il faut entre 8% et 10% de desflurane (260).

Des articles ont comparé le desflurane, le sévoflurane et l'isoflurane. Ils mettent en avant une réduction moyenne du temps d'extubation de 20 à 25% sous desflurane (261). Le résultat obtenu s'explique grâce à la capacité du desflurane à ne pas s'accumuler dans l'organisme (237).

Enfin, le desflurane peut être bénéfique pour les patients âgés. La récupération de l'anesthésie est plus rapidement permettant aux patients de rester moins longtemps en USI (262,263).

#### 6.4.3.5 Halothane



Source : drugbank

L'halothane ou Fluothane® a été très utilisé jusqu'aux années 1980 (27).

D'un point de vue pharmacocinétique, l'halothane semble reposer sur un modèle tri compartimental. Il est majoritairement éliminé par voie pulmonaire sous forme inchangé. La voie d'oxydation hépatique est mineure. Il est métabolisé majoritairement au niveau hépatique par le CYP2E1 et minoritairement par le CYP3A4 et le CYP2A6 (27,264,265). L'acide trifluoroacétique et des sels de brome sont les principaux métabolites.

La concentration maximale des métabolites est atteinte 24 heures après l'administration. Leur élimination rénale persiste après 1 semaine post administration. Il a une affinité importante pour les tissus adipeux (266).

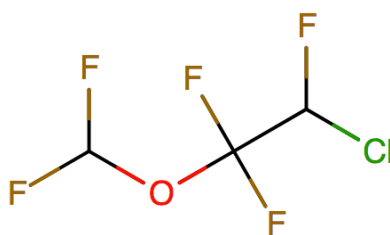
D'un point de vue pharmacodynamique, l'anesthésie est facilement réversible, le réveil est rapide.

Il est rarement utilisé pour l'induction d'anesthésie chez l'adulte. Il a été associé à de nombreux cas de lésions hépatiques aiguës graves (267,268). De fait de son hépatotoxicité chez l'adulte, il est utilisé uniquement chez les enfants (264).

Concernant les sujets âgés, la CAM est plus faible. Ainsi, les concentrations utilisées lors de l'induction et de l'entretien sont réduites.

Concernant les enfants, lors de l'induction, la concentration est comprise entre 1,5 et 2 % d'halothane dans le mélange oxygène/protoxyde d'azote. Pour l'entretien, une concentration comprise entre 0,5 et 2 % d'halothane est suffisante.

#### 6.4.3.6 Enflurane



Source : drugbank

L'enflurane ou Ethrane® est un isomère de l'isoflurane.

D'un point de vue pharmacocinétique, son absorption a lieu au niveau des alvéoles pulmonaires. Il a un modèle tricompartimental comprenant les tissus richement vascularisés, les tissus musculaires et les tissus adipeux pour lesquels il possède une forte affinité. Environ 80 % de la dose est éliminée sous forme inchangée par les poumons. Le reste est éliminé par oxydation hépatique. Les principaux métabolites sont l'acide trifluoroacétique et des sels de chlore et fluor. La concentration maximale des métabolites est atteinte au bout de 24 heures après l'administration et leur excrétion rénale se poursuit pendant une semaine (135)(269).

D'un point de vue pharmacodynamique, son mécanisme d'action se rapproche du sévoflurane (257,258).

Il n'est plus commercialisé en raison de sa toxicité.



#### 6.4.3.7 Protoxyde d'azote



Source : drugbank

Le Protoxyde d'Azote est commercialisé en mélange équimolaire avec de l'oxygène en mélange équimolaire (MEOPA) dans les spécialités Kalinox<sup>®</sup>, Antasol<sup>®</sup>, Entonox<sup>®</sup> ou Oxynox<sup>®</sup>.

D'un point de vue pharmacocinétique, il est absorbé au niveau pulmonaire. Il ne subit aucun métabolisme et, il est éliminé par voie pulmonaire. Sa distribution se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang. Sa concentration dans les tissus richement vascularisés, notamment le cerveau, est proche de la concentration inhalée (270).

D'un point de vue pharmacodynamique, son action consiste à augmenter le seuil douloureux. Il est dépresseur de la transmission synaptique des messages nociceptifs et active le système nerveux sympathique dont les neurones noradrénergiques jouent un rôle dans la nociception. Un effet amnésique est faiblement présent. Il procure un très faible relâchement musculaire (271).

Ses effets indésirables sont mineurs et réversibles à l'arrêt de l'inhalation. Parmi eux, on peut citer les nausées, vomissements, des modifications des perceptions sensorielles (sons éloignés, vision double) (270).

Ses indications (d'après l'OMéDIT) sont pour l'analgésie de courte durée pour des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois. Il est utilisé pour la sédation consciente en soins dentaires, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, les patients anxieux ou handicapés (272).

#### 6.4.3.8 Effets Indésirables

Les gaz halogénés diminuent tous la pression artérielle moyenne en relation linéaire avec leur concentration alvéolaire. Dans le cas de l'halothane et de l'enflurane, la diminution de la pression artérielle semble due à une diminution du débit cardiaque. Au contraire, l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane ont un effet dépresseur sur la pression artérielle qui résulte d'une diminution marquée de la résistance vasculaire générale avec un effet minime sur le débit cardiaque (139).

A l'exception du protoxyde d'azote, tous les anesthésiques administrés par inhalation entraînent une diminution, liée à la dose, du volume courant respiratoire et augmentent la fréquence respiratoire. Cependant, l'augmentation de la fréquence respiratoire est insuffisante pour compenser la diminution du volume courant ce qui provoque une diminution du débit ventilatoire. Ainsi, tous les anesthésiques inhalés sont des dépresseurs respiratoires (139).

Les anesthésiques inhalés diminuent la vitesse du métabolisme cérébral. Pourtant, la majorité des agents volatils augmentent le flux sanguin cérébral en diminuant les résistances vasculaires cérébrales. L'augmentation de ce flux est indésirable en clinique particulièrement chez les patients ayant des traumatismes crâniens (139).

Les halogénés sont à l'origine d'une hépato toxicité. Chez l'animal, il est retrouvé la formation de métabolites réactifs qui causent des dommages hépatocellulaires directs ou induisant des réactions immunitaires. Il a été retrouvé des auto-anticorps contre des protéines hépatiques sous forme de trifluoro-acétylée. Ces protéines (TFA) sont aussi retrouvées chez des sujets ne présentant pas d'hépatites après l'exposition à l'halothane. Les patients obèses seraient plus sensibles (139). Il n'y a pas de traitement spécifique de l'hépatite à l'halothane.

Ils sont sujets à provoquer des hyperthermies malignes. L'hyperthermie maligne provoque la survenue rapide d'une tachycardie, une hypertension artérielle, une rigidité musculaire importante, une hyperthermie, une hyperkaliémie et des troubles de l'équilibre acido-basique. Elle est liée à une anomalie génétique autosomique dominante du muscle squelettique qui survient chez les sujets sensibles subissant une anesthésie avec des produits inhalés et des myorelaxants (193). Cet effet indésirable est rare mais potentiellement mortelle sans traitement. L'origine pharmacologique de l'hyperthermie est au niveau du canal calcique du réticulum sarcoplasmique (273).

La prise en charge consiste à diminuer la température des patients et injecter du dantrolène (193). Le dantrolène est une hydantoïne (proche de la phénytoïne) qui a un mécanisme d'action myorelaxant en agissant directement sur la contraction des fibres musculaires striées (274). Il ne modifie pas la conduction nerveuse ni la transmission neuromusculaire. Il agit en inhibant la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique.

Les halogénés ont aussi des effets sur le rein entraînant une diminution du débit de filtration glomérulaire ainsi que le flux plasmatique rénal et, ils augmentent la fraction de filtration (139).

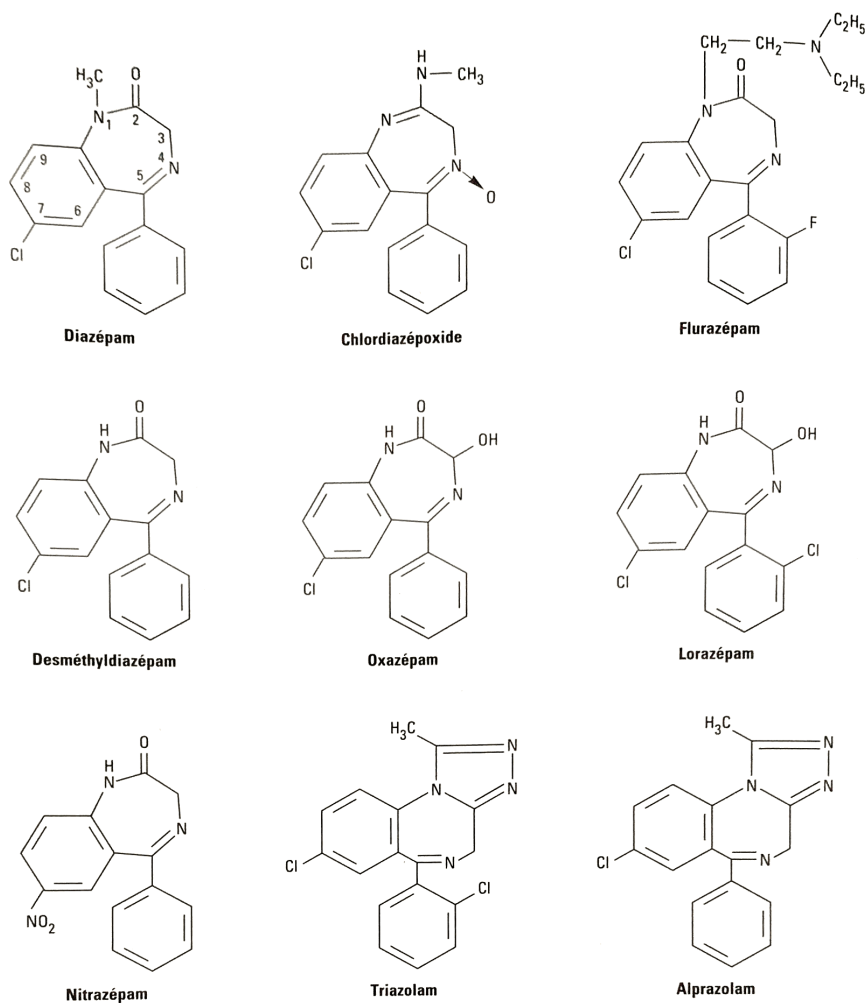
Le métabolisme de l'enflurane et du sévoflurane aboutissent à la formation d'ions fluor. Des changements de capacité de concentration du rein ont été observés après une exposition prolongée à l'enflurane mais pas au sévoflurane. La différence entre ces deux produits peut être liée au fait que, l'enflurane est métabolisé en partie par des enzymes rénales donnant des ions fluor à l'intérieur du rein (139).

En revanche, concernant le sévoflurane, son stockage est proportionnel à la durée de l'anesthésie (237). De ce fait, lorsqu'il est utilisé à faible dose et sur une courte durée, il va produire peu d'HFIP et d'ion fluorures. D'après des études, l'utilisation prolongée de sévoflurane entraînerait une insuffisance rénale (240,241,275,276). On ne sait pas si l'HFIP ou les ions fluorures qui sont responsables de cette toxicité. Visiblement, cette insuffisance serait produite à cause de la libération d'ions fluors.

#### 6.4.4 Les benzodiazépines

Les benzodiazépines (bzd) sont les anxiolytiques-hypnotiques les plus utilisées. Toutes les structures indiquées sont celles des 1,4-benzodiazépines et la plupart contiennent un groupement carboxamide sur le noyau hétérocyclique à 7 carbones. Un substituant en position 7, tel un halogène ou un groupement azoté, est nécessaire pour l'activité anxiolytique-hypnotique (Figure 6.21).

Figure 6.21 : Structures chimiques des benzodiazépines

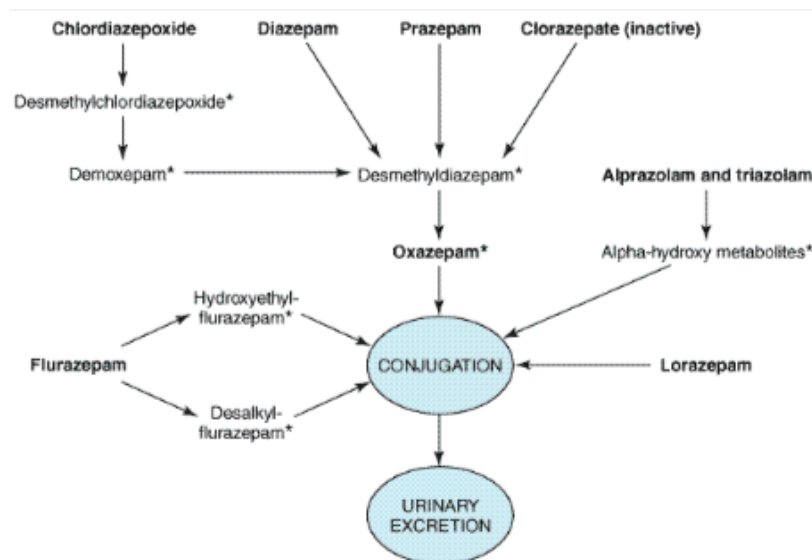


Source : Katzung neuvième édition, Pharmacologie fondamentale et clinique (139)

La solubilité dans les lipides joue un rôle majeur dans la détermination de la vitesse à laquelle un anxiolytique-hypnotique pénètre dans le système nerveux central (SNC). Plus la liposolubilité est grande, plus la pénétration dans le SNC est rapide et permet la survenue de l'effet souhaité.

La majorité des benzodiazépines subissent une oxydation microsomale (réaction de phase I), incluant une N-désalcoylation et une hydroxylation aliphatique. Les métabolites sont secondairement conjugués (réaction de phase II) pour former des glucuronides excrétés dans l'urine. Cependant, de nombreux métabolites des benzodiazépines formés au cours de la phase I sont actifs avec des demi-vies plasmatiques longues. Comme cela est indiqué sur la figure 6.22, le desméthyldiazépam a une demi-vie d'élimination de plus de 40H et, est un métabolite actif (139).

Figure 6.22 : Biotransformation des benzodiazépines

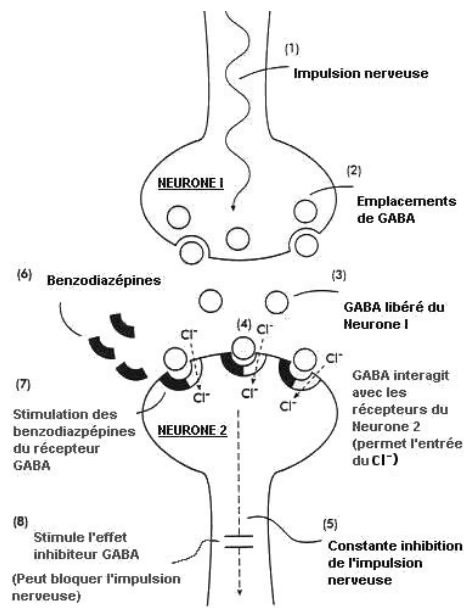


Source : Katzung neuvième édition, Pharmacologie fondamentale et clinique (139)

Les métabolites hydrosolubles des benzodiazépines et des autres anxiolytiques-hypnotiques sont excrétés essentiellement par le rein. Des changements de la fonction rénale n'ont pas d'effet marqué sur l'élimination des molécules mères.

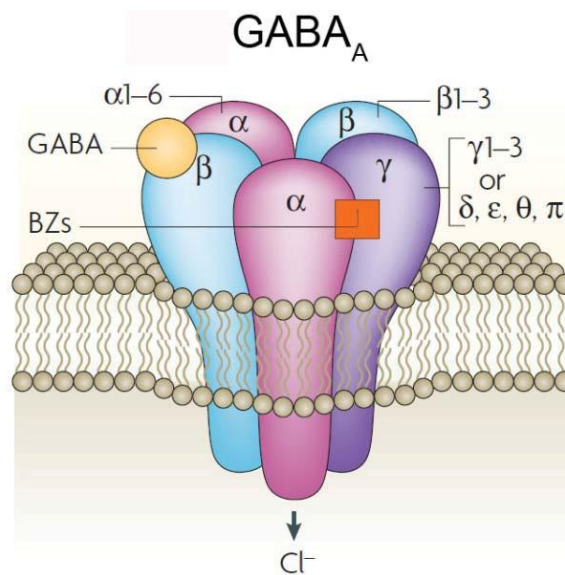
Les benzodiazépines se lient aux composants moléculaires du récepteur GABA présent sur les membranes neuronales du SNC. Les bzd potentialisent les effets du GABA en augmentant la fréquence d'ouverture du canal chlorure (99,277)(Figure 6.23 et Figure 6.24). Ainsi, elles provoquent des effets sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques, amnésiants, myorelaxants et, anticonvulsivants (278,279).

Figure 6.23 : Mécanisme d'action des benzodiazépines au niveau d'un neurone



Source : tpebenzodiazepines.wordpress

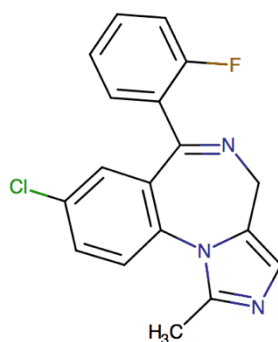
Figure 6.24 : Illustration du récepteur GABA incluant les différentes sous-unités le composant et les sites de liaisons de ses différents ligands



Jacob et al., Nature Reviews Neuroscience, 2008

Source : Jacob et al, Nature reviews neuroscience, 2008

#### 6.4.4.1 Midazolam



Source : drugbank

Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines commercialisé dans Midaject® et Hypnovel®. La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet à la partie active du midazolam de former des sels hydrosolubles à partir des composés acides (280).

D'un point de vue pharmacocinétique, l'administration du midazolam par voie intramusculaire permet une absorption rapide et complète (90% de biodisponibilité). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes.

En revanche, après une administration par voie intraveineuse, il y a deux phases distinctes de distribution. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,7 à 1,2 l/kg. Il est très lié aux protéines plasmatiques (96-98%) (280).

Le midazolam est presque entièrement éliminé par biotransformation. Il est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 et 3A5 du cytochrome P450. Le métabolite principal, urinaire et plasmatique, est l'alpha-hydroxymidazolam (281). Il existe un autre métabolite secondaire, peu actif, et en proportion plus faible : le 4-hydroxymidazolam (135).

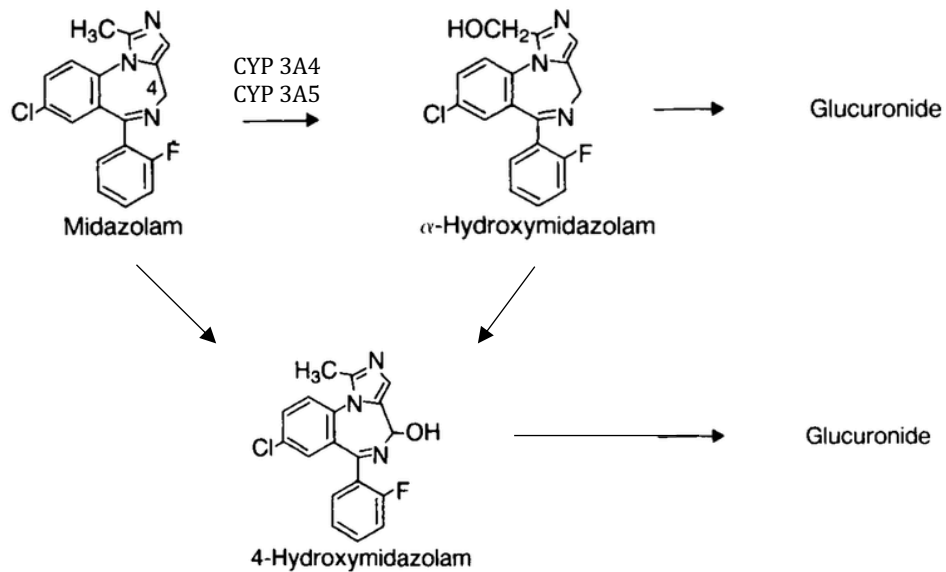
L'alpha-hydroxymidazolam est actif mais, il ne contribue que faiblement (environ 10 %) à l'effet du midazolam administré par voie intraveineuse (280)(Figure 6.25). Ce dernier a une demi-vie d'élimination de moins d'une heure. La demi-vie d'élimination du midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures. La clairance plasmatique se situe entre 300 et 500 mL/min (280).

Chez les patients de plus de 60 ans, la demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à quatre fois.

Chez les patients obèses, la demi-vie moyenne est supérieure (environ 5,9H). Cette augmentation s'explique notamment par un volume de distribution plus important.

Chez les patients en USI/réanimation, la demi-vie d'élimination du midazolam peut être prolongée de six fois.

Figure 6.25 : Métabolisme du midazolam



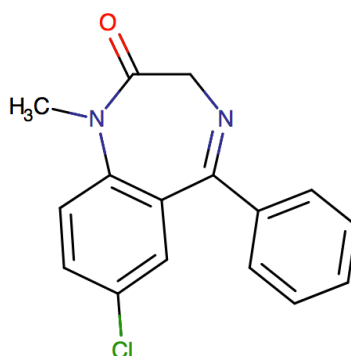
Source : image modifiée, effets indésirables médicamenteux et le patient gériatrique

D'un point de vue pharmacodynamique, l'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par un délai et une action de courte durée. Les effets sédatifs, hypnotiques et myorelaxants sont majoritaires (282).

Il est indiqué par voie intraveineuse lors d'une anesthésie en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques ou, lors de l'induction (283).



#### 6.4.4.2 Diazépam



Source : drugbank

Le diazépam ou Valium® appartient à la famille des 1,4-benzodiazépines.

D'un point de vue pharmacocinétique, après une administration intraveineuse de diazépam, la décroissance des taux plasmatiques s'effectue en 2 phases :

- Une phase de distribution rapide (30 à 60 minutes) avec des concentrations proches de celles obtenues après une administration par voie orale
- Une phase d'élimination plus lente

Le volume de distribution est d'environ 1 à 2 L/kg. La clairance totale plasmatique est de 30 mL/min. La liaison aux protéines est importante (95 à 98%) (284). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 40 heures. L'état d'équilibre est atteint au bout d'une semaine minimum.

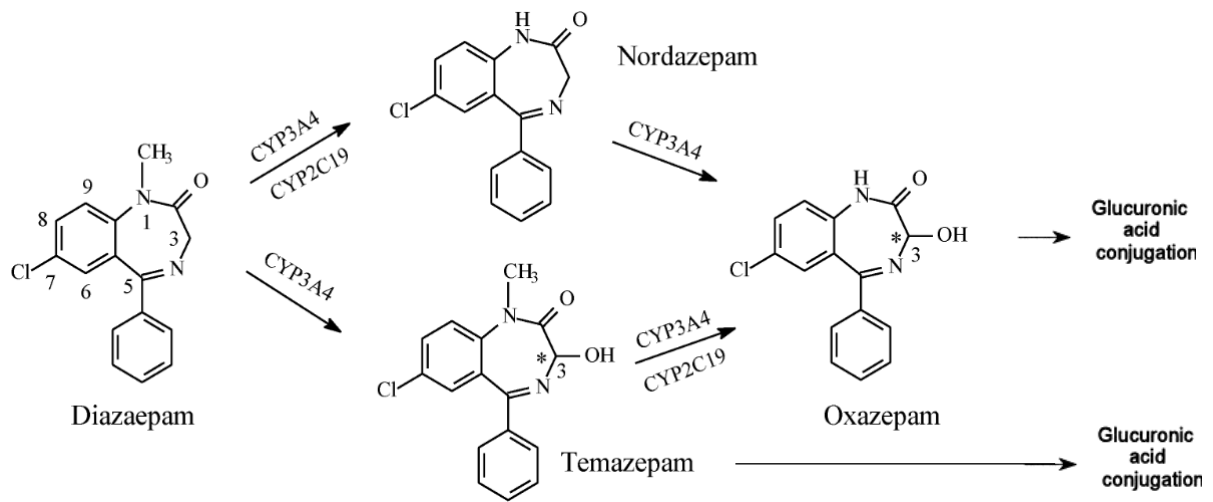
Le diazépam est métabolisé par le CYP3A4 et CYP2C19 donnant de nombreux métabolites actifs. Dans un premier temps, lors de la phase I, les métabolites obtenus sont (285,286):

- Le desméthyldiazépam (ou nordazépam) avec un  $T_{1/2}$  de 90H (284),
- L'oxazépam avec un  $T_{1/2}$  de 8H (287),
- Le témazépam avec un  $T_{1/2}$  d'environ 6,5H (288),

A noter que le témazépam donne lui-même comme métabolite de l'oxazépam (Figure 6.26)(289).

Chez le patient âgé, le métabolisme hépatique ainsi que la clairance totale sont diminués. Il faut diminuer les doses (284). Chez le patient insuffisant hépatique, la demi-vie est augmentée.

Figure 6.26 : Métabolisme du diazépam et ses métabolites

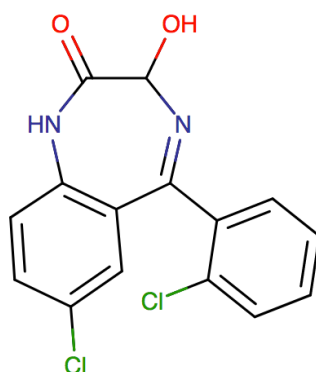


Sources : modifiée, mdpi.com et researchgate.net

D'un point de vue pharmacodynamique, le diazépam a un délai d'action court mais une longue durée d'action (289).

Il est indiqué dans l'induction et la potentialisation de l'anesthésie. Son utilisation permet de maintenir la sédation en post-opératoire dans les services d'USI. De même, il est utilisé dans les urgences neuro-psychiatriques pour la prise en charge du sevrage alcoolique (290).

#### 6.4.4.3 Lorazépam



Source : drugbank

Le Lorazépam appartient à la famille des 1,4-benzodiazépines. On le trouve commercialisé dans les spécialités Temesta® ou Ativan®.

D'un point de vue pharmacocinétique, le lorazépam a une durée d'action intermédiaire (291). Il peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Après administration intramusculaire, le lorazépam est rapidement absorbé pour atteindre sa concentration maximale dans les 3 heures. Le volume de distribution est de 1 L/kg. La clairance totale est de 55 mL/min. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 20 heures. L'état d'équilibre est atteint en 3 jours environ (292).

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation. Le lorazépam a 5 métabolites différents dont le principal est le dérivé glucuronoconjugué. Les substances hydrosolubles sont inactives et excrétées dans les urines (135).

Chez les patients insuffisants hépatiques, on observe un doublement de la demi-vie.

Comme pour le diazépam, le lorazépam est utilisé pour maintenir la sédation en post-opératoire dans les services d'USI. Il est utilisé pour la prise en charge du sevrage alcoolique.

#### 6.4.4.4 Effets indésirables communs

Les effets indésirables des benzodiazépines sont dominés par des troubles mnésiques lorsque l'utilisation est prolongée. Pour éviter cet effet, des benzodiazépines de courtes durées sont utilisées avec des bolus (277).

Une dépendance psychologique et physique peut survenir à la suite d'une utilisation ponctuelle ou répétée. Celle-ci se traduit par un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (125,293) (cf partie effets indésirables communs aux médicaments de la sédation).

#### 6.4.4.5 Antidotes

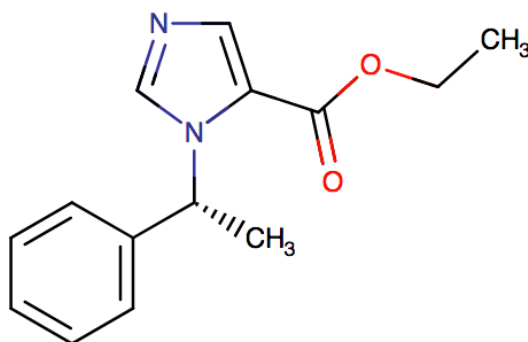
Le flumazénil ou Anexate® fait partie des 1,4-benzodiazépines avec une forte affinité pour le récepteur des benzodiazépines. En revanche, il se comporte comme un antagoniste compétitif. D'ailleurs, c'est le seul antagoniste du récepteur des benzodiazépines (294).

Il bloque de nombreux effets des benzodiazépines, mais ne bloque pas les effets centraux des anxiolytiques-hypnotiques. Il est utilisé pour empêcher les effets dépresseurs centraux induits par un surdosage aux benzodiazépines, ainsi que dans les procédures de réveils « accélérés » après une anesthésie avec des benzodiazépines.

En revanche, l'effet antagoniste de flumazénil est moins prévisible concernant la dépression respiratoire. De même, il peut précipiter la survenue d'un syndrome de sevrage (139).

## 6.4.5 Agents d'induction non barbituriques

### 6.4.5.1 Etomidate



Source : drugbank

#### 6.4.5.1.1 Propriétés principales et indications

L'étomidate est un imidazolé carboxylé présenté sous forme d'émulsion d'huile dans l'eau commercialisé sous le nom d'Hypnomidate® (295). Il appartient à la famille des hypnotiques purs. Après administration par voie intraveineuse, il a une brève durée d'action (296).

D'un point de vue pharmacocinétique, l'étomidate est une molécule faiblement lipophile, basique, et non ionisée dans le plasma. Sa cinétique évolue selon un système tri compartimental. Ainsi, il est distribué de manière rapide vers les organes les plus perfusés (comme le cerveau) expliquant son effet quasi instantané. La concentration plasmatique pour induire un effet hypnotique est en moyenne de 0,3 µg/ml. Son volume total de distribution (Vdss) est environ égal à 4,5 l/kg (295).

Sa clairance sanguine est élevée (1,2 L/min). Elle est proche du débit sanguin hépatique. Il est hydrolysé par des enzymes microsomiales au niveau hépatique et par des estérases plasmatiques. Après 24 heures, 75% de la dose administrée est éliminée de manière rénale sous forme de métabolites inactifs (297). Une partie du produit est présent dans les fèces. Son élimination est conditionnée par sa redistribution lente depuis le compartiment profond. La demi-vie terminale est d'environ 3 à 5 heures. Une élévation de la demi-vie a été observée chez les cirrhotiques (295).

D'un point de vue pharmacodynamique, il agit sur les récepteurs du GABA-A (298). De ce fait, il augmente la fréquence d'ouverture du canal chlorure pour accentuer son effet dépresseur. Ainsi, il exerce un effet hypnotique entraînant une perte rapide et brève de la conscience (299).

Il est indiqué pour l'induction des anesthésies générales particulièrement chez le patient à l'hémodynamique instable. Son utilisation potentialise les agents anesthésiques gazeux. Il est privilégié pour des interventions peu douloureuses de courtes durées nécessitant un réveil rapide.

#### 6.4.5.1.2 Effets indésirables notable

L'étomidate freine la fonction du cortex surrénalien en inhibant la synthèse des stéroïdes, au niveau essentiellement de l'enzyme 11 $\beta$  hydroxylase, dépendante du CYP450.

Cette inhibition enzymatique entraîne :

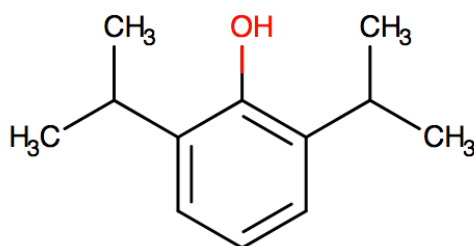
- une diminution de la sécrétion du cortisol,
- une accumulation de ses précurseurs tels que le 11-désoxycortisol,
- une diminution de la sécrétion d'aldostérone
- une augmentation par rétro contrôle de la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) (300).

Lors d'une perfusion prolongée, il y a un risque de dysfonctionnement corticosurrénalien (301). De ce fait, une désorientation, et un retard au réveil sont possibles (302). Un surdosage en étomidate peut entraîner une dépression respiratoire et même, un arrêt respiratoire.

Le traitement dépend de la nature et de la sévérité des symptômes. Une assistance respiratoire est nécessaire lors d'une dépression respiratoire. L'administration d'hydrocortisone permettra d'arrêter l'insuffisance surrénalienne.

### 6.4.5.2 Propofol

#### 6.4.5.2.1 Propriétés principales et indications



Source : drugbank

Le propofol ou Diprivan® est un alkylphénol présenté sous forme d'émulsion d'huile dans l'eau (303). Son administration est IV. Il permet une anesthésie générale d'action rapide (délai de 30 secondes) et de courte durée.

D'un point de vue pharmacocinétique, la décroissance plasmatique du propofol se caractérise en 3 phases, ce qui correspond en fait, à 3 demi-vies (304) :

Chez l'adulte (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 3,0 mg/kg (304)

T <sub>1/2</sub> alpha	2,8 min
T <sub>1/2</sub> bêta	31 min
T <sub>1/2</sub> gamma	355 min

Chez l'enfant (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 2,5 mg/kg (304)

T <sub>1/2</sub> alpha	4,1 min
T <sub>1/2</sub> bêta	56 min
T <sub>1/2</sub> gamma	735 min

Chez le nourrisson (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 4,0 mg/kg (304)

T <sub>1/2</sub> alpha	4,1 min
T <sub>1/2</sub> bêta	25 min
T <sub>1/2</sub> gamma	320 min

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques (305):

	<b>Volume de distribution (L)</b>	<b>Clairance plasmatique (L/min)</b>	<b>T<sub>1/2</sub> gamma (min)</b>
<b>Anesthésie</b>			
Nourrisson	0,95 L/kg	0,049L/kg	320
Enfant	0,72 L/kg	0,03L/kg	735
Adulte	18,9	1,77	355
<b>Sédation-Réanimation</b>			
Adulte		2,27	1353

Le propofol se distribue largement dans l'organisme et s'élimine rapidement (clairance totale : 1,5 à 2 litres/min). L'élimination s'effectue par le métabolisme hépatique et, est dépendante du débit sanguin hépatique. Il est transformé en conjugués inactifs ainsi qu'en dérivés quinoliniques qui sont excrétés dans les urines (306).

Pour des interventions dont la durée est supérieure à 1 heure, il paraît un risque d'accumulation. La conséquence est la prolongation des effets sédatifs et anesthésiques. En présence de fentanyl, les taux sanguins de propofol sont plus élevés.

D'un point de vue pharmacologique, la majorité du propofol (environ 70%) est métabolisée en propofol glucuronide dont le gène UDP-glucuronosyltransférase codé par UGT1A9 (famille UDP glucuronosyltransférase 1) est responsable (Figure 6.27) (307,308).

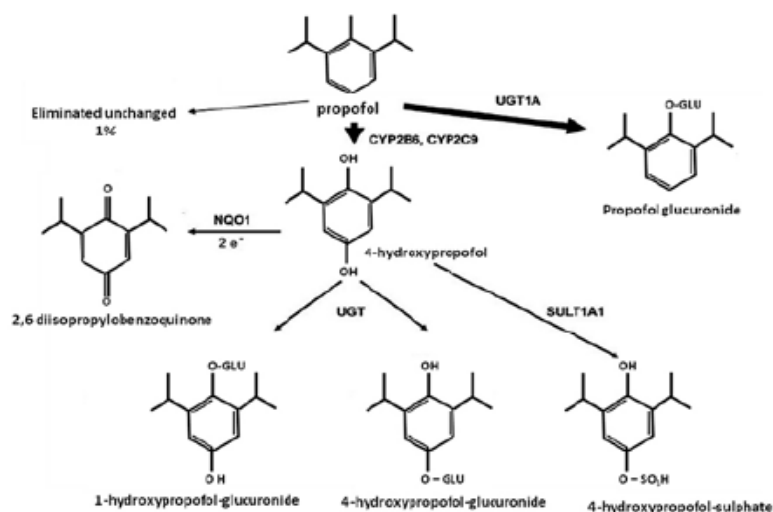
Une voie alternative de biotransformation du propofol (environ 29%) est réalisée par les enzymes codées par les CYP2B6 et CYP2C9 en 4-hydroxypropofol. Le ainsi 4-hydroxypropofol est lui-même transformé par les gènes (309) :

- NQO1 pour obtenir le 2,6-diisopropyl-1,4-benzoquinone
- SULT1A pour obtenir le 4-hydroxypropofol-sulphate
- UGT pour obtenir les composés 1- et 4-hydroxypropofol 1-O-β- D -glucuronide (310,311)

Tous les métabolites sont inactifs, à l'exception du 2,6-diisopropyl-1,4-quinol qui possède environ un tiers de l'activité hypnotique du propofol (303,312).



Figure 6.27 : Métabolisme du propofol



Source : The impact of genetic factors on response to anaesthetics, Mikstacki (313)

Le propofol semble être un agoniste des récepteurs au GABA-A (314). Il permettrait d'augmenter la fréquence d'ouverture du canal chlorure et ainsi accentuer son effet dépresseur (315). Lors d'une utilisation de courte durée et à faible concentration, il n'inhibe pas la synthèse des hormones corticosurrénales (316). Son mécanisme d'action est mal connu. En revanche, il entraîne une diminution de la pression artérielle générale au cours de la phase d'induction, essentiellement par le biais, d'une diminution des résistances vasculaires périphériques. De plus, il a des propriétés inotropes négatives.

Il réduit le débit sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le métabolisme cérébral. Cette réduction de la pression intracrânienne est plus importante chez les patients ayant un traumatisme crânien (317).

Il est utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. Son utilisation pour la sédation est indiquée pour des gestes chirurgicaux ou des procédures diagnostiques, seul ou associé à une anesthésie locale ou loco régionale. De même, il est indiqué pour la sédation des patients de plus de 16 ans ventilés en USI.

#### 6.4.5.2.2 Effet indésirable : PRIS Syndrome

Le syndrome de perfusion du propofol ou PRIS syndrome (propofol infusion syndrom), est un effet indésirable rare et potentiellement mortel. Plusieurs facteurs de risques ont été à ce jour identifiés : jeune âge (le propofol est contre indiqué chez les patients de moins de 16 ans pour la sédation continue en Unité de Soins Intensifs), diminution des apports en hydrates de carbone (jeûne périopératoire), co-administration de metformine, diminution de l'apport tissulaire en oxygène, lésion neurologique grave et/ou sepsis, fortes doses d'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques (vasoconstricteurs, stéroïdes, agents inotropes) ou utilisation de propofol à des doses supérieures à 4 mg/kg/h durant plus de 48 h.

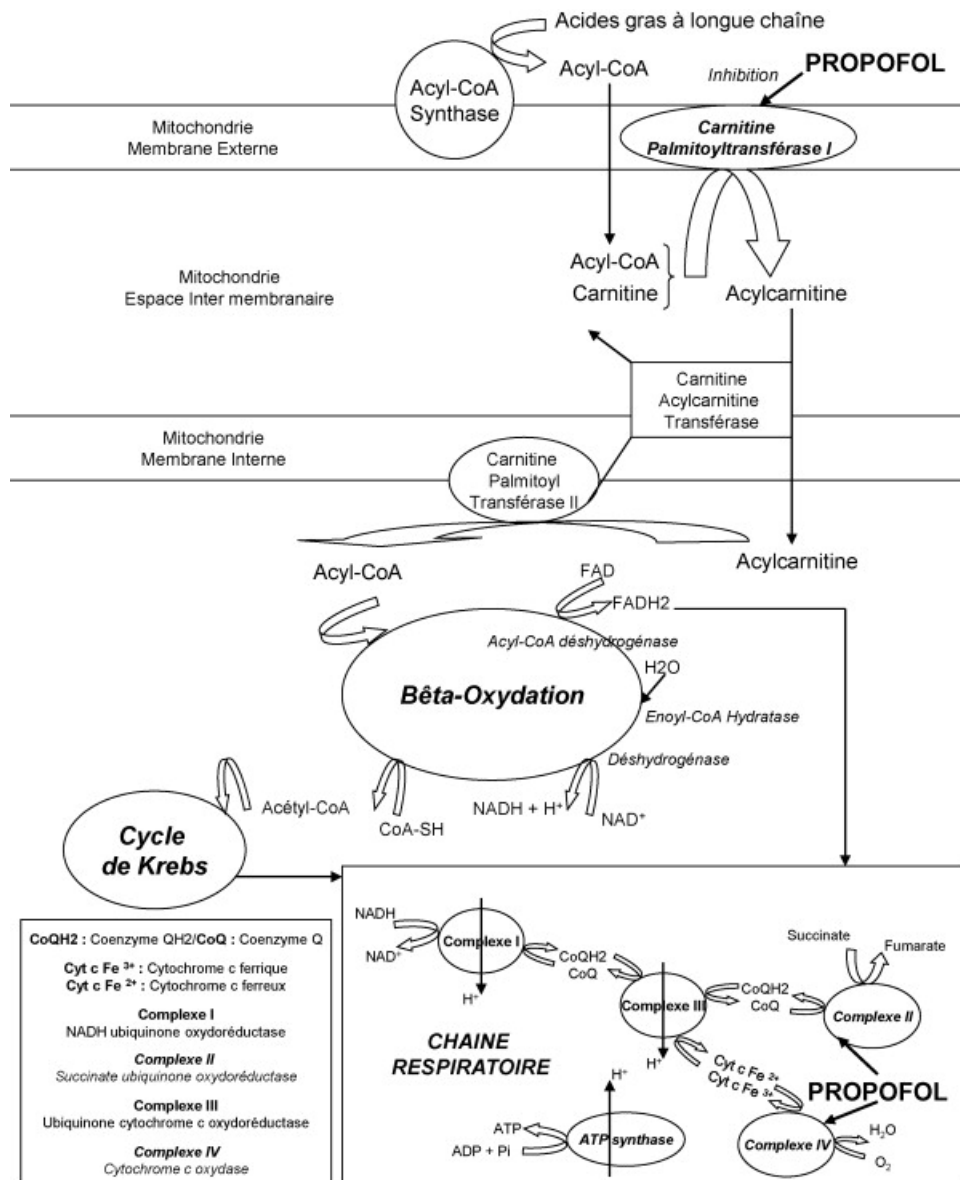
Le mécanisme n'est pas complètement élucidé. C'est une atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale (Figure 6.28). Ce risque est augmenté par une susceptibilité génétique. Les patients recevant de façon concomitante des corticoïdes et des vasopresseurs associés au propofol sont plus susceptibles d'avoir ce syndrome (318). La symptomatologie comprend des troubles du rythme cardiaque associés à une acidose métabolique (lactique), une hyperlipidémie, une rhabdomyolyse, une myoglobinurie et une hépatomégalie (122,319–321).

La rhabdomyolyse est la destruction des fibres musculaires dont le contenu, notamment la myoglobine, passe dans la circulation sanguine et les liquides extracellulaires. Puisque la destruction de la fibre musculaire entraîne la libération de potassium, l'hyperkaliémie est l'une des principales caractéristiques de la rhabdomyolyse (322). La myoglobine est éliminée par les reins alors, un risque élevé d'insuffisance rénale survient. Par ailleurs, la coloration verdâtre de l'urine est signalée après l'administration de propofol avec ou sans la présence d'un syndrome de perfusion au propofol (323).

En cas de survenue ou face à la suspicion d'un syndrome de perfusion du propofol, il est nécessaire d'arrêter le propofol et d'utiliser un autre traitement sédatif. L'évolution dans la grande majorité des cas est favorable (122).

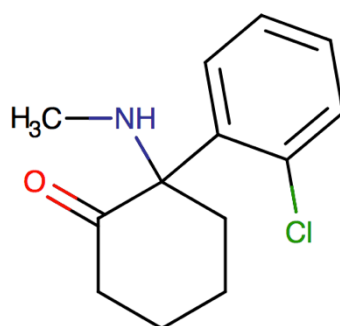
Des mesures de surveillance peuvent être mises en place, notamment en cas de perfusion prolongée ou à forte posologie. Pour ce faire, on utilise le monitoring électrocardiogramme (ECG), la réalisation de gaz du sang artériels avec le dosage des lactates, le dosage des protéines kinases K (CPK) et le dosage des triglycérides.

Figure 6.28 : Mécanisme d'action du PRIS syndrome induit par le propofol



Source : Le syndrome de perfusion du propofol, N. Laquay (324)

### 6.4.5.3 Kétamine

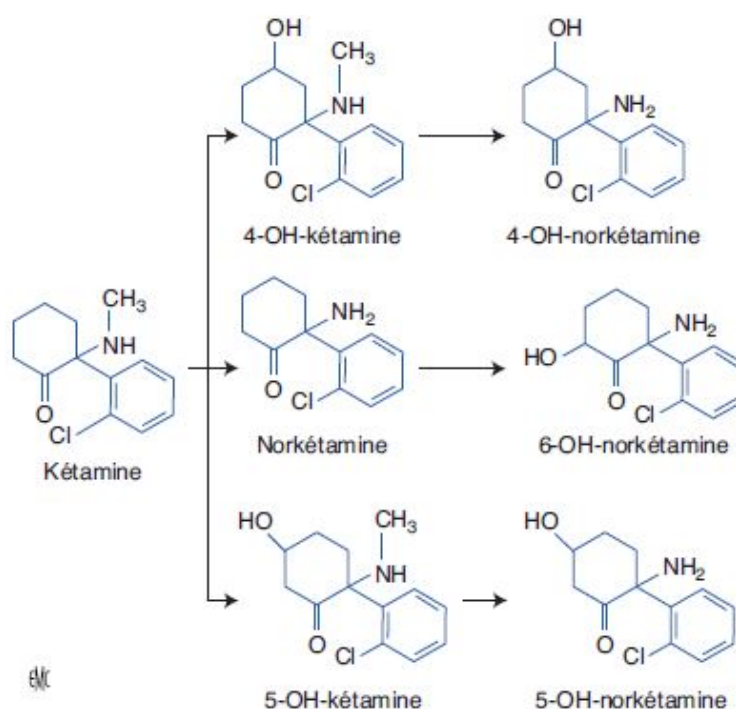


Source : drugbank

La kétamine est commercialisée sous le nom de Ketalar®. Son administration peut se faire par voie IV ou intra musculaire (IM). Après son administration, elle provoque une anesthésie dissociative dose-dépendant plongeant le patient dans un état cataleptique associant une analgésie profonde à un sommeil superficiel. Les yeux restent ouverts, les pupilles sont dilatées et apparaît un nystagmus. Le réflexe cornéen est conservé. Le tonus musculaire est augmenté et des mouvements du corps sans relation avec la stimulation chirurgicale peuvent-être observés. Elle empêche donc le système thalamocortical de communiquer avec le système limbique (135)(325).

D'un point de vue pharmacocinétique, elle est métabolisée au niveau hépatique par le CYP3A4 et CYP3A5. Son métabolite principal est la norkétamine (80%) possédant une activité intrinsèque trois fois inférieure à la kétamine (Figure 6.29). La demi-vie plasmatique terminale d'élimination est d'environ 3 heures chez l'homme (326). Elle est principalement éliminée par voie urinaire et faiblement par voie fécale (327).

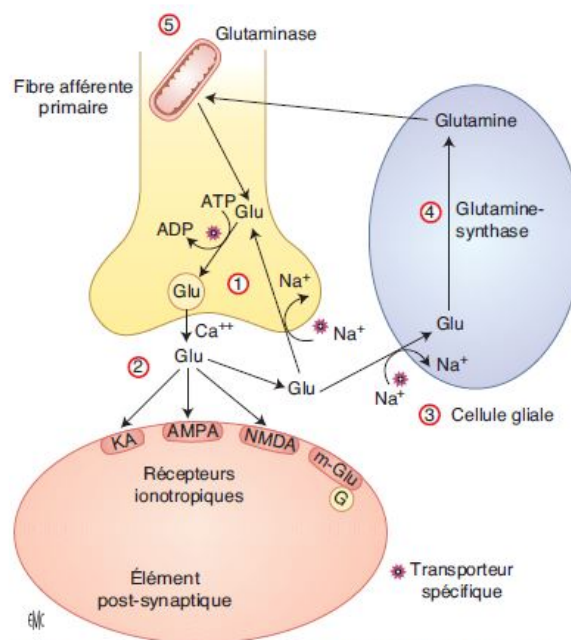
Figure 6.29 : Métabolisme de la kétamine



Source : Anesthésie-Réanimation 1 Volume 9 > n°3

- Elle inhibe la transmission glutamatergique et exerce un effet d'antagoniste non compétitif sur les récepteurs NMDA, AMPA et Kaïnate. De même, elle se fixe à l'intérieur du canal  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  une fois ouvert pour le bloquer.
- Ensuite, elle a une action d'agoniste des récepteurs morphiniques de type mu et kappa
- En revanche, elle diminuerait la durée d'ouverture des récepteurs cholinergiques de type muscariniques

Figure 6.30 : Synapse glutamatergique



Légende :

ATP : adénosine triphosphate

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

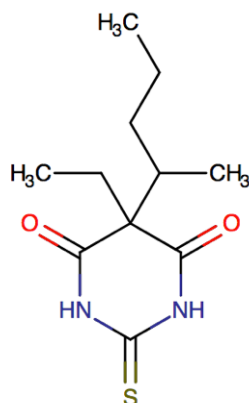
AMPA : acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

Son utilisation est faite pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie avant d'autres agents anesthésiques généraux. Lors d'instabilité hémodynamique, elle est choisie car elle maintient l'activité respiratoire et cardiovasculaire (332). Elle a un intérêt chez le grand brûlé (327). Son utilisation potentialise les agents anesthésiques gazeux de faible puissance.

Des agitations, désorientations et hallucinations, sont constatées lors du réveil. L'augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque sont rapportées. Des contractions musculaires désordonnées peuvent avoir lieu (333).

## 6.4.6 Agents d'induction barbituriques

### 6.4.6.1 Thiopental



Source : drugbank

Le thiopental est un barbiturique soufré commercialisé en flacon de poudre à reconstituer avant de l'injecter par voie IV sous les noms de Pentothal® et Nesdonal®. Il a une courte durée d'action.

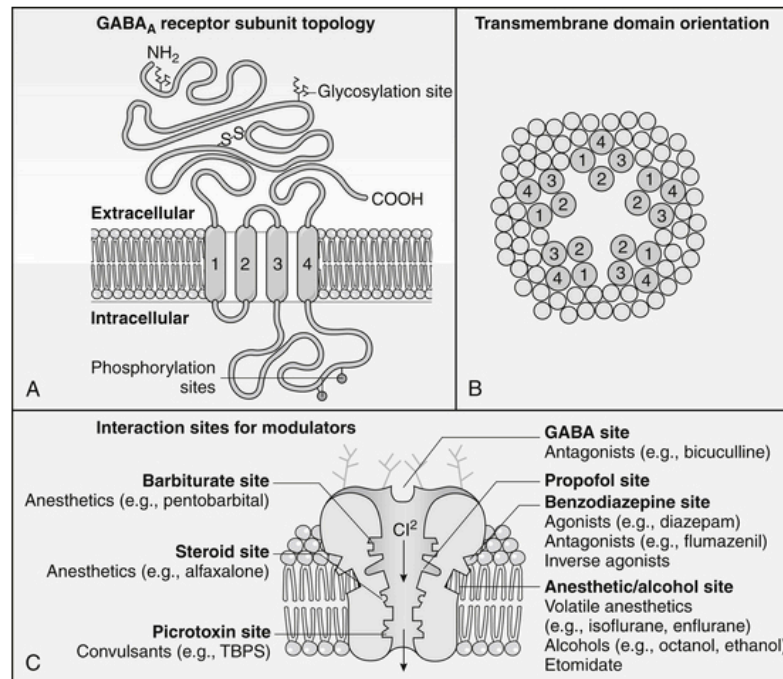
D'un point de vue pharmacocinétique, après une administration intraveineuse en bolus et grâce à sa propriété lipophile, il traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique pour provoquer une perte de la conscience dans les 10 secondes et une anesthésie d'une durée de 3 à 5 minutes (334).

Sa distribution dans les autres tissus tels que les muscles et les graisses se réalise rapidement. Il subit une redistribution ultérieure, ainsi, la concentration sanguine diminue rapidement, et l'effet anesthésique s'estompe. La demi-vie de la phase de distribution est d'environ 8 minutes et la phase de redistribution est d'environ 63 min pour une dose de 6,7 mg de thiopental sodique/kg (334).

Il est principalement métabolisé par CYP450 et donne des métabolites inactifs, excrétés alors dans les urines (335).

D'un point de vue pharmacodynamique, les barbituriques facilitent et potentialisent l'action du GABA, neurotransmetteur inhibant la transmission post-synaptique (336). Ils diminuent la fréquence d'ouverture des canaux chlores et augmentent leurs durées d'ouvertures (Figure 6.31). Le thiopental entraîne une hypotonie musculaire et déprime le système respiratoire.

Figure 6.31 : Structure du GABA avec des différents sites d'interactions



Source : Récepteurs des benzodiazépines : des nouvelles perspectives (337)

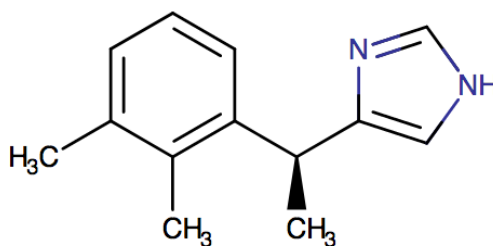
Il est indiqué pour des anesthésies de courtes durées sans intubation. Il est utilisé en complément d'une anesthésie générale pour les patients ayant une augmentation de la pression intracrânienne (338). En effet, il diminue le métabolisme cérébral et l'utilisation de l'oxygène. Le flux sanguin cérébral est également diminué. Son utilisation est faite pour le contrôle des états convulsifs (339).

Un surdosage entraîne une chute rapide de la tension artérielle allant à l'arrêt cardiaque. L'administration de dopamine ou de noradrénaline est utilisée pour traiter la chute de la tension (135)(320).

Des crises de porphyrie sont décrites avec le thiopental. Les porphyries sont un groupe de troubles de la voie de biosynthèse de l'hème, appartenant à des maladies autosomiques dominantes, évoluant par crise. La cause est un déficit partiel d'une des enzymes de la biosynthèse de l'hème. Ainsi, il y a une accumulation de porphyrines et des précurseurs (340,341). On observe un noircissement des urines au contact de l'air. Le risque est la paralysie respiratoire et une prolongation de la ventilation mécanique.



#### 6.4.7 Dexmédétomidine



Source : drugbank

La dexmédétomidine ou Dexdor® appartient aux autres hypnotiques et sédatifs. Du fait de sa courte durée d'action, son administration se fait exclusivement par IVSE.

D'un point de vue pharmacocinétique, la dexmédétomidine présente un modèle bicompartimental. Elle est rapidement distribuée. Sa demi-vie centrale est d'environ 6 minutes. La demi-vie terminale d'environ 1,5H et son Vdss est d'environ 93L. La clairance est d'environ 43L/H (342). Elle possède une linéarité pharmacocinétique pour des doses allant de 0,2 à 1, µg/kg/H. Il n'y a pas d'accumulation (342).

Son élimination majoritaire a lieu par métabolisation hépatique. Il existe trois types de réactions initiales métaboliques : N-glucuronidation directe, N-méthylation directe et oxydation catalytique par le CYP450 (CYP2A6, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 et CYP2C19) (342). La majorité des métabolites urinaires sont deux isomères N-glucuronides et le N-méthyl 3-hydroxyméthyl dexmedetomidine O-glucuronide. Ces métabolites présentent une activité pharmacologique négligeable (342).

Les patients ayant une atteinte hépatique présentent une diminution de la clairance hépatique et une prolongation de la demi-vie d'élimination plasmatique.

D'un point de vue pharmacodynamique, elle agit comme un agoniste sélectif des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  au niveau du SNC et du cœur. Elle diminue la libération de noradrénaline provoquant une inhibition du système nerveux sympathique.

Les effets sympatholytiques sont dus à la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Les effets sédatifs sont liés à une diminution de la stimulation du locus coeruleus, le principal noyau noradrénergique, situé dans le tronc cérébral. Elle possède des effets antalgiques et anesthésiques/antalgiques sans effet dépresseur respiratoire (343).

Les effets cardiovasculaires dépendent de la dose. Avec des doses importantes, les effets périphériques vasoconstricteurs prédominent. Ils entraînent ainsi une augmentation de la résistance vasculaire systémique et de la pression artérielle(344).

Elle est indiquée pour la sédation en USI chez l'adulte nécessitant un état de sédation pas plus profond que celui permettant une réponse à un stimulus verbal (échelle RASS) (345,346).

Des bradycardies, blocs auriculo-ventriculaires et arrêts cardiaques sont décrits (347). Des troubles du métabolisme comme des hyper et des hypoglycémies sont rapportés. Un syndrome de sevrage est possible (342).

## 6.5 Effets indésirables communs aux médicaments des sédations

### 6.5.1 Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage des opiacés se manifeste par de l'anxiété, l'augmentation de la fréquence respiratoire, une transpiration, des bâillements, une rhinorrhée, des signes de mydriase et des crampes (126). Dans certains cas d'après la littérature, des nausées, de la fièvre et même de l'HTA sont retrouvés (192).

Il existe un syndrome de sevrage pour les benzodiazépines ayant lieu entre 2 à 10 jours après l'arrêt du traitement se caractérisant par un grand polymorphisme (348). Nous retrouvons les symptômes suivants (liste non-exhaustive) : des cauchemars, des tremblements, des agitations, des sueurs, un malaise généralisé (état dépressif) etc...

La forme majeure du syndrome de sevrage peut associer aux symptômes décrits précédemment (349) :

- Des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques
- Des épisodes psychotiques aigus, évoquant le delirium tremens.

### 6.5.2 Agitation et délirium

Le syndrome de sevrage aux agents de la sédation et de l'analgésie se caractérise par un syndrome confusionnel avec agitation. Des symptômes physiques ou psychiques sont retrouvés lors de l'interruption brutale du traitement (124).

Le syndrome confusionnel est une pathologie potentiellement grave chez les patients de réanimation se caractérisant par un début brutal : troubles de la conscience ou pensée désorganisée (125,126). L'hypoxémie ainsi que l'hypotension sont des causes de syndromes confusionnels (350). De ce fait, ce syndrome contribue à allonger la durée de ventilation, augmenter le risque d'extubation accidentelle, et engendrer des complications (351).

### 6.5.3 Retard de réveil

Pour une anesthésie de courte durée, l'ouverture des yeux se fait 15 minutes après l'arrêt des anesthésiants. Si ce délai est supérieur, on parle de retard de réveil. Pour des anesthésies longues (> 2 heures), le délai dépend de la demi-vie l'agent hypnotique (352). L'utilisation d'un morphinique permet de diminuer les concentrations d'hypnotiques et d'accélérer le réveil (353).

L'obésité est un facteur du retard de réveil. Les agents anesthésiques s'accumulent après une anesthésie prolongée. Ainsi, pour les personnes obèses, il est conseillé d'utiliser les agents les moins liposolubles.

Les médicaments eux-mêmes peuvent être à l'origine du retard de réveil. L'utilisation de morphiniques à des doses modérées à fortes (fentanyl ou le sufentanil) en postopératoire prolonge l'effet sédatif et donc, un retard de réveil.

De même, des insuffisances liées aux organes du patient influencent les réveils (insuffisant hépatique, rénal ou cardiaque) (353).

## 6.6 Tableaux récapitulatifs

Tableau 6.4 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp (354–357)

DCI	1A2	2A6	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4 3A5	Pgp
Alfentanil									
Bupivacaïne									
Clonidine									
Dexmédétomidine									
Diazépam									
Enflurane									
Etomidate									
Fentanyl									
Flunitrazépam									
Halothane									
Isoflurane									
Kétamine									
Lidocaïne									
Lorazépam									
Midazolam									
Nalméfène									
Naloxone									
Naltrexone									
Néostigmine									
Propofol									
Rémifentanil									
Ropivacaïne									
Sévoflurane									
Sufentanil									
Vécuronium									

Légende :

Majeur	Mineur
--------	--------

Tableau 6.5 : Principes actifs nécessitant une adaptation posologique pour les insuffisants hépato-cellulaires (354,358–361)

DCI
Alfentanil
Bupivacaïne
Dexmédétomidine
Diazépam
Enflurane
Etomidate
Fentanyl
Flumazénil
Halothane
Kétamine
Lidocaïne
Midazolam
Morphine
Naloxone
Naltrexone
Pancuronium
Ropivacaïne
Sévoflurane
Vécuronium

Tableau 6.6 : Principes actifs nécessitant une adaptation posologique pour les insuffisants rénaux (362–364)

DCI	Adaptation
Clonidine	DFG > 50 mL/min : 100% dose usuelle DFG ≤ 50 mL/min : 75% dose usuelle
Mivacurium	DFG < 90 mL/min : précaution d'emploi
Morphine	DFG > 50 mL/min : 100% dose usuelle DFG 10-50 mL/min : 75% dose usuelle DFG < 10 mL/min : 50% dose usuelle
Néostigmine	DFG > 50 mL/min : 100% dose usuelle DFG 10-50 mL/min : 50% dose usuelle DFG < 10 mL/min : 25% dose usuelle
Pancuronium	DFG > 50 mL/min : 100% dose usuelle DFG 10-50 mL/min : 50% dose usuelle DFG < 10 mL/min : à éviter
Suxaméthonium	DFG < 90 mL/min : précaution d'emploi
Thiopental	DFG ≥ 10 mL/min : 100% dose usuelle DFG < 10 mL/min : 75% dose usuelle

## **7 Modes d'administrations et les dispositifs d'administrations**

### **7.1 Anesthésie locale**

Une anesthésie locale consiste à inhiber de façon réversible la propagation des signaux le long des nerfs. Elle produit des effets tels que l'analgésie et la paralysie (365).

#### **7.1.1 Anesthésie topique : principes et indications**

L'anesthésie topique est une anesthésie de surface. Le médicament, sous forme de gel ou pommade est déposé sur la muqueuse (366).

#### **7.1.2 Anesthésie par infiltration : principes et indications**

L'anesthésie par infiltration consiste à injecter l'agent anesthésiant à proximité des nerfs (367,368).

#### **7.1.3 Mécanisme pharmacologique**

Le principe de l'anesthésie locale repose sur la modification des perméabilités membranaires de l'axone. Initialement, l'agent anesthésique est sous forme non ionisée donc inactif mais diffusible jusqu'à l'axone grâce aux canaux sodiques.

Une fois à l'intérieur de l'axone, le principe actif s'active car le milieu est acide et ne diffuse plus. Il bloque les récepteurs sodiques, entraînant la perte de l'excitabilité et l'arrêt de la conduction du potentiel d'action (365,369).

#### **7.1.4 Toxicités des anesthésiques locaux**

##### **7.1.4.1 Toxicité locale**

Les anesthésiques locaux sont responsables d'une toxicité musculaire (370). Il est retrouvé des altérations des oxydations phosphorylantes, une altération de la membrane et donc une diminution de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) (365,371). La bupivacaïne et la ropivacaïne sont responsables de gonflements des fibres et de la désintégration des structures intracellulaires (372). En conclusion, il en ressort une myonécrose (372,373).

##### **7.1.4.2 Toxicité systémique**

Des toxicités au niveau du SNC sont décrites (374). Des symptômes de logorrhées et d'aphasies peuvent précéder la crise convulsive généralisée (164). D'un point de vue cardiovasculaire, ils peuvent engendrer des hypotensions artérielles par baisse du débit cardiaque (165).

La survenue d'arythmies après l'injection directe de bupivacaïne dans le SNC montre qu'il existe une relation entre les toxicités cardiaques et neurologiques (166).

### 7.1.5 Contres indications

Les anesthésiques locaux sont contres indiqués en cas (369,375) :

- D'allergie au produit
- De trouble de la conduction cardiaque,
- HTA sévère
- D'épilepsie non contrôlée

## 7.2 Anesthésie locorégionale (ALR)

### 7.2.1 Indication et mécanisme d'action

L'anesthésie locorégionale consiste à injecter des anesthésiques locaux au voisinage d'un nerf ou de la moelle épinière pour rendre une partie du corps insensible à la douleur.

Concernant les membres supérieurs, les anesthésiants sont injectés au niveau du cou ou des aisselles. Pour le bas du corps, l'injection est réalisée à proximité de la moelle épinière (rachianesthésie ou péridurale par exemple) (376,377).

L'ALR est intéressante chez les malades fragiles ne supportant pas l'anesthésie générale (378). Elle est pratiquée pour les opérations de chirurgie orthopédique, d'urologie, et ou, de chirurgie digestive (379). Elle peut être associée à une anesthésie générale afin de diminuer des douleurs postopératoires (utilisation d'un anesthésique local de longue action ou cathéter d'injection laissé en place) (378).

### 7.2.2 Blocs périmédullaires

#### 7.2.2.1 La rachianesthésie

La rachianesthésie ou anesthésie spinale, est une anesthésie locorégionale périmédullaire. Elle consiste en l'interruption temporaire de la transmission nerveuse dans l'espace sous-arachnoïdien. L'AL est injecté dans le liquide céphalo rachidien (LCR) (377,380). La rachianesthésie nécessite un franchissement de la dure-mère.

Elle est indiquée pour l'anesthésie obstétricale lors des césariennes, en chirurgie urologique et en chirurgie orthopédique (376).

#### 7.2.2.2 L'anesthésie péridurale

L'anesthésie péridurale consiste à introduire un cathéter dans l'espace péridural (380). Il permet de diffuser l'agent anesthésique. La péridurale ne nécessite pas un franchissement de la dure-mère (injection autour de la dure mère) (381).

Cette anesthésie est très souvent utilisée pour l'accouchement. Elle est aussi utilisée pour traiter des douleurs post-opératoires en USI.

### 7.2.3 Blocs périphériques

Les blocs périphériques permettent d'éviter l'anesthésie générale ou de l'alléger. Ils procurent une analgésie postopératoire dont la durée est modulée par la mise en place d'un cathéter (380).

#### 7.2.3.1 Blocs du membre supérieur

Parmi les blocs du membre supérieur il en existe 2 majoritairement utilisés. On distingue le bloc interscalénique et le bloc axillaire. Il existe d'autres blocs pour le membre supérieur (382).

#### 7.2.3.2 Blocs du membre inférieur

Il existe 3 grands blocs majoritairement utilisés : le bloc fémoral, le bloc sciatique et le bloc lombaire. Il en existe d'autres (383).



#### 7.2.4 Anesthésie Loco Régionale par Intra Veineuse (ALRIV)

L'ALRIV est réalisée par le biais d'un garrot. Elle entraîne une diffusion directe de l'agent anesthésiant depuis les veines vers les nerfs adjacents. La technique est considérée comme simple et reproductible (384).

Elle est indiquée pour une chirurgie brève du membre supérieur (main et de l'avant-bras) dont la durée prévisible est inférieure à 90 minutes (385). Elle bénéficie particulièrement aux patients allergiques, ou insuffisants respiratoires (386). Malheureusement, le temps de réalisation est assez long pour une anesthésie de courte durée (387).

#### 7.2.5 Contres indications

Il existe de nombreuses contres-indications (375) :

- Le refus du patient
- Une pathologie de la coagulation
- Une infection dans la zone de ponction
- Des troubles neurologiques pouvant être aggravés par les produits utilisés
- Une allergie aux anesthésiques utilisés

## 7.3 Anesthésie générale

### 7.3.1 Obligations

On compte 4 étapes avant la réalisation d'une anesthésie générale (*dans le cadre d'un acte chirurgical programmé*) :

- Une consultation d'anesthésie : examiner le patient, examens complémentaires à prescrire si nécessaires, décider de la technique d'anesthésie et informations sur les risques
- Une visite pré-anesthésique (la veille ou dans les heures précédant l'anesthésie)
- L'anesthésie en elle-même
- Le réveil sous surveillance

L'anesthésie générale est majoritairement réalisée à jeun sauf en cas d'urgence. Le relâchement corporel s'accompagne d'une perte des réflexes de protection des voies aériennes. Ainsi, il est possible d'avoir un risque d'inhalation du contenu gastrique causant des pneumopathies d'inhalations (388,389).

### 7.3.2 Mécanisme pharmacologique et indications

L'anesthésie générale consiste en la perte des sensations comme température, le contact etc, et principalement de la douleur.

### 7.3.3 Intra Veineuse Seringue Électrique (IVSE)

L'IVSE ou Pousse-Seringue Électrique (PSE) est un dispositif permettant de maintenir un débit régulier pour l'administration des médicaments ou des liquides par la voie intraveineuse (390). Grâce à l'administration continue, nous avons un équilibre permanent au PA d'être entre les deux limites : Cmax et Cmin. Ainsi, grâce à l'administration continue, il n'y a pas de perte d'équilibre. De même, dans cet intervalle, le patient n'est sur ou sous-exposé au PA. Des systèmes de pousses seringues sont dédiés au bloc opératoire avec des modes d'Administration à Objectif de Concentration (AIVOC).

### 7.3.4 Pulmonaire

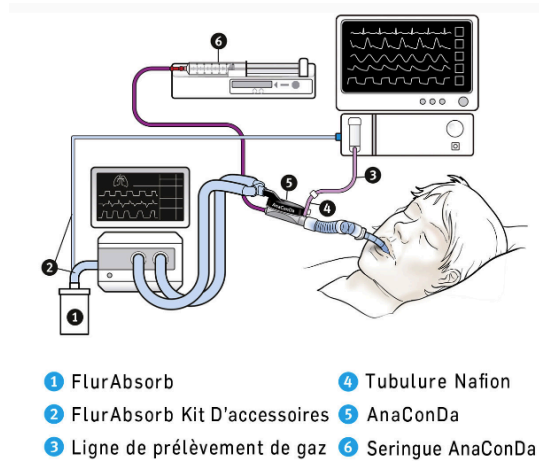
#### 7.3.4.1 AnaConDa® : Anaesthetic Conserving Device

Le système AnaConDa® est un dispositif médical pour l'administration de gaz anesthésiques volatils tel que le sévoflurane ou, l'isoflurane (391). Il se connecte sur un respirateur de réanimation entre la pièce en Y et la sonde endotrachéale du patient. Ce dispositif est constitué d'un vaporisateur de gaz halogénés, d'un humidificateur, d'un filtre antiviral/anti bactérien et, d'un réflecteur de gaz (380) (Figure 7.1).

L'anesthésique sous forme liquide est contenu dans une seringue du dispositif. Il est délivré par un pousse-seringue jusqu'à l'évaporateur pour se transformer en gaz anesthésique. La transformation en phase gazeuse est instantanée. Elle est couplée à l'oxygène et inhalée par le patient. Le moniteur vérifie la quantité de gaz en provenance de l'AnaConDa® et, indique la concentration de l'anesthésique expirée (392).

Une grande partie de l'anesthésique est expiré. Le circuit d'administration et d'expiration est fermé. Il passe à travers le filtre FlurAbsorb (393) (ou par un système de récupération du gaz actif (392,394)) permettant de récupérer l'anesthésique résiduel afin de l'administrer lors de la prochaine inspiration par le patient.

Figure 7.1 : Illustration du fonctionnement du système ANACONDA®



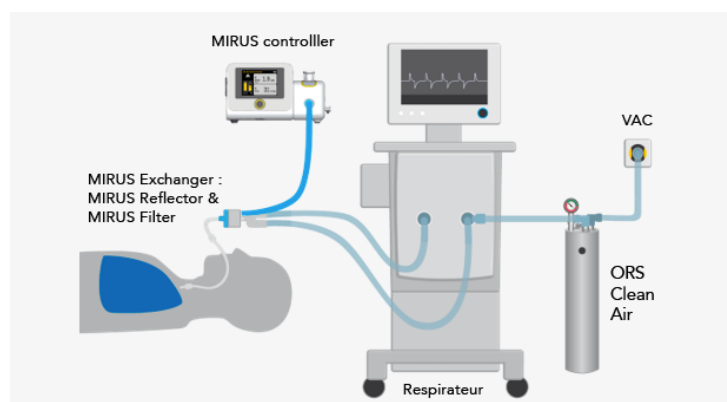
Source image : sedanamedical.fr

#### 7.3.4.2 MIRUS®

Le système MIRUS® est un dispositif médical destiné à l'administration de gaz anesthésiques volatils tels que le sévoflurane, l'isoflurane ou, le desflurane (391). Il est équipé d'un circuit fermé comme le système AnaConDa® (cf paragraphe précédent). Le réflecteur peut être utilisé pendant 7 jours quel que soit le patient car il est protégé par un filtre échangeur de chaleur et d'humidité (HME) (393,395) (Figure 7.2).

Le système MIRUS calcule automatiquement la valeur MAC donc, la quantité de gaz anesthésique à fournir. Il permet de maintenir constamment une profondeur de sédation (396).

Figure 7.2 : Illustration du fonctionnement du système Mirus®



Source image : carelide.com (397)

### 7.3.5 Contres indications

Comme pour les anesthésies loco régionales et locales, les anesthésies générales ne sont pas sans risque. L'âge est un facteur de risque important aussi bien pour les enfants que les personnes âgées. En effet, les PA ne sont pas absorbés, ni distribués, ni métabolisés ni éliminés de la même façon chez les enfants que chez les adultes ainsi que les personnes âgées (398). De même, les comorbidités (cardiovasculaire surtout) sont déterminantes pour le choix des médicaments utilisés. Dans tous les cas, on évalue le bénéfice-risque.

Les principales contres-indications sont :

- Le refus du patient et/ou des parents ou du représentant légal
- Une allergie aux anesthésiques utilisés

## 7.4 Modalités d'administrations

### 7.4.1 Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC)

L'AIVOC consiste à choisir la concentration "cible" d'un agent anesthésique que l'on souhaite atteindre et maintenir dans le sang (399). Il permet d'ajuster les doses en fonction de la profondeur de l'anesthésie en évitant le surdosage ou le sous-dosage. Son but est de minimiser le nombre d'interventions humaines (399,400).

Un logiciel est relié à la pompe de perfusion. Il calcule les doses correspondantes en se basant sur un modèle pharmacocinétique spécifique du principe actif (401,402). Les modèles pharmacocinétiques sont calculés à partir d'une population et sont extrapolés au patient. Malheureusement, certains patients ne rentrent pas dans les extrapolations. Ainsi, les patients risquent d'être sur-exposés ou sous-exposés. Les anesthésistes s'adaptent le moment venu. Cependant, il existe plusieurs modèles en fonction des médicaments à administrer et des données du patient (403,404). Les médicaments éligibles à l'AIVOC sont le propofol, le sufentanil, le rémifentanil et l'alfentanil (405,406).

### 7.4.2 Sédation Intra Veineuse à Objectif de Concentration (SIVOC)

La SIVOC possède les mêmes principes que l'AIVOC. Au cours de la SIVOC, le dispositif détermine la vitesse de perfusion en fonction d'un modèle pharmacocinétique pour atteindre et maintenir une concentration cible. La SIVOC permet la réalisation d'une véritable titration individuelle. Elle est indiquée pour la sédation lors d'actes chirurgicaux ou diagnostiques (407,408). La SIVOC est utilisée pour le propofol car il permet une adaptation rapide et précise de la sédation (409,410).

### 7.4.3 Anesthésie Inhalatoire A Objectif De Concentration (AINOC)

L'AINOC est un mode d'administration spécifique des halogénés. L'anesthésiste désigne la concentration télé-expiratoire qu'il souhaite obtenir. Le respirateur s'ajuste automatiquement pour atteindre et maintenir l'objectif. Une fois l'objectif atteint, il se stabilise jusqu'à modification de la consigne (411,412).

A la différence de l'AIVOC, L'AINOC permet de mesurer instantanément les concentrations d'halogénés. L'AIVOC ne permet pas de vérifier que la concentration prédite correspond à la concentration obtenue (236,411).

## 8 Conclusion

Le corps humain est un ensemble complexe muni d'une variété importante de récepteurs liés à la conscience. L'ensemble de ces récepteurs produit des messages permettant de transférer de multiples informations. Il a été nécessaire avec le temps de développer des molécules pour gérer la douleur. Les principaux récepteurs impliqués sont ceux de conscience, de douleur et les récepteurs musculaires.

L'évolution de la pharmacologie a permis le développement de nouvelles classes thérapeutiques et des dispositifs d'administrations. Grâce à ce développement, une déclinaison d'anesthésies a été réalisée permettant une meilleure prise en charge des patients. De ce fait, les anesthésies sont maintenant possibles chez certains patients à risques : sujets âgés, enfants, patients avec comorbidités. Ainsi, l'essor de l'anesthésie a permis le développement de la chirurgie permettant à son tour la réalisation de nouveaux actes médicaux.

Dues aux connaissances pharmacocinétiques et en parallèle des évolutions thérapeutiques, des outils d'individualisation de l'administration se sont développés. Ces dispositifs calculent en temps réel la concentration à administrer d'agents thérapeutiques chez les patients afin d'en garantir une utilisation optimale.

Chaque anesthésie doit répondre à un besoin médical précis. En effet, une anesthésie n'est pas sans entraîner des conséquences potentiellement néfastes pour le patient tant sur le plan physique que psychologique. De fait, certains médicaments provoquent des réactions allergiques immédiates ou, pouvant s'accumuler jusqu'à plusieurs jours post intervention. Ainsi, une surveillance médicale accrue du patient doit être réalisée durant tous les soins sous anesthésie jusqu'à son réveil complet avec des outils de monitoring adaptés.

Grâce à l'évolution des connaissances pharmacologiques et des techniques médicales, les anesthésies sont moins lourdes qu'auparavant. De ce fait, la récupération pour le patient est optimisée. En complément de ces évolutions d'anesthésies générales, la chirurgie ambulatoire, réalisant des anesthésies courtes, et des actes micro invasifs, a été permise à l'aide des agents anesthésiques.

## 9 Sources

1. Gabriel GACHELIN. Découverte Du Papyrus Ebers.
2. Mion M. From “Circe’s Root” to “Spongia Soporifera”: The Role of the Mandrake as True Anesthetic of Ancient Times. *J Anesth Hist*. 1 oct 2017;3(4):128-33.
3. Macioci MP. médecine médiévale: l’anesthésia.
4. Tsiligianni IG, Vasilopoulos TK, Papadokostakis PK, Arseni GK, Eleni A, Lionis CD. A two cases clinical report of mandragora poisoning in primary care in Crete, Greece: two case report. *Cases J*. 2:9331.
5. Berg MV den, Direksen M. Mandrake from antiquity to Harry Potter. *Akroterion*. 1 déc 2008;53(1):67-79.
6. Turner MW. Remarkable Plants of Texas: Uncommon Accounts of Our Common Natives. University of Texas Press; 2010. 353 p.
7. Une herbe moderne | Mandragore.
8. Papachristou CS. Aristotle’s Theory of « Sleep and Dreams » in the light of Modern and Contemporary Experimental Research. *E-LOGOS*. 21(1):1-46.
9. Theodoric Borgognoni de Lucques | Encyclopedia.com.
10. Borgognoni T, de Calabre. BnF Archives et manuscrits. :3.
11. Pioreschi P. Medieval anesthesia – the spongia somnifera. *Med Hypotheses*. 1 août 2003;61(2):213-9.
12. Julien P. Une étude nouvelle des éponges somnifères : Alain Ségal, Réflexions sur les spongia somnifera : leur évolution du IX<sup>e</sup> au XV<sup>e</sup> siècle in Actes du XXXII<sup>e</sup> Congrès International d’Histoire de la Médecine, Anvers, 3-7 septembre 1990. *Rev Hist Pharm*. 1993;81(297):244-5.
13. Devereaux AL, Mercer SL, Cunningham CW. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Morphine. *ACS Chem Neurosci*. 17 oct 2018;9(10):2395-407.
14. Universalis E. ALCALOÏDES. Encyclopædia Universalis.
15. Krishnamurti C, Rao SC. The isolation of morphine by Serturmer. *Indian J Anaesth*. nov 2016;60(11):861-2.
16. Museum D. Histoire des premières anesthésies générales en Franche Comté.
17. Societe chimique de france. Joseph Priestley (1733-1804) - Société Chimique de France.
18. Universalis E. HORACE WELLS. Encyclopædia Universalis.
19. Société chimique de france. Protoxyde d’azote - Société Chimique de France.
20. Universalis E. WILLIAM THOMAS GREEN MORTON [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/william-thomas-green-morton/>
21. Cazalaà J-B, Goerig M. Les débuts de l’anesthésie intraveineuse : chloral, éther, chloroforme, hédonal.... *Prat En Anesth Réanimation*. 1 avr 2019;23(2):102-5.
22. CTHS. CTHS - SOUBEIRAN Eugène, Pharmacien, professeur.
23. Brock WH. Justus, baron von Liebig | German chemist | Britannica.
24. Dr. Samuel Guthrie, Discoverer of Chloroform, Manufacturer of Percussion Pellets, Industrial Chemist (1782-1848) | JAMA | JAMA Network.
25. Wawersik J. [History of chloroform anesthesia]. *Anaesthesiol Reanim*. 1997;22(6):144-52.
26. L’étrange histoire du chloroforme | Slate.fr.
27. TA Bowdle. Halothane - un aperçu | Sujets ScienceDirect.
28. Brown TA, Woods MA. HALOTHANE (“FLUOTHANE”) IN A COUNTRY HOSPITAL. *Br J Anaesth*. juill 1958;30(7):333-7.
29. Young TM, Anderton JM. Michael Johnstone. *Anaesthesia*. 2008;63(2):218-9.

30. McCann MJ, Suckling CJ. Charles Walter Suckling. 24 July 1920—30 October 2013. Biogr Mem Fellows R Soc. 1 juill 2019;66:423-46.
31. Encyclopedia. Halothane | drug.
32. Universalis E. COCA. Encyclopædia Universalis.
33. Warolin C. L'univers du médicament : François Chast, Histoire contemporaine des médicaments. Rev Hist Pharm. 1996;84(308):120-2.
34. Karl Koller, anesthésie locale et cocaïne.
35. Hruby. Dr Koller, découvreur de la cocaïne comme anesthésique local en ophtalmologie.
36. Sheikh NK, Dua A. Procaine. In: StatPearls.
37. CERCLE DES MÉDECINS, ANESTHÉSISTES - RÉANIMATEURS, DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG. Histoire de l'anesthésie.
38. Gordh T, Gordh TE, Lindqvist K, Warner DS. Lidocaine: The Origin of a Modern Local Anesthetic. Anesthesiology. 1 déc 2010;113(6):1433-7.
39. Universalis E. EMIL HERMANN FISCHER. Encyclopædia Universalis.
40. Tabern E, Volwiler E. Hypnotiques barbituriques contenant du soufre | Journal de l'American Chemical Society.
41. Andriamasy C, Rakotomavo F. Reste-t-il une place pour le thiopental ? - Société de l'Anesthésie Réanimation d'Afrique Francophone.
42. ACS. Sodium thiopental. American Chemical Society.
43. SCF. Barbituriques - Société Chimique de France.
44. Morell V. The Rewards Of Intellectual Bigamy. The Scientist Magazine®.
45. ETAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DE LA KETAMINE A VISEE ANTIHYPERALGESIQUE AU SEIN DES STRUCTURES D'URGENTES DE LA REGION MIDI-PYRENEES [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/974/1/2015TOU31065.pdf>
46. Journey JD, Bentley TP. Phencyclidine (PCP) Toxicity. StatPearls.
47. Wallach J. 1,2-Diarylethylamine- and Ketamine-Based New Psychoactive Substances - PubMed.
48. Leo H Sternbach [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673605675885.pdf>
49. Hegelbach-Feller DA, Tschopp JM, Christeller S, Fabre J. Comparison of the short-acting benzodiazepines midazolam and triazolam with placebo. Arzneimittelforschung. mars 1988;38(3):387-92.
50. Foundation L. Discovery and development of propofol, a widely used anesthetic. The Lasker Foundation.
51. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. PROPOFOL: A REVIEW OF ITS ROLE IN PEDIATRIC ANESTHESIA AND SEDATION. CNS Drugs. juill 2015;29(7).
52. Le propofol EMC.pdf [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Le\\_propofol\\_EMC\\_.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Le_propofol_EMC_.pdf)
53. DGOS. La douleur [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur>
54. Inserm. Douleur. Inserm - La science pour la santé.
55. Hasboun D. Neuroanatomie Fonctionnelle. :108.
56. NOTION DE RÉFLEXE - Les centres.
57. Sauleau P. Nociception - Aphysionado.
58. Hammond C. Types de nocicepteurs.
59. Smith EStJ, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol. déc 2009;195(12):1089-106.



60. Gavaudan P, Poussel H, Schutzenberger P. Pharmacodynamic study of chemoreceptors of olfaction; the thermodynamic study of homologous substances and theories of olfaction. *Gallica Biol Acta*. juin 1948;1(2):167-87.
61. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 janv 1996;15(7):1048-79.
62. Collège des enseignants de neurologie. Bases neurophysiologiques, mécanismes physiopathologiques d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique – Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. Collège des Enseignants de Neurologie. 20 sept 2016;
63. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.html>
64. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, éditeurs. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. 2021 p.
65. Boutillier B, Outrequin G. La moelle épinière - Anatomie fonctionnelle.
66. MERTENS P. Neuro-anatomie fonctionnelle - Campus de Neurochirurgie.
67. Delavierre D. Approche symptomatique des douleurs pelvipérinéales chroniques projetées et syndrome de Maigne.
68. Matute E, Rivera-Arconada I, López-García JA. Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurons and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth*. sept 2004;93(3):422-7.
69. Bloc A. Les acides aminés excitateurs et la transmission glutamatergique corticostriée : excitotoxicité et mécanismes d'autorégulation [These de doctorat].
70. Rose D. les acides aminés excitateurs.
71. Poirel O. Caractérisation des Transporteurs Vésiculaires du Glutamate dans le Système Nerveux Central. :50.
72. Universalis E. ACIDE GAMMA-AMINO BUTYRIQUE. *Encyclopædia Universalis*.
73. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, Särkelä M, Saastamoinen A, Snapir A, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand*. févr 2008;52(2):289-94.
74. gaba.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: [https://thebrain.mcgill.ca/flash/capsules/pdf\\_articles/gaba.pdf](https://thebrain.mcgill.ca/flash/capsules/pdf_articles/gaba.pdf)
75. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i\\_03/i\\_03\\_cl/i\\_03\\_cl\\_dou/i\\_03\\_cl\\_dou.html](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cl/i_03_cl_dou/i_03_cl_dou.html)
76. UNIVERSITÉ PARIS 5 – RENÉ DESCARTES. :184.
77. Université de rennes. Somesthésie Voies cordinales post.
78. Payen PJ-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65). :15.
79. Watson JC. Douleur neuropathique - Troubles neurologiques. Édition professionnelle du Manuel MSD.
80. Netgen. Opioïdes intrathécaux dans le traitement des douleurs chroniques : mécanismes d'action et aspects cliniques. *Revue Médicale Suisse*.
81. Veyckemans F. Douleur par excès de nociception ? neuropathique ? inexpliquée ? – *Pédiadol*.
82. CHU toulouse. Les douleurs par excès de nociception.
83. Michel DM. Prise en charge des douleurs par excès de nociception. :30.
84. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/opioides.html>
85. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. 2010;13:16.

86. Recherche medicale. Plusieurs types de douleurs. Fondation pour la Recherche Médicale.
87. Masson E. Principaux neuromédiateurs. EM-Consulte.
88. Olié SHR, Papouin T. De l'importance de la localisation des récepteurs du glutamate NMDA. médecine/sciences. 1 mars 2013;29(3):260-2.
89. Epsztein J. Rôle des récepteurs kainate dans la transmission synaptique : une étude dans l'hippocampe de rat contrôle et dans un modèle animal d'épilepsie du lobe temporal [phdthesis].
90. Gielen M. Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate - Des protéines responsables de la transmission synaptique excitatrice. médecine/sciences. 1 janv 2010;26(1):65-72.
91. Lammens S. Physiologie de la plaque motrice [Internet]. [cité 11 mars 2021]. Disponible sur: [http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR\\_2008/ca07/html/ca07\\_26/ca07\\_26.htm](http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca07/html/ca07_26/ca07_26.htm)
92. Roulet DS. Physiologie de la transmission neuromusculaire et modes d'action des curares. :37.
93. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-73.
94. Masson E. Sédation en réanimation de l'adulte. EM-Consulte.
95. Payen J-F. Sédation et désédation en réanimation. :10.
96. anesthésie reanimation definition et principes [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://saintlaurentduvar.tzanck.org/app/piikivi/views/uploads/source/documents/anesthesie-reanimation-definition-et-principes.pdf>
97. Suzie D. Techniques d'anesthésie des actes chirurgicaux portant sur le cristallin. 2020;134.
98. Les différents types d'anesthésies [Internet]. CHUV. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/anesthesiologie/alg-home/patients-et-familles/types-danesthesie>
99. Antkowiak B. Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABA(A) receptor. Anesthesiology. août 1999;91(2):500-11.
100. Novaes MAFP, Knobel E, Bork AM, Pavão OF, Nogueira-Martins LA, Bosi Ferraz M. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health care team. Intensive Care Med. 1 déc 1999;25(12):1421-6.
101. Yiliaz C, Kelebek Girgin N, Ozdemir N, Kutlay O. The effect of nursing-implemented sedation on the duration of mechanical ventilation in the ICU. Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES. nov 2010;16(6).
102. Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies). Ann Fr Anesth Réanimation. juill 2008;27(7-8):556-9.
103. Payen J-F, Grenoble C. Neurosédation en réanimation. :52.
104. admin\_sfar. Sédation, analgésie et curarisation en réanimation [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/sedation-analgesie-et-curarisation-en-reanimation/>
105. Pharmacomedicale. Curares.
106. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults. :34.
107. Coursin DR, Coursin DB. Survivors, beware of posttraumatic stress disorder: What shall we tell the Men in Black? Crit Care Med. avr 1998;26(4):634-5.
108. Chanques G, Drouot X, Payen jean-francois. 2008-2018: Ten years of gradual

changes in the sedation guidelines for critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 1 oct 2018;37.

109. Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). SRLF.

110. Echelle RASS [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.oncorea.com/SyllUrgences/echelle\\_RASS.html](http://www.oncorea.com/SyllUrgences/echelle_RASS.html)

111. Arevalo JJ, Brinkkemper T, van der Heide A, Rietjens JA, Ribbe M, Deliens L, et al. Palliative sedation: reliability and validity of sedation scales. *J Pain Symptom Manage.* nov 2012;44(5):704-14.

112. L'évaluation de la sédation par le score de Ramsay - Cours soignants. EspaceSoignant.com.

113. Le bis en Anesthésie (utilisation clinique).

114. Monitoring profondeur anesthésie BIS [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Monitorage\\_profondeur\\_anesthesie\\_BIS.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Monitorage_profondeur_anesthesie_BIS.pdf)

115. Pritchard M. Indice bispectral (BIS) pour améliorer la conscience peropératoire et la récupération postopératoire précoce chez l'adulte.

116. oncorea. Gestion pratique de la sédation-analgésie du patient en réanimation.

117. Rakotoarison RCN, Randriamizao HMR, Rajaonarivony T, Razafimahandry JC, Randriamiarana MJ. Évaluation comportementale de la douleur post-opératoire par l'échelle de « Behavioral Pain Scale » modifié.

118. notice echelle numerique [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/notice\\_-\\_echelle\\_numerique.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/notice_-_echelle_numerique.pdf)

119. L'ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE (EVA). :7.

120. Christelle F. SOINS PALLIATIFS. :26.

121. Descroix V, André J-F, Pong S. Le midazolam. 1<sup>re</sup> partie : pharmacologie. *Médecine Buccale Chir Buccale.* nov 2012;18(4):339-45.

122. Masson E. Le syndrome de perfusion du propofol. EM-Consulte.

123. Arumugam S, El-Menyar A, Al-Hassani A, Strandvik G, Asim M, Mekkodithal A, et al. Delirium in the Intensive Care Unit. *J Emerg Trauma Shock.* 2017;10(1):37-46.

124. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* avr 1998;26(4):676-84.

125. fiche memo rapport elaboration arret benzodiazepines [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche\\_memo\\_rapport\\_elaboration\\_arret\\_benzodiazepines\\_\\_2015\\_06\\_17.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf)

126. O'Malley GF, O'Malley R. Intoxication et sevrage des opiacés - Sujets spéciaux. Édition professionnelle du Manuel MSD.

127. Ehlenbach WJ. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults - PubMed.

128. Jones C, Griffiths RD. Memory, delusions, and the development of acute posttraumatic stress disorder-related symptoms after intensive care - PubMed.

129. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* mai 2007;29(5):1033-56.

130. Sevrage ventilatoire, S. Dray [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.skreanimation.fr/wp-content/uploads/2015/12/S.\\_DRAY-sevrage-ventilatoire.pdf](http://www.skreanimation.fr/wp-content/uploads/2015/12/S._DRAY-sevrage-ventilatoire.pdf)

131. Richard J, Beydon L, Cantagrel S, Cuvelier A, Fauroux B, Garo B, et al. Sevrage de la ventilation mécanique (à l'exclusion du nouveau-né et du réveil d'anesthésie). *Réanimation.* déc 2001;10(8):699-705.

132. Girault C, Gacouin A. Comment sevrer de la ventilation mécanique ? Sevrage conventionnel et place de la ventilation non invasive pour le sevrage de la ventilation mécanique. *Weaning Mech Vent Role Conv Methods Non-Invasive Vent Weaning Engl.* 1

avr 2017;34(4):450-64.

133. Netgen. Influence de la ventilation mécanique sur la capacité du poumon à se défendre contre les infections. *Revue Médicale Suisse*.

134. Le Neindre A, Araujo C, Piton F, Angeli S, Bruel C. Le sevrage de la ventilation mécanique en réanimation : un trinôme ? *Kinésithérapie Rev*. 13(143).

135. Lamy M, Scherpereel P. *Pharmacologie en anesthésiologie*. Pradel. Pradel; 1994. 270 p.

136. Distribution des médicaments - Médicaments [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/distribution-des-m%C3%A9dicaments>

137. MSD Manual. Distribution des médicaments dans les tissus - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 17 déc 2020]. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/distribution-des-m%C3%A9dicaments-dans-les-tissus>

138. Naud J, Dumayne C, Nolin TD, Leblond FA, Pichette V. Pharmacocinétique des médicaments en insuffisance rénale : nouveautés. *Néphrologie Thérapeutique*. 11(3):144-51.

139. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.

140. Launay-Vacher V, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *ONCOLOGIE*. 1 juin 2004;6(4):283-6.

141. Levraut J, Orban J. Pharmacocinétique des antibiotiques et épuration extrarénale continue. *Réanimation*. oct 2005;14(6):519-27.

142. Klotz U. Pathophysiological and disease-induced changes in drug distribution volume: pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet*. 1976;1(3):204-18.

143. Buyse S, Paugamburtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):576-86.

144. Verbeeck R, Musuamba F. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juill 2009;65:757-73.

145. Dg LC, R F, S H, Lp R, Aj M. The hepatic sinusoid in aging and cirrhosis: effects on hepatic substrate disposition and drug clearance. *Clin Pharmacokinet*. 1 janv 2005;44(2):187-200.

146. Paintaud G, Bechtel Y, Brientini MP, Miguët JP, Bechtel PR. Effects of liver diseases on drug metabolism. *Thérapie*. août 1996;51(4):384-9.

147. Hamitouche N. Modélisation pharmacocinétique - pharmacodynamique de la fludrocortisone par approche de population. :140.

148. Masson E. Pharmacologie des médicaments de la douleur des pathologies inflammatoires immunitaires et rhumatismales et de l'anesthésie. [cité 13 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/pharmacologie-des-medicaments-de-la-douleur-des-pathologies-inflammatoires-immunitaires-et-rhumatismales-et-de-lanesthesie-9782294766978.html>

149. Sevrain P. Cours 4 - Passage à la lidocaïne. :11.

150. Stolc S, Nemcek V, Szöcsková H. Local anesthetics: lipophilicity, charge, diffusion and site of action in isolated neuron. *Eur J Pharmacol*. 19 mai 1989;164(2):249-56.

151. Becker DE, Reed KL. Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. *Anesth Prog*. 2006;53(3):98-109.

152. Beloeil H. Pharmacologie des anesthésiques locaux. :18.

153. Beloeil H, Mazoit J-X. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC - Anesth-Réanimation. janv 2010;7(3):1-18.

154. Snapshot [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00281>
155. Résumé des caractéristiques du produit - BUPIVACAINE MYLAN 20 mg /4 ml, solution injectable pour voie intra rachidienne en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61578015&typedoc=R>
156. Nader A, Kendall MC, De Oliveira GS, Puri L, Tureanu L, Brodskiaia A, et al. A dose-ranging study of 0.5% bupivacaine or ropivacaine on the success and duration of the ultrasound-guided, nerve-stimulator-assisted sciatic nerve block: a double-blind, randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 38(6):492-502.
157. Ropivacaine [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00296>
158. Camille R. PhD, subject: Pharmacokinetics of ropivacaine and lidocaine in breast cancer surgery and evaluation of systemic toxicity of local anesthetics in regional anesthesia. 2018.
159. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ROPIVACAINE B BRAUN 10 mg/ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments.
160. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CHLORHYDRATE DE LIDOCAINE RENAUDIN 10 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments.
161. Saint-Roch P. L'ANESTHESIE LOCALE TUMESCENTE A-T-ELLE UNE PLACE ? 2013;7.
162. Sng B, Leong W, Siddiqui F. La bupivacaine plus dense par rapport à la bupivacaine normale, administrée sous forme d'injection dans le bas du dos, permet-elle une anesthésie plus efficace et plus sûre lors d'une césarienne.
163. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - BUPIVACAINE AGUETTANT 2,5 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments.
164. Romanoff ME, Ellis JS. Bupivacaine toxicity after stellate ganglion block. *Anesth Analg.* oct 1991;73(4):505-6.
165. Hotvedt R, Refsum H, Helgesen KG. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. *Anesth Analg.* avr 1985;64(4):388-94.
166. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, Denson DD. Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg.* mai 1986;65(5):444-50.
167. Veyckemans F. Lidocaïne – Pediadol.
168. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* avr 1998;88(4):1071-5.
169. Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Robin F, Beloeil H. Intravenous lipid emulsion and local anesthetic-induced systemic toxicity: mechanisms and limits. *Ann Fr Anesth Reanim.* juin 2014;33(6):411-7.
170. Centre anti poison belge. Emulsion lipidique en I.V. (ELI). Centre Antipoisons Belge.
171. Nouette-Gaulain K, Robin F, Beloeil H. Émulsions lipidiques intraveineuses : où en est-on ?
172. Les morphiniques- Olivier [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: [https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-\(DESAR\)/Les-cours-DESAR/Douleur-ALR/Douleurs-Anesth%C3%A9sie-locor%C3%A9gionale/Les-morphiniques-\(Dr-Olivier\).pdf/](https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-(DESAR)/Les-cours-DESAR/Douleur-ALR/Douleurs-Anesth%C3%A9sie-locor%C3%A9gionale/Les-morphiniques-(Dr-Olivier).pdf/)
173. Les agents morphinomimétiques [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur:

- [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les\\_agents\\_morphinomimetiques.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_agents_morphinomimetiques.pdf)
174. Les\_morphiniques.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les\\_morphiniques.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_morphiniques.pdf)
175. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN 40 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments.
176. Osborne R, Thompson P, Joel S, Trew D, Patel N, Slevin M. The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol*. août 1992;34(2):130-8.
177. Vidal. VIDAL - MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml sol inj - Pharmacodynamie.
178. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.11.3.html>
179. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain Off J Am Pain Soc*. déc 2014;15(12):1215-26.
180. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FENTANYL MYLAN 100 microgrammes/2 ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments.
181. McClain DA, Hug CC. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. juill 1980;28(1):106-14.
182. Viel E, Eledjam JJ. Le sufentanil : analgésique morphinique tout-terrain pour l'anesthésie et la réanimation. 2003;(2):4.
183. base donnees publique. Résumé des caractéristiques du produit - SUFENTANIL MYLAN 5 microgrammes/ml, solution injectable (IV ou péridurale) - Base de données publique des médicaments.
184. Richard A, NAHON M. Sufentanil - Médecine d'urgence - Urgences médicales.
185. Drugbank. Alfentanil.
186. Résumé des caractéristiques du produit - ALFENTANIL KALCEKS 0,5 mg/mL, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69024085&typedoc=R>
187. PRODUCT INFORMATION. :31.
188. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - REMIFENTANIL TEVA 5 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments.
189. PubChem. Alfentanil.
190. Billard V, Motamed C, Servin F. Utilisation du rémifentanil au cours d'une sédation pour procédure diagnostique, interventionnelle ou chirurgie mineure avec ou sans anesthésie locale. *Anesth Réanimation*. sept 2020;6(5):468-70.
191. Penot C, Polini I, Motamed C, Billard V. UTILISATION DU REMIFENTANIL EN PER-OPERATOIRE ET RELAIS ANALGESIQUE.
192. Effets indésirables morphines - OMeDIT [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/7293.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7293.pdf)
193. Hyperthermie maligne peranesthésique - Lésions et intoxications - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/l%C3%A9sions-et-intoxications/troubles-provoqu%C3%A9s-par-la-chaaleur/hyperthermie-maligne-peranesth%C3%A9sique>
194. Gallagher R. Éliminer les symptômes sans éliminer le patient. *Can Fam Physician*. juin 2010;56(6):e210-2.
195. Pharcomedicale. Opiacés forts.
196. Andrew Tompkins D. Opioid-Induced Hyperalgesia: Clinically Relevant or Extraneous Research Phenomenon?
197. Sukanya Mitra MD. Opioid-induced hyperalgesia: Pathophysiology and clinical

implications. J Opioid Manag. 4(3).

198. Vidal. PRENOXAD 0,91 mg/ml sol inj en seringue préremplie - Pharmacodynamie.
199. Danel V. Naloxone.
200. Les différentes familles de curares. :14.
201. Masson E. Pharmacologie des curares. EM-Consulte.
202. Drugbank. Atracurium besylate.
203. Atracurium. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
204. Academie de paris. Les curares - Cours soignants. EspaceSoignant.com.
205. Vardanyan R, Hruby V. Chapter 14 - Anticholinergic Drugs. Vardanyan R, Hruby V, éditeurs. Synth Best-Seller Drugs. 1 janv 2016;227-41.
206. Adnet F, De La Coussaye J-E, Jabre P. Intubation en séquence rapide : quels médicaments utiliser en préhospitalier ? Réanimation. nov 2010;19(7):622-6.
207. Sellick BA. Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anaesthesia. Lancet Lond Engl. 19 août 1961;2(7199):404-6.
208. Masson E. Suxamethonium - an overview | ScienceDirect Topics.
209. Hager HH, Burns B. Succinylcholine Chloride [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499984/>
210. Vidal. VIDAL - CELOCURINE 50 mg/ml sol inj - Pharmacocinétique.
211. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SUXAMETHONIUM AGUETTANT 50 mg/mL, solution injectable - Base de données publique des médicaments.
212. MIN. Suxamethonium biocodex 50 mg/ml, solution injectable, boîte de 10, indications, contre-indications, effets secondaires.
213. VIDAL - CELOCURINE 50 mg/ml sol inj - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/celocurine-18356-pharmacodynamie.htm>
214. Drugbank. Cisatracurium.
215. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. N Engl J Med. 22 juin 1995;332(25):1691-9.
216. base donnees publique. Résumé des caractéristiques du produit - ATRACURIUM KALCEKS 10 mg/mL, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments.
217. S. Lammens. Physiologie de la plaque motrice [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: [http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR\\_2008/ca07/html/ca07\\_26/ca07\\_26.htm](http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca07/html/ca07_26/ca07_26.htm)
218. Medzai. Atracurium solution.Comment utiliser,posologie,mode d'emploi et contre-indications.Les analogues- Medzai.net.
219. Basta SJ. Clinical pharmacology of mivacurium chloride: a review. J Clin Anesth. avr 1992;4(2):153-63.
220. Mivacurium [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01226>
221. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit. [cité 18 sept 2020]; Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205190.htm>
222. Diefenbach C, Mellinghoff H. [The clinical pharmacology of mivacurium]. Anaesthesist. mai 1997;46(5):385-8.
223. Ankit J, Wermuth HR. Rocuronium - StatPearls - NCBI Bookshelf.
224. PubChem. Rocuronium.
225. ANSM. ROCURONIUM HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable/pour perfusion.
226. ANSM. Bromure de rocuronium.
227. VIDAL. ESMERON 10 mg/ml sol inj - Indications.

228. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>. Résumé des caractéristiques du produit - NORCURON 10 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65861854&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamie>
229. ODDDB. Pancuronium Curamed®.
230. ANSM. Pancuronium [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199020.htm>
231. Soummer A. Conduite à tenir devant un état de choc. EM-Consulte.
232. Netgen. Anaphylaxie et état de choc anaphylactique. Revue Médicale Suisse.
233. NAHON M. Choc anaphylactique.
234. Soar J, Pumphrey R. Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers - PubMed.
235. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. Br J Clin Pract. 1991;45(2):121-8.
236. Billard V. Halogénés : comment les utiliser ? aiVoc, ainoc, boucle .... :5.
237. Ponsonnard S, Cros J, Nathan N. Anesthésiques halogénés. Datatraitesan36-61556 [Internet]. 3 juill 2014 [cité 4 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/907472>
238. Imhoff E, Jaber S. SEVOFLURANE EN REANIMATION. :17.
239. Breheny FX, Kendall PA. Use of isoflurane for sedation in intensive care. Crit Care Med. juill 1992;20(7):1062-3.
240. Jones M, Harrison N. Effects of volatile anesthetics on the kinetics of inhibitory postsynaptic currents in cultured rat hippocampal neurons. J Neurophysiol. 1 nov 1993;70:1339-49.
241. Jerath A, Parotto M, Wasowicz M, Ferguson ND. Volatile Anesthetics. Is a New Player Emerging in Critical Care Sedation? Am J Respir Crit Care Med. 01 2016;193(11):1202-12.
242. Satoh H, Fukuda Y, Anderson DK, Ferrans VJ, Gillette JR, Pohl LR. Immunological studies on the mechanism of halothane-induced hepatotoxicity: immunohistochemical evidence of trifluoroacetylated hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther. juin 1985;233(3):857-62.
243. Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger 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. janv 1997;84(1):173-8.
244. Fortier J, Hôtel-Dieu C. Pharmacologie des agents volatils. :53.
245. Ponsonnard S. Anesthésiques halogénés. EM-Consulte.
246. 202-15.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: [http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e\\_theses/202-15.pdf](http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/202-15.pdf)
247. ANSM. SEVORANE, liquide pour inhalation par vapeur.
248. Drugbank. Sevoflurane.
249. Steurer M. The Volatile Anaesthetic Sevoflurane Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Injury in Alveolar Macrophages - PubMed.
250. ANSM. SEVOFLURANE BAXTER 1 ml/ml, liquide pour inhalation par vapeur.
251. PubChem. Sevoflurane.
252. Bourdeaux D. Sédation de longue durée par sévoflurane et AnaConDa® en réanimation: étude clinique et pharmacocinétique. :141.
253. Weber T, Schiebenpflug C, Deusch E. Inhalational sevoflurane in severe bronchial obstruction unresponsive to multiparmacologic therapy: a case report. F1000Research. 2012;1:56.



254. Ramroop R, Hariharan S, Chen D. Emergence delirium following sevoflurane anesthesia in adults: prospective observational study. *Rev Bras Anesthesiol.* juin 2019;69(3).
255. Ferrando C, Aguilar G, Piqueras L, Soro M, Moreno J, Belda FJ. Sevoflurane, but not propofol, reduces the lung inflammatory response and improves oxygenation in an acute respiratory distress syndrome model: a randomised laboratory study. *Eur J Anaesthesiol.* août 2013;30(8):455-63.
256. PubChem. Desflurane.
257. Jones MV, Brooks PA, Harrison NL. Enhancement of gamma-aminobutyric acid-activated Cl<sup>-</sup> currents in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anaesthetics. *J Physiol. avr* 1992;449:279-93.
258. Drugbank. Isoflurane.
259. ANSM. AERRANE, liquide pour inhalation par vapeur.
260. base donnees publique. SUPRANE. [cité 26 nov 2020]; Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65421851&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
261. Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth Analg.* 1 févr 2010;110(2):570-80.
262. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, et al. Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit†‡. *Br J Anaesth.* 1 mars 2003;90(3):273-80.
263. Bennett JA, Lingaraju N, Horrow JC, McElrath T, Keykhah MM. Elderly patients recover more rapidly from desflurane than from isoflurane anesthesia. *J Clin Anesth.* 1 sept 1992;4(5):378-81.
264. PubChem. Halothane.
265. Barash P, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock CM, Ortega R. *Clinical Anesthesia, 7e: Print + Ebook with Multimedia.* Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 1792 p.
266. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205286.htm>
267. Perouansky M, Kirson ED, Yaari Y. Mechanism of action of volatile anesthetics: effects of halothane on glutamate receptors in vitro. *Toxicol Lett.* 23 nov 1998;100-101:65-9.
268. Halothane - DrugBank [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01159>
269. ANSM. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69372597&typedoc=R&ref=R0205286.htm>
270. ANSM. MEOPA : ANTASOL, ENTONOX, KALINOX, OXYNOX - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
271. ANSM. PROTOXYDE D'AZOTE MEDICINAL AIR LIQUIDE SANTÉ FRANCE, gaz pour inhalation, pour évaporateur fixe.
272. BON USAGE DU MEOPA MELANGE GAZEUX EQUIMOLAIRE OXYGENE ET PROTOXYDE D'AZOTE (O2/N2O) [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/8126.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8126.pdf)
273. Hyperthermie maligne [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Hyperthermie\\_maligne.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Hyperthermie_maligne.pdf)
274. Jr L, A G, Mj L, Pd A. Effects of dantrolene on myoplasmic free [Ca<sup>2+</sup>] measured in vivo in patients susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology.* 1 mai 1992;76(5):711-9.

275. M. EL HAJJAM KHALID. La sédation en réanimation.
276. Ponsonnard S, Cros J, Nathan N. Anesthésiques halogénés. Datatraitésan36-61556 [Internet]. 3 juill 2014 [cité 10 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/907472>
277. Cheng T, Wallace DM, Ponteri B, Tuli M. Valium without dependence? Individual GABAA receptor subtype contribution toward benzodiazepine addiction, tolerance, and therapeutic effects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1351-61.
278. C Heather A. Les Benzodiazépines: Comment agissent-elles et comment s'en sevrir ?
279. Allain P. Benzodiazépines. *Pharmacorama*. 4 sept 2016;
280. Résumé des caractéristiques du produit - MIDAZOLAM PANPHARMA 5 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61324091&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
281. L Swart E. Metabolism of midazolam in the liver. *ResearchGate*.
282. Spina SP, Ensom MHH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. mars 2007;27(3):389-98.
283. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. mars 1985;62(3):310-24.
284. Ansm. VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml, solution injectable.
285. Azzam RM, Notarianni LJ, Ali HM. Rapid and simple chromatographic method for the determination of diazepam and its major metabolites in human plasma and urine. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 24 avr 1998;708(1):304-9.
286. El-Haj BM, Ahmed SBM. Metabolic-Hydroxy and Carboxy Functionalization of Alkyl Moieties in Drug Molecules: Prediction of Structure Influence and Pharmacologic Activity. *Molecules*. janv 2020;25(8):1937.
287. Ansm. SERESTA 10 mg, comprimé.
288. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0231608.htm>
289. Diazepam [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00829>
290. alcool sevrage complexe en hospitalisation [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: [http://www.srae-addicto-pdl.fr/files/00/02/47/00024747-bf36c9f4505e4ccc2e7429d31a68a196/alcool\\_sevrage-complexe-en-hospitalisation\\_elsa-pdl\\_juin-2018.pdf](http://www.srae-addicto-pdl.fr/files/00/02/47/00024747-bf36c9f4505e4ccc2e7429d31a68a196/alcool_sevrage-complexe-en-hospitalisation_elsa-pdl_juin-2018.pdf)
291. Beydon P, Jaeger P. COMITÉ D'ORGANISATION GROUPE DE TRAVAIL. :14.
292. Ansm. LORAZEPAM MYLAN 1 mg, comprimé pelliculé sécable.
293. Bismuth C, Le Bellec M, Dally S, Lagier G. [Benzodiazepine physical dependence. 6 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 28 juin 1980;9(28):1941-5.
294. Descroix et al. - 2012 - Le midazolam. 1 re partie pharmacolog.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.jomos.org/articles/mbcb/pdf/2012/04/mbcb120029.pdf>
295. Ansm. ETOMIDATE LIPURO 20 mg/10 ml, émulsion injectable.
296. Drugbank. Etomidate.
297. Jouffroy R, Benisty Y. Chlorhydrate d'étomidate - Hypnomidate®.
298. Forman SA. Clinical and Molecular Pharmacology of Etomidate. *Anesthesiology*. mars 2011;114(3):695-707.
299. PubChem. Etomidate.
300. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A, Avram MJ. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*. déc 1984;61(6):652-6.

301. Ledingham IM, Watt I. INFLUENCE OF SEDATION ON MORTALITY IN CRITICALLY ILL MULTIPLE TRAUMA PATIENTS. *The Lancet*. 4 juin 1983;321(8336):1270.
302. retard\_de\_reveil\_saraf.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: [https://web-saraf.net/IMG/pdf/retard\\_de\\_reveil\\_saraf.pdf](https://web-saraf.net/IMG/pdf/retard_de_reveil_saraf.pdf)
303. Propofol [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/documents/Propofol-PM-FRE-v4.1-clean.pdf>
304. Ansm. PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV).
305. Vidal. DIPRIVAN 20 mg/ml émuls inj seringue préremplie. VIDAL.
306. PubChem. Propofol [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4943>
307. Skrzypczak-Zielinska M. Scheme of propofol metabolism. ResearchGate.
308. Saeki M, Saito Y, Jinno H, Sai K, Komamura K, Ueno K, et al. Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A9. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2003;18(2):146-9.
309. Guittou J, Buronfosse T, Desage M, Flinois JP, Perdrix JP, Brazier JL, et al. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br J Anaesth*. 1 juin 1998;80(6):788-95.
310. Bleeker C, Vree T, Lagerwerf A, Willems-van Bree E. Recovery and long-term renal excretion of propofol, its glucuronide, and two di-isopropylquinol glucuronides after propofol infusion during surgery. *Br J Anaesth*. août 2008;101(2).
311. Vree TB, Lagerwerf AJ, Bleeker CP, de Grood PM. Direct high-performance liquid chromatography determination of propofol and its metabolite quinol with their glucuronide conjugates and preliminary pharmacokinetics in plasma and urine of man. *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 22 janv 1999;721(2).
312. Dinis-Oliveira RJ. Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and Forensic Interpretative Aspects. *BioMed Res Int* [Internet]. 24 mai 2018 [cité 19 nov 2020];2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994321/>
313. Mikstacki A, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, Zakerska-Banaszak O, Szalata M, Slomski R. The impact of genetic factors on response to anaesthetics. *Adv Med Sci*. 1 mai 2013;58:36-41.
314. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit.
315. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol*. janv 2006;147(Suppl 1).
316. Le\_propofol EMC\_.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Le\\_propofol EMC\\_.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Le_propofol EMC_.pdf)
317. Vidal. DIPRIVAN 10 mg/ml émuls inj seringue préremplie - Pharmacodynamie.
318. Annen E, Girard T, Urwyler A. Rare, potentially fatal, poorly understood propofol infusion syndrome. *Clin Pract* [Internet]. 3 sept 2012 [cité 30 sept 2020];2(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3981310/>
319. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 12 sept 1992;305(6854):613-6.
320. Gros A. Pharmacologie des drogues utilisées pour la sédation. :24.
321. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol*. mai 2009;75(5):339-44.
322. Milhomme D. Le syndrome de perfusion au propofol. 2013;10:6.
323. Sybelle A. Signification clinique des effets secondaires rares et bénins: propofol et urine verte.
324. Laquay N, Prieur S, Greff B, Meyer P, Orliaguet G. Le syndrome de perfusion du propofol. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 mai 2010;29(5):377-86.

325. Kétamine: une mise à jour sur les vingt-cinq premières années d'expérience clinique - PubMed [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2650898/>
326. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - KETAMINE RENAUDIN 10 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments.
327. Treuil AS. Chlorhydrate de kétamine - Ketalar®.
328. PubChem. Ketamine [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3821>
329. Le site d'action de l'anesthésie à la kétamine est-il le récepteur N-méthyl-D-aspartate? - PubMed [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1969718/>
330. Cook DJ, Carton EG, Housmans PR. Mechanism of the positive inotropic effect of ketamine in isolated ferret ventricular papillary muscle. *Anesthesiology*. mai 1991;74(5):880-8.
331. bouzat\_2014.3.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: [https://icarweb.fr/IMG/pdf/bouzat\\_2014.3.pdf](https://icarweb.fr/IMG/pdf/bouzat_2014.3.pdf)
332. Vidal. Kétamine.
333. 2.3.5. Chlorhydrate de Kétamine (KETALAR®) [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/programme-1ere-annee/pharmacologie/2-3-5-chlorhydrate-de-ketamine-ketalar.html>
334. base donnees publique. Résumé des caractéristiques du produit - THIOPENTAL PANPHARMA 1 g, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments.
335. Bordeaux C. G. ROUX Anesthésie Neurochirurgie. :29.
336. Nicoll RA, Eccles JC, Oshima T, Rubia F. Prolongation of hippocampal inhibitory postsynaptic potentials by barbiturates. *Nature*. 18 déc 1975;258(5536):625-7.
337. Richards G, Schock P, Haefely W. Benzodiazepine receptors: new vistas. *Semin Neurosci*. 1 juin 1991;3(3):191-203.
338. Drugbank. Thiopental.
339. PubChem. Thiopental.
340. Barbituriques [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://reanesth.chu-bordeaux.fr/IDE-r%C3%A9a-IADE/L-%C3%A9cole-d-Infirmiers-Anesth%C3%A9sistes-%C3%A0-Bordeaux/PROMOTION-2011-2013/Les-cours-en-ligne-Promotion-2011-2013/S%C3%A9quence-2/Barbituriques.pdf>
341. Porphyrie et anesthésie - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article90>
342. Résumé des caractéristiques du produit - DEXMEDETOMIDINE EVER PHARMA 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64729383&typedoc=R>
343. Vidal. Dexmédétomidine.
344. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc Bayl Univ Med Cent*. janv 2001;14(1):13-21.
345. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin*. juill 2009;25(3).
346. Dexmedetomidine mylan - ANSM [Internet]. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/8c76252524c720ff3219e6eb09cbf194.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8c76252524c720ff3219e6eb09cbf194.pdf)
347. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine

- in humans. II. Hemodynamic changes. *Anesthesiology*. déc 1992;77(6):1134-42.
348. Onger S, Blarel A, Mantz J. Effets secondaires de la sédation et de l'analgésie en réanimation. :5.
349. Id H. Les dangers de l'arrêt brutal d'un traitement médicamenteux. :158.
350. Bruder N. Troubles du comportement et agitation en réanimation. *Troubles du comportement et agitation en réanimation*.
351. Onger S, Blarel A, Mantz J. Effets secondaires de la sédation et de l'analgésie en réanimation. :5.
352. retard de reveil [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: [https://web-saraf.net/IMG/pdf/retard\\_de\\_reveil\\_saraf.pdf](https://web-saraf.net/IMG/pdf/retard_de_reveil_saraf.pdf)
353. Évaluation et prise en charge d'un retard de réveil après une anesthésie. *Prat En Anesth Réanimation*. 1 avr 2007;11(2):122-9.
354. Zhou J, Poloyac SM. The effect of therapeutic hypothermia on drug metabolism and drug response: cellular mechanisms to organ function. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. juill 2011;7(7):803-16.
355. carte des cytochromes 2020 [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/images/carte\\_des\\_cytochromes\\_2020.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf)
356. Flockhart DA. CYTOCHROME P450 DRUG INTERACTION TABLE - Drug Interactions.
357. FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. FDA. 3 juin 2020;
358. Buyse S, Paugamburtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. *Réanimation*. nov 2007;16(7-8):576-86.
359. Liakoni E, Haschke M. Adaptation de la dose en cas de troubles de l'élimination – partie 2: insuffisance hépatique. *Prim Hosp Care*. 25 avr 2018;18(08):134-6.
360. Bosilkovska M. Adaptation posologique lors d'atteinte hépatique. :31.
361. LiverTox. Institut national du diabète et des maladies digestives et rénales; 2012.
362. DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES POUR L'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE. :13.
363. Golightly LK, PharmD, Teitelbaum I, Kiser TH, Levin DA, Barber GR, et al., éditeurs. *Pharmacothérapie rénale, Texte d'origine: Ajustement posologique des médicaments éliminés par les reins*. 2013;
364. Rein - Analyse d'ordonnance [Internet]. SiteGPR. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/rein/analyse-dordonnance/>
365. Beylacq L, Nouette-Gaulain K. Mécanismes d'action et Toxicité des Anesthésiques Locaux. :20.
366. Ramsay. Anesthésie topique.
367. Beaussier M, Aissou M. Place des infiltrations en peropératoires. :18.
368. Kawamata M, Watanabe H, Nishikawa K, Takahashi T, Kozuka Y, Kawamata T, et al. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology*. sept 2002;97(3):550-9.
369. \*Anesthésiques locaux : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42-2>
370. Irwin WC. Bupivacaine Myotoxicity Is Mediated by Mitochondria.
371. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine... : Current Opinion in *Anesthesiology* [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2008/10000/The\\_toxicity\\_of\\_local\\_anesthetics\\_\\_the\\_place\\_of.21.aspx](https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Abstract/2008/10000/The_toxicity_of_local_anesthetics__the_place_of.21.aspx)

372. Cammarano WB, Pittet JF, Weitz S, Schlobohm RM, Marks JD. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med.* avr 1998;26(4).
373. Hogan Q, Dotson R. Local anesthetic myotoxicity: a case and review.
374. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth.* mai 1997;78(5):507-14.
375. Analgésie et anesthésie obstétricales. :32.
376. La rachianesthésie. :20.
377. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanimation.* juill 2007;26(7-8):720-52.
378. Carles M, Beloeil H, Bloc S, Nouette-Gaulain K, Aveline C, Cabaton J, et al. Anesthésie loco-régionale périnerveuse (ALR-PN). *Anesth Réanimation.* mai 2019;5(3):208-17.
379. Chaibdraa A, Medjelekh MS, Saouli A, Bentakouk MC. Quelle place pour l'anesthésie locorégionale chez les brûlés? *Ann Burns Fire Disasters.* 30 sept 2015;28(3):192-5.
380. Les différents types d'anesthésies [Internet]. CHUV. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/anesthesiologie/alg-home/patients-et-familles/types-danesthesie>
381. Sitbon P. Péridurale thoracique + Anesthésie générale. :12.
382. Wurtz J, Choquet O, Martin R. Les blocs du membre supérieur. 24 févr 2012;
383. Wurtz J, Choquet O, Martin R. Les blocs du membre inférieur -. 24 févr 2012;
384. Medecine Key. Anesthésie locorégionale intraveineuse (ALRIV).
385. Zetlaoui P-J, Choquet O. Techniques d'anesthésie locorégionale du membre supérieur. *EMC - Anesth-Réanimation.* janv 2013;10(1):1-28.
386. Sofia medicalis. ALRIV (Anesthésie Locale intraVeineuse).
387. Colin C. Les blocs périphériques des membres chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanimation.* juin 2003;22(6):567-81.
388. Pneumopathie et pneumonie d'inhalation - Troubles pulmonaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/pneumonie/pneumopathie-et-pneumonie-inhalation>
389. les membres de la commission des référentiels de la SFMU, et experts de la SFA, du GFRUP et de la SP2A, Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. *Ann Fr Médecine Urgence.* sept 2016;6(5).
390. d'Huart É, Vigneron J, Charmillon A, Clarot I, Demoré B. Physicochemical Stability of Vancomycin at High Concentrations in Polypropylene Syringes. *Can J Hosp Pharm.* oct 2019;72(5):360-8.
391. Sedanamedical. What is AnaConDa.
392. Ramiaira P, Dubois L, Coquillard N, Bénéfice S, Carpentier J. Intérêt dans les structures médico- chirurgicales de l'avant? :17.
393. Ricard JD, Markowicz P, Dreyfuss D. Utilisation des filtres échangeurs de chaleur et d'humidité au cours de la ventilation mécanique des patients de réanimation. :9.
394. Bazin J-E, Perbet S, Constantin J-M. Utilisation des halogénés en réanimation. :5.
395. Filtres HME Drager [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/filtres\\_hme\\_drager.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/filtres_hme_drager.pdf)
396. MIRUS [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.anandic.com/bausteine.net/f/11704/MIRUS-FProspekt.pdf?fd=0>
397. Carelide. Solution Mirus.
398. Aubrun PF. ANESTHESIE DU PATIENT AGE. 2013;18.

399. Billard V. Anesthésie à objectif de concentration intraveineuse (AIVOC) et inhalée (AINOC). :16.
400. DEBAILLEUL AM. L'aivoc en pratique.
401. Lagneau F, Tod M, Marty J. Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques). *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 oct 2004;23(10):986-97.
402. Egan TD. Target-controlled drug delivery: progress toward an intravenous « vaporizer » and automated anesthetic administration. *Anesthesiology*. nov 2003;99(5):1214-9.
403. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. mai 1998;88(5):1170-82.
404. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth*. juill 1991;67(1):41-8.
405. Pharmacokinetic parameter sets of alfentanil revisited: optimal parameters for use in target controlled infusion and anaesthesia display systems - PubMed [Internet]. [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23512864/>
406. Gregory Slepchenko M. Performance of Target-controlled Sufentanil Infusion in Obese Patients.
407. Casati A, Fanelli G, Casalletti E. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care.
408. Fanelli G, Casati A, Garancini P, Torri G. Nerve Stimulator and Multiple Injection Technique for Upper and Lower Limb Blockade: Failure Rate, Patient Acceptance, and Neurologic Complications. *ANESTH ANALG*. :6.
409. Lallo A, Billard V, Bourgain J-L. A Comparison of Propofol and Remifentanil Target-Controlled Infusions to Facilitate Fiberoptic Nasotracheal Intubation. *Anesth Analg*. mars 2009;108(3).
410. Biais N, Sztark F, Nouette-Gaulain K. La sédation en anesthésie.
411. Servin F. ANESTHÉSIE INHALATOIRE À OBJECTIF DE CONCENTRATION (AINOC). :5.
412. Quenet E, Billard V, Weil G. Optimisation de l'administration des agents anesthésiques inhalés : débit de gaz frais ou fraction délivrée ? - EM consulte.

**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : **21302131**

N° Thèse : **10**

Nom et Prénom : **FREIXINOS Alexis**

Sujet : **Les médicaments anesthésiants et de la sédation**

Tours, le : **19/02/2021**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

**Dr François DARROUZAIN**  
PH  
Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie  
C.H.R.U. de TOURS  
2, Bd Tonnellé - 37044 TOURS CEDEX 9

Cone **PASQUALIN**

Vu et Transmis :  
Le Doyen

*[Signature]*



## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) FREIXINOS Alexis

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



FREIXINOS, ALEXIS

N° 10

### TITRE DE LA THÈSE

Les médicaments anesthésiants et de la sédation

### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Ce manuscrit, a pour objectifs, d'actualiser les connaissances des principes actifs anesthésiants et de la sédation. Après avoir présenté les bases physiologiques des médicaments de la sédation et de l'anesthésie, le présent manuscrit s'attachera à développer les monographies des médicaments indiqués à ces fins. Par la suite, les notions de tolérance et de toxicité induites par ces principes actifs seront abordées. Enfin, les moyens techniques et l'optimisation de l'administration seront détaillés.

Le développement des médicaments à visé anesthésique a permis des évolutions dans la prise en charge de la douleur. Afin de permettre l'anesthésie et la sédation, des associations médicamenteuses sont habituellement employées. Parmi celles-ci, les analgésiques opioïdes et notamment le fentanyl, est la classe thérapeutique la plus fréquemment utilisée. Elles sont régulièrement combinées avec d'autres classes pour induire l'inconscience. En pratique l'association d'un opioïde, le fentanyl avec une benzodiazépine, le midazolam ou avec un anesthésique général, le propofol, est souvent utilisée. De même, d'autres agents anesthésiques peuvent se substituer totalement ou partiellement à ces associations, tels que les gaz halogénés et les agents barbituriques. Afin de compléter la prise en charge des patients anesthésiés, d'autres classes telles que les curares sont utilisées. En parallèle des évolutions pharmacologiques, la mise en place d'outils d'individualisation de l'administration a été nécessaire afin de garantir une utilisation optimale de ces principes actifs.

Les évolutions pharmacologiques ont permis le développement de nouvelles molécules inhibant les messages nociceptifs, et permettant la sédation. Ces progrès pharmacologiques se sont appuyés sur les avancées techniques tels que les calculateurs de doses. En complément de ces évolutions d'anesthésies générales, la chirurgie ambulatoire, réalisant des anesthésies courtes, et des actes micro invasifs, a été permise à l'aide de ces principes actifs.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Médicaments, anesthésiant, sédation, pharmacocinétique, pharmacodynamie, effets indésirables, douleur, consciences, récepteurs

### JURY

PRÉSIDENTE : VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Professeur, Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES :

DARROUZAIN François, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours, Directeur  
PASQUALIN Côte, Pharmacien, maître de conférences, Université de Tours, Directeur  
FERRANDIERE Martine, Médecin, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours,  
NOWBAHARI Elodie, Pharmacien, Pharmacien adjoint, Montlouis sur Loire

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Mercredi 24 Mars 2021