

LES ANTALGIQUES

MEDICAMENTS DE L'ANESTHESIE GENERALE

I Agents anesthésiques intra-veineux

Ils sont utilisés pour la phase initiale de l'anesthésie (induction) ; certains seront administrés de façon continue durant l'anesthésie (entretien).

A) Thiopental (Pentotal*, Nesdonal*)

Le thiopental est un barbiturique soufré, soluble dans l'eau. Les solutions de sel de sodium de thiopental ont un pH de 10,5, caractéristique qui explique un effet très irritant en cas d'injection extravasculaire. Ce médicament est très liposoluble, donnée favorable pour une diffusion rapide à travers la barrière hémato-encéphalique. *La fixation protéique est importante (85% à 90% essentiellement avec l'albumine). Une injection rapide permet de saturer la liaison et donc d'augmenter la forme libre qui est la seule active.*

1) Pharmacocinétique

La cinétique du thiopental est triphasique. La demi-vie de la phase de distribution rapide est de 2 à 4 minutes (celle concernée après l'injection d'une dose IV) ; celle de la phase de distribution lente atteint 45 à 60 minutes (volume de distribution : 3 à 6 l/kg).

La demi-vie d'élimination atteint 8 à 11h. *Le métabolisme est essentiellement hépatique (action de mono-oxygénases du cytochrome P450-glucoronoconjugaison) avec production de métabolites inactifs. L'élimination est urinaire (70% sous forme métabolisée, 30% sous forme inchangée).*

2) Pharmacodynamie

a) Actions sur le système nerveux central

Effets hypnotiques et anticonvulsivants

Effet analgésique pur

Dépression des centres respiratoires, vasomoteurs et thermorégulateurs à forte dose ; pas de dépression du centre du vomissement

Pression intracrânienne, débit sanguin cérébral et consommation d'O₂ cérébral diminués (protection cérébrale contre l'hypoxie)

Dépression dose dépendante de l'activité EEG

b) Actions cardiovasculaires

Diminution de la pression artérielle

Tachycardie

Dépression myocardique directe et diminution du tonus sympathique

Diminution du débit cardiaque et des débits sanguins régionaux

Faible augmentation du débit sanguin coronaire, secondaire à l'augmentation de la consommation d'O₂ du myocarde due à la tachycardie

c) Actions pulmonaires

Dépression respiratoire centrale

Initialement, quelques inspirations profondes, puis apnée transitoire, puis dépression avec diminution de la fréquence respiratoire et du volume courant, pouvant aller jusqu'à l'apnée

Bronchoconstriction

d) Actions diverses

Utérus : effet tocolytique modeste

Rein : diminution de la diurèse (stimulation post hypophysaire et diminution du débit sanguin rénal)

Diminution de la pression intra oculaire

Hypothermie

3) Effets indésirables

- *Excitation et tremblement à l'induction*
- Histaminolibération : du rush cutané au choc anaphylactique
- Laryngo et bronchospasme possibles
- Nausées, vomissements postopératoires, toux, hoquet
- Ischémie et nécrose en injection intra-artérielle
- Nécrose cutanée en injection extraveineuse
- *Phlébothrombose*

4) Posologie

- Délai d'action : 0,5 à 1 min
- Durée d'action : 15 à 30 min
- Utilisation IV de solution à 2,5% ou 1%
- Dose d'induction : 3-5 mg/kg IVD lente
- Réduction des doses chez l'insuffisant hépatique ou rénal, le sujet dénutri ou obèse, le malade en état de choc

5) Indications

Agent d'induction et d'entretien, associé à d'autres agents (morphiniques, halogénés, N₂O, curares)

Etat de mal convulsif

6) Contre-indications

a) Absolues

- anesthésie ambulatoire
- porphyrie
- état de mal asthmatique

b) Relatives

- insuff. hépatique ou rénale sévère
- insuff. cardiaque sévère
- anémie, hypovolémie non compensée
- *dénutrition*

B) Chlorhydrate de Kétamine (Kétalar*)

Cet agent anesthésique général a des propriétés pharmacologiques originales et complexes. Il s'agit du seul antagoniste puissant du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) disponible en clinique. Depuis quelques années son indication initiale (à forte dose comme anesthésique général) est relayée par une indication de plus en plus reconnue (comme antalgique à faible dose).

1) Pharmacocinétique

Cette molécule de courte durée d'action, est très liposoluble ; par contre il n'y a pas de fixation aux protéines plasmatiques. La demi-vie de distribution est de 7 à 11 min, la demi-vie d'élimination de 1 à 2 heures.

Le métabolisme est à 95% hépatique (mono-oxygénases du cytochrome P450). L'élimination est essentiellement urinaire (90% sous forme métabolisée, 4% sous forme inchangée).

Peut s'administrer par voie IM (concentration plasmatique maximale en 5 min).

2) Pharmacodynamie

a) Actions sur le système nerveux central

- anesthésique général dose dépendant responsable d'une anesthésie dissociative (état cataleptique avec analgésie de surface + sommeil superficiel)
- effet analgésique de surface à des doses inférieures aux doses anesthésiques
- réflexes laryngé, pharyngé et de déglutition conservés
- *effet amnésiant postop*
- *nystagmus horizontal et vertical (à l'induction et au réveil)*
- pression intracrânienne, débit sanguin cérébral et consommation d'O₂ cérébral augmentés
- *EEG : ondes theta généralisées, puis grandes ondes lentes (modifications d'une durée de 2 h après l'injection)*
- réveil : sensation de dissociation, rêves éveillés, hallucinations auditives et visuelles

b) Actions cardiovasculaires

- pression artérielle : augmentation systolo-diastolique, supérieure en IV qu'en IM et à vitesse d'injection rapide
- fréquence cardiaque augmentée (plus modérée mais plus prolongée en IM)
- pas de modification de l'inotropisme
- augmentation du débit cardiaque, de la consommation d'O₂ myocardique et du débit sanguin coronaire
- augmentation des pressions artérielles pulmonaires

c) Actions pulmonaires

- bradypnée avec augmentation de l'amplitude respiratoire
- diminution de la ventilation/min
- *diminution de la compliance thoraco-pulmonaire, hypertonie de la musculature thoracique*
- bronchodilatation

d) Actions diverses

- *pas de dépression respiratoire et cardiovasculaire chez le fœtus ; pas d'atonie utérine*
- augmentation de la Pression intracrânienne, de la Pression intra-oculaire, du débit sanguin et de la consommation d'O₂ cérébrale
- pas d'histamino-libération
- *hypertonie musculaire diffuse ; pas de chute de la langue*

3) Effets indésirables

- nausées et vomissements peu fréquents
- hallucinations auditives et visuelles, agitations, troubles psychiques, parfois crise comitiale
- hypersécrétion salivaire et lacrymale
- mouvements tonico-cloniques
- toux, hoquet, laryngospasme plus fréquent chez l'enfant

4) Posologie

- Délai d'action 15 à 60 sec en IV
2 à 5 min en IM
- Durée d'action 5 à 10 min en IV
15 à 25 min en IM
- Dose d'induction : 1 à 4 mg/kg IVD ou 6 à 13 mg/kg IM
- Dose d'entretien : ½ dose d'induction IV ou IM

5) Indications

- Sujet âgé – pédiatrie – asthmatique – brûlé – explorations fonctionnelles douloureuses
- Etat de choc
- Médecine de catastrophe et urgences extrahospitalières

6) Contre-Indications

a) Absolues

- Porphyrie
- Coronarien sévère non équilibré, HTA, infarctus récent
- Etat pré-éclamptique, éclampsie
- Hypertension intracrânienne

b) Relatives

- Ethylisme, toxicomanie
- Epilepsie, maladie psychiatrique
- *Hyperthyroïdie*
- *Chirurgie ophtalmologique (glaucome)*

C) Propofol (Diprivan*)

Le propofol est le médicament le plus récent de cette classe. Il s'agit d'un dérivé phénolique, insoluble dans l'eau, présenté en solutions dans une émulsion lipidique (d'où sa couleur lactée), à une concentration à 1 ou 2%. Le mélange ne contient ni conservateur, ni agent antimicrobien ; une ampoule ou un flacon entamé ne doit être conservé pour un usage ultérieur en raison des risques infectieux.

1) Pharmacocinétique

Le propofol a une cinétique triphasique. Fortement lié aux protéines (98%), sa demi-vie de distribution est de 4 min, sa demi-vie d'élimination de 20 minutes environ. *Son métabolisme est exclusivement hépatique (cytochrome P450 puis glucorono et sulfoconjuguaison), son élimination urinaire (90% sous forme métabolisée).*

2) Pharmacodynamie

a) Actions sur le système nerveux central

L'effet est essentiellement hypnotique. La perte de conscience est rapide et brève, proportionnelle à la vitesse d'injection

Pas d'effet analgésique

Réveil rapide et de bonne qualité (4 à 6 min après injections itératives, 20 min après administration continue)

b) Actions vasculaires (majorés si atteinte cardiaque préalable)

- Pression artérielle : baisse systolo-diastolique
- Légère réduction de la fréquence cardiaque
- Dépression myocardique modérée
- Diminution modérée du débit cardiaque (moindre que celle de la PA)
- Diminution des résistances vasculaires systémiques
- Diminution du débit sanguin coronaire et de la consommation d'O₂ du myocarde

c) Actions pulmonaires

- Apnée transitoire, puis augmentation de la fréquence respiratoire, enfin diminution et retour à la normale
- Diminution prolongée du volume courant et de la ventilation/min
- Diminution des réflexes laryngés et trachéobronchiques et relâchement des muscles pharyngolaryngés facilitant l'insertion d'un masque laryngé ou même une intubation sans curare
- L'absence de bronchoconstriction explique son intérêt chez l'asthmatique

d) Effets divers

- diminution de la Pression intra-oculaire
- absence d'histaminolibération notable

3) Effets indésirables

- nausées et vomissements peu fréquents
- mouvements tonico-cloniques rares
- douleur au point d'injection

- effets hémodynamiques plus marqués chez le sujet âgé
- désinhibition au réveil avec sensations agréables

4) **Posologie**

★ Délai d'action : 30-40 sec

Durée d'action : 5-10 min

★ Anesthésie :

• dose d'induction : 2 – 2,5 mg/kg IVD lente

• dose d'entretien : 1/3 dose d'induction ou administration IV continue

(6 –12 mg/kg/heure)

★ Sédation : 2 à 3 mg/kg/h

★ Réduction des doses chez le sujet âgé, l'insuffisant hépatique et/ou rénal ; prudence chez l'insuffisant cardiaque et le sujet hypovolémique

5) **Indications**

- Anesthésie ambulatoire
- Agent anesthésique d'induction et d'entretien utilisable pour des interventions de courte et moyenne durée
- Anesthésie locorégionale : sédation de complément
- Sédation pour cardiologie interventionnelle, radiologie interventionnelle, endoscopies
- Sédation en réanimation

6) **Contre-indications**

- Epileptique non équilibré

D) Chlorhydrate d'étomidate (Hypnomidate*, Etomidate Lipuro*)

Il s'agit d'un dérivé imidazolé, en solution soit dans du propylène glycol (Hypnomidate*), soit dans une émulsion lipidique (Etomidate Lipuro*).

1) **Pharmacocinétique**

Cinétique tricompartementale

½ vie de distribution : 2 à 5 min ; ½ vie d'élimination de 4 heures

Liaison protéique : 75%

Métabolisme hépatique (estérases)

Élimination urinaire (75% sous forme de métabolites inactifs)

2) **Pharmacodynamie**

a) Actions sur le système nerveux central

- Effet hypnotique de durée brève (dépend de la dose injectée et de la vitesse d'injection)
- Aucun effet analgésiant
- *Conservation du réflexe cornéen et du réflexe photomoteur – Pupilles habituellement en myosis*
- Diminution du débit sanguin cérébral, de la consommation d'O₂, de la Pression intracrânienne et de la Pression intra-oculaire

b) Actions cardiovasculaires

- Absence de modifications significatives de la PA, de la fréquence cardiaque, du débit et du métabolisme cardiaque
- Discrète augmentation du débit coronaire par vasodilatation

c) Actions pulmonaires

- Dépression respiratoire faible
- Absence de bronchospasme et de laryngospasme

d) Actions diverses

- Myoclonies
- Absence d'histamino-libération
- Interaction avec le métabolisme des corticostéroïdes (blocage de la production de cortisol et d'aldostérone), notamment en cas d'administration prolongée

3) Effets indésirables

- Douleurs à l'injection (réduites avec la suspension lipidique)
- Nausées et vomissements
- *Hypersialorrhée à l'induction*
- *Mouvements anormaux à l'induction (réduits si benzodiazépine en prémédication ou morphiniques associés)*
- *Agitation au réveil*

4) Posologie

- Délai d'action : 30 sec
Durée d'action : 4 à 6 min
- Dose d'induction : 0,25 – 0,40 mg/kg en IVD lente
Dose d'entretien : 0,25 – 1,80 mg/kg/heure

5) Indications

- ★ Induction notamment pour l'anesthésie ambulatoire, malades en situation hémodynamique précaire
- ★ Patient allergique
- ★ Anesthésie pré-hospitalière du polytraumatisé

6) Contre-indications

a) Absolues

- Insuffisance surrénalienne non traitée
- Comitial non équilibré

b) Relatives

- Insuffisant hépatique

E) Midazolam (Hypnovel*)

Le midazolam est la plus récente des benzodiazépines injectables et s'est imposé rapidement en anesthésie pour remplacer le diazépam (Valium*) et le Flunitrazépam (Narcozep*).

1) Pharmacocinétique

- $\frac{1}{2}$ vie d'élimination : 2- 3 heures
- *liaison protéique* : 98%
- *métabolisme hépatique (a-hydroxylation et glucuroconjugaison)*
- *élimination urinaire (90% sous forme inactive conjuguée)*

2) Pharmacodynamie

a) Actions sur le système nerveux central

- Effet hypnotique ; sédation dose-dépendante
- Amnésie antérograde
- Anxiolytique
- Action anticonvulsivante
- Diminution du débit sanguin et de la consommation cérébrale en O₂, diminution de la P intracrânienne et de la P intra-oculaire
- Aucune action antalgique

b) Actions cardiovasculaires

- Diminution modérée de la PA par diminution des résistances vasculaires ; fréquence cardiaque non modifiée
- Pas de dépression myocardique
- Diminution de la MVO₂ chez le coronarien

c) Actions pulmonaires

- Dépression des centres respiratoires avec diminution du volume courant et augmentation de la fréquence
- Apnée possible et souvent imprévisible (fonction de la dose et de la vitesse d'injection)

d) Actions diverses

- Action myorelaxante (potentialise les curares)
- Pas d'histamino-libération
- Risque de dépendance et d'accoutumance si administration prolongée

3) Effets indésirables

- somnolence résiduelle (surtout sujet âgé)
- réactions paradoxales possibles (enfant)

4) Posologie

- * Délai d'action : 2 min
- Durée d'action : 10 à 20 min (narcose)
 1 à 2 h (sédation)
- * Sédation : 0,10 – 0,12 mg/kg IVD lente

- ★ Anesthésie
 - induction : 0,20 – 0,30 mg/kg IVD en 30 sec
 - entretien : ½ dose d'induction
- ★ Réduction des doses chez le sujet âgé

5) Indications

- ★ Sédation d'anesthésie locale, locorégionale, d'explorations endoscopiques ou vasculaires
- ★ Agent d'induction et d'entretien de l'anesthésie
- ★ Sédation prolongée en réanimation (avec ou sans morphinique)

6) Contre-indications

a) Absolues

- myasthénie

b) Relatives

- hypovolémie non corrigée
- insuff hépatique ou respiratoire sévère

II Agents anesthésiques par inhalation

Ils existent soit sous forme de gaz (protoxyde d'azote = N₂O), soit sous forme de vapeurs (anesthésiques halogénés). Ces derniers sont fournis sous la forme de liquides et nécessitent l'utilisation d'évaporateurs dédiés à chaque agent et qui délivrent des concentrations précises de vapeurs.

Ces agents, extrêmement maniables, seront utilisés soit dès l'induction anesthésique (au masque, chez l'enfant notamment), soit comme produit d'entretien de l'anesthésie. Deux des produits les plus anciens (Halothane et Enflurane) ne seront pas exposés car de moins en moins utilisés en Europe.

A) Pharmacocinétique

Leur puissance est proportionnelle à leur liposolubilité (qui conditionne leur diffusion à travers la barrière alvéolocapillaire puis la barrière hémato encéphalique). Elle est couramment exprimée sous forme de concentration alvéolaire moyenne ou CAM (en anglais MAC). La CAM correspond à la concentration alvéolaire pour laquelle 50% des patients ne bougent pas en réponse à une incision chirurgicale. Les produits très liposolubles ont une CAM basse et sont dits "puissant", les moins liposolubles ont à l'inverse une CAM élevée. L'association du N₂O à un halogéné permet d'obtenir un effet additif et donc de diminuer les concentrations administrées de cet halogéné.

Tableau 1

	CAM en volume %
<i>N2O (protoxyde d'azote)</i>	104
<i>Isoflurane (forène*)</i>	1,15
<i>Sévoflurane (sévorane*)</i>	2,05
<i>Desflurane (suprane*)</i>	7,05

CAM en O2 pur des anesthésiques par inhalation

L'absorption et la distribution dans l'organisme des agents inhalatoires dépendent essentiellement de leur solubilité dans le sang et les tissus : les agents peu solubles voient leurs concentrations alvéolaires et sanguines s'équilibrer rapidement à l'induction et décroître rapidement à l'arrêt de leur administration. Les agents solubles ont une cinétique inverse. Par ordre de rapidité d'induction et de réveil on peut les classer de la façon suivante : N2O > desflurane > sévoflurane > isoflurane. D'autre part la rapidité de la cinétique est proportionnelle à la ventilation alvéolaire (que le médecin anesthésiste peut éventuellement contrôler) et inversement proportionnelle au débit cardiaque.

Le métabolisme des agents halogénés est essentiellement hépatique (cytochrome P450 puis glucurono conjugaison) mais porte sur des pourcentages extrêmement faibles (2-5% pour le sévoflurane ; 0,02% pour le desflurane).

B) Pharmacodynamie

1) Effets sur le système nerveux central

Tableau 2

	N2O	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Perte de conscience	+	+++	+++	+++
Analgésie	++	± 0	± 0	± 0
PIC	↑	↑	↑	↑
Consommation cérébrale en O2	↓	↓↓	↓↓	↓
Débit sanguin cérébral	↑	↑	↑	↑

A la différence des halogénés, le N2O est un gaz analgésique (notion connue depuis 1844).

2) Effets cardiovasculaires

Tableau 3

	N2O	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
<i>Fréquence cardiaque</i>	○	↑	○	↑
<i>Pression artérielle</i>	○	↓	↓	↓
<i>Débit cardiaque</i>	○	○	○	○
<i>Inotropisme</i>	↓ ±	↓	↓	↓
<i>Effet arythmogène</i>	○	+	+	+
<i>Débit coronaire</i>	○	↑	↑	↑
<i>MVO2</i>		↓	↓	↓

Le N2O est l'agent le moins déprimeur myocardique.

3) Effets respiratoires

Tableau 4

	N2O	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
<i>Fréquence respiratoire</i>	↑	↑	↑	↑
<i>Volume courant</i>	↓	↓	↓	↓
<i>Réponse ventilatoire</i>	↓	↓↓	↓	↓↓
<i>Levée bronchospasme</i>	↓	↓	↓	?
<i>Irritation des voies aériennes</i>	○	+++	○	+++

Seuls le N2O et le Sévoflurane pourront être utilisés lors d'une induction inhalatoire en raison de l'absence d'irritation des voies aériennes.

4) Effets divers

Tableau 5

	N2O	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
Nausées et vomissements	++	++	+	++
Pression intra-oculaire	O	↓	↓	↓
Action myorelaxante	Hypertonie	+	+	+
Circulation hépato-splanchnique	O	O	O	↓
Circulation rénale	O	↓	↓	↓
Contractilité utérine	O	↓	↓↓	↓

5) Contre-indications et risques

a) Hyperthermie maligne per anesthésique

Elle est déclenchée chez les sujets sensibles par les curares dépolarisants (célocurine) et tous les agents halogénés. C'est une affection due à une anomalie héréditaire du métabolisme musculaire.

Cette complication est le plus souvent brutale et peut menacer la vie du patient.

b) Hépatotoxicité

Des hépatites graves avaient été attribuées à l'utilisation d'halothane, beaucoup plus rarement à l'enflurane. Les anesthésiques halogénés plus récents n'ont pas été incriminés dans ce type de complications.

c) Problèmes spécifiques au N2O

Etant environ 30 fois plus diffusible que l'azote, le N2O au début de son administration pénètre beaucoup plus rapidement dans les cavités aériennes closes que l'azote n'en sort. De ce fait, il en augmente le volume quand leurs parois sont distensibles ou la pression intra-cavitaire quand elles sont rigides.

Ceci doit conduire à éviter l'utilisation du N2O en cas de risque de pneumothorax, en cas de bulle d'emphysème pulmonaire, enfin dans toutes les situations comportant un risque d'embolie gazeuse.

6) Modalités d'utilisation

Que ce soit dans le cadre d'une induction anesthésique (avec le sévoflurane) ou pour l'entretien d'une anesthésie, les halogénés sont délivrés initialement à des concentrations élevées jusqu'à obtention d'un état d'équilibre. Dans un deuxième temps la concentration est ramenée à une valeur inférieure à la CAM d'autant plus que le sujet reçoit en complément un morphinique et du N2O.

L'utilisation d'un circuit filtre (circuit avec réinhalation) ne permet pas, à la différence d'un circuit sans réinhalation, d'avoir des concentrations inspirées par le patient égales aux concentrations délivrées par l'évaporateur. Dans ces conditions, qui permettent une économie significative d'agent halogéné, il est souhaitable d'utiliser un analyseur qui fournit en continu les concentrations réellement délivrées.

III Morphiniques (pharmacologie de base cf chapitre précédent)

Les morphiniques utilisés en salle d'opération sont au nombre de 4 : fentanyl, alfentanil (rapifen*), sufentanil (sufenta*) et rémifentanil (ultiva*).

Tableau 6

	Fentanyl	Alfentanil	Sufentanil	Rémifentanil
Puissance (Morphine = 1)	100	20	1000	100
Liposolubilité (Morphine = 1,4)	813	128	1778	
Métabolisme	P450*	P450*	P450*	Estérases non spécifiques **
½ vie rapportée au contexte clinique*** (min)	262	58.5	33.9	3.7
Délai d'action (sec)	90-120	30	60	60

* P450 = cytochrome P450 (foie)

** Estérases non spécifiques = cholinestérases présentes en quantité très importante dans de nombreux tissus

*** ½ vie rapportée au contexte clinique = paramètre pharmacocinétique (par simulation informatisée) correspondant au temps de décroissance de 50% de la concentration dans le compartiment central après des durées variables de perfusion continue. Reflète l'accumulation théorique du médicament en cas de perfusion prolongée.

Ces produits exercent, à dose équianalgésique, une dépression respiratoire de même intensité. En raison des posologies utilisées pour une analgésie chirurgicale, une apnée est très rapidement observée et nécessite de façon systématique une ventilation artificielle. Lors de la période de réveil, quand les concentrations plasmatiques des morphiniques s'abaissent, ils sont encore capables de provoquer une dépression respiratoire susceptible de provoquer hypoxémie et hypercapnie chez le sujet en ventilation spontanée. Certains facteurs peuvent influencer l'intensité et la durée de la dépression respiratoire des morphinomimétiques :

- l'âge : les personnes âgées sont plus sensibles aux effets dépressifs respiratoires et sédatifs que les sujets plus jeunes,
- la douleur : elle peut antagoniser en partie la dépression respiratoire des morphiniques.

Les morphiniques peuvent provoquer une rigidité musculaire, notamment thoracique, rendant impossible l'insufflation pulmonaire. Son incidence varie en fonction de la dose et surtout de la vitesse d'injection du médicament. Elle sera alors prévenue ou antagonisée par l'injection d'un curare.

Aucun de ces médicaments ne déprime la contraction myocardique même après de fortes doses. L'hypotension artérielle qui peut être observée est essentiellement due à la réduction de l'hyperactivité sympathique. Par contre, par stimulation du noyau du X au niveau du plancher du 4^{ème} ventricule, ils peuvent provoquer une bradycardie modérée.

Le sufentanil et le rémifentanil sont utilisés fréquemment en perfusion continue. Par contre l'alfentanil sera réservé pour des interventions de courte durée et les réinjections seront exceptionnelles. Il faut enfin noter qu'en raison de son métabolisme extrêmement rapide, le rémifentanil voit son action disparaître quelques minutes après l'arrêt de son administration ; une anticipation ou un relais rapide par un autre analgésique est donc nécessaire pour éviter des douleurs importantes en postopératoire immédiat.

IV Curares

A) Données générales

Tous les curares ou myorelaxants ont la propriété de bloquer la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice en empêchant la fixation de l'acétylcholine sur le récepteur nicotinique post-synaptique. Il existe 2 types de myorelaxants :

- les agents dépolarisants, avec un seul représentant (suxaméthonium = Célocurine*). Ce médicament se fixe sur le récepteur à l'acétylcholine et dépolarise la plaque motrice en provoquant initialement des fasciculations. Le récepteur est ensuite bloqué (effet myorelaxant)
- les agents non dépolarisants qui se lient au récepteur et empêchent la fixation de l'acétylcholine (effet compétitif) sans provoquer de fasciculations. On peut regrouper ces médicaments en 2 familles : les benzyloquinoléïnes (atracurium, cisatracurium, mivacurium) et les stéroïdes (pancuronium, vécuronium, rocuronium)

En clinique, la puissance des myorelaxants est déterminée par la quantité qu'il faut administrer en IV pour diminuer l'activité mécanique de l'adducteur du pouce jusqu'à 5% de sa valeur initiale et ce lors d'une stimulation électrique du nerf à basse fréquence (0,1 Hz). Cette dose est appelée dose active 95 ou DA95. Une intubation orotrachéale nécessite une dose de charge égale à 2 DA95.

Tableau 6

	DA95 (mg/kg)	Délai action (min)	Durée action (min)	Métabolisme	Elimination
<i>Suxaméthonium</i> = <i>Célocurine</i> *	0.4	1	5 – 10	Pseudocholinestérases	Rein (5 %)
<i>Pancuronium</i> <i>Pavulon</i> *	0.06	4	100	Foie (40%)	Rein (70%) Foie (30%)
<i>Vécuronium</i> <i>Norcuron</i> *	0.05	3	50	Foie(40%)	Rein (30%) Foie (70%)
<i>Rocuronium</i> <i>Esmeron</i> *	0.3	1.5	50	Foie (10%)	Rein (30%) Foie (70%)
<i>Atracurium</i> <i>Tracrium</i> *	0.25	3.5	40	Voie d'Hoffmann	Rein (30%)
<i>Cisatracrium</i> <i>Nimbex</i> *	0.05	4	40	Voie d'Hoffmann	–
<i>Mivacurium</i> <i>Mivacron</i> *	0.08	2.5	12	Pseudocholinestérases	Rein (< 5%)

B) Suxaméthonium = Célocurine*

Bien qu'utilisée depuis une cinquantaine d'années, la célocurine reste un médicament indispensable chaque fois :

- qu'il existe une prévision d'intubation difficile
- qu'il existe une intubation dans un contexte de suspicion d'estomac plein

A la posologie d'1 mg/kg (1,5 mg/kg si estomac plein) ce curare permet de réaliser une intubation en 60 secondes (la curarisation est maximale dès la fin des fasciculations).

En raison d'un possible bloc neuromusculaire prolongé la perfusion continue est à déconseiller.

Un certain nombre d'effets secondaires non désirés sont à connaître :

- douleurs musculaires secondaires
- hyperkaliémie (notamment chez le brûlé – le traumatisé – le para ou tétraplégique – l'insuffisant rénal)
- troubles du rythme cardiaque
- augmentation de la Pression intra-oculaire, de la Pression intracrânienne, de la Pression intra-abdominale
- risque d'hyperthermie maligne si association avec un halogéné
- histaminolibération avec risque de choc anaphylactique

C) Myorelaxants non dépolarisants

Chez l'insuffisant rénal ou hépatique, le tracrium* et le nimbex* qui ont un métabolisme indépendant de ces deux organes (dégradation dans le plasma), seront les molécules de choix.

L'hypothermie augmente le degré de paralysie et la durée d'action des myorelaxants.

Certains agents d'anesthésie et notamment les halogénés potentialisent l'action des myorelaxants de façon concentration dépendante, permettant ainsi de diminuer les doses d'entretien.

Cette classe de médicament est responsable de $\frac{3}{4}$ des accidents anaphylactoïdes survenant en cours d'anesthésie. Cependant l'histaminolibération induite par les myorelaxants non dépolarisants est très variable d'un produit à l'autre. Les curares les plus souvent concernés sont par ordre décroissant de fréquence : le rocuronium, l'atracurium, le vécuronium et le pancuronium ; le médicament le plus sûr face à ce risque est le cisatracurium.

D) Monitoring de la curarisation

En pratique anesthésique, les objectifs les plus fréquemment recherchés sont :

- la paralysie des muscles oropharyngés et du larynx pour pratiquer une intubation trachéale dans des conditions idéales d'exposition et de relaxation de la musculature du larynx, cordes vocales ouvertes et immobiles
- la paralysie des muscles thoraco-abdominaux pour permettre une ventilation artificielle dans des conditions optimales
- la paralysie de certains groupes musculaires pour installer des conditions opératoires ou techniques favorables (chirurgie abdominale)

Le clinicien pourra se faire une idée du niveau de paralysie grâce à l'utilisation d'un stimulateur de nerf. Ceci permettra de trouver le moment idéal pour intuber, de maintenir une curarisation optimale en peropératoire, de diagnostiquer une curarisation résiduelle en période de réveil.

La méthode la plus courante (train de quatre) consiste à utiliser 4 stimulations de 0,2 ms pendant 2 secondes avec analyse du nombre de réponse motrice (entre 0 et 4) et du rapport T4/T1 (comparaison de l'amplitude de la 1^{ère} et de la 4^{ème} réponse).

E) Curarisation résiduelle

- Elle doit être systématiquement évaluée en salle de surveillance post-interventionnelle soit grâce à un stimulateur de nerf (cf plus haut), soit par un examen clinique avec appréciation :
- de la capacité à serrer la main (les muscles périphériques sont plus sensibles et se décurarisent plus lentement que les muscles respiratoires)
- du "head lift test" (maintien de la tête surélevée de plan du lit plus de 5 secondes). Si ce test est positif, il correspond à un rapport T4/T1 $\geq 0,7$ et donc à une décurarisation suffisante pour une récupération des réflexes de protection des voies aériennes supérieures et d'une ventilation efficace
- de la capacité de retenir une canule de Guedel serrée entre les incisives alors que l'on tente de l'enlever (si test positif = train de quatre à 90%)

F) Antagonisation de la curarisation

Soit pour accélérer la décurarisation, soit pour contrôler une curarisation résiduelle, il est possible d'utiliser des anticholinestérasiques qui inhiberont l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique.

Le médicament essentiellement utilisé est la néostigmine (prostigmine*). Ses effets secondaires, dus à la stimulation des récepteurs muscariniques, sont nombreux (bradycardie, hypersalivation, majoration d'une bronchoconstriction si asthmatique) et nécessitent l'utilisation concomitante d'atropine (1 mg chez l'adulte). L'injection des deux médicaments ne peut se faire que sous surveillance électrocardioscopique. Enfin l'antagonisation doit être réalisée quand l'effet des myorelaxants non dépolarisants a commencé à s'estomper, ceci afin d'éviter le risque de recurarisation secondaire.

V Réalisation pratique d'une anesthésie générale

La surveillance d'un malade qui doit bénéficier d'une anesthésie générale est soumise depuis 1994 à des textes réglementaires. Ceux-ci imposent un monitoring comportant :

- une surveillance continue de l'électrocardiogramme,
- une surveillance régulière de la pression artérielle par voie non invasive,
- une surveillance continue de l'oxygénation par oxymétrie pulsée (SpO₂)
- une surveillance continue du CO₂ expiré (Et CO₂)

Avant toute anesthésie, le médecin anesthésiste assisté d'une infirmière aide-anesthésiste réalisera un contrôle minutieux de tous les appareils qui seront utilisés (check-list). Il faudra ensuite vérifier :

- l'identité du patient
- la présence du dossier et de la feuille d'anesthésie avec le document de consultation
- la présence d'une carte de groupe avec une recherche de moins de 72 heures des agglutinines irrégulières si une transfusion sanguine est envisagée
- l'autorisation d'opération et d'anesthésie, s'il s'agit d'un mineur
- la réalisation de la prémédication prescrite
- le respect du jeûne pré-opératoire (6h chez l'adulte)

L'induction anesthésique si elle est réalisée par voie intraveineuse va entraîner le passage d'un état de vigilance quasi-normal à un coma médicamenteux profond. Cette induction associe le plus souvent à un hypnotique, une faible dose de morphinique (afin de réduire les réactions sympathiques secondaires à la mise en place du laryngoscope et de la sonde d'intubation), et éventuellement un curare. Le recours à un curare n'est pas obligatoire à condition d'utiliser de plus fortes doses d'hypnotiques et en sachant que l'intubation sera moins facile. Une pré-oxygénation au masque sera faite avant injection de tous ces produits dans le but de constituer une "réserve" d'oxygène ; dès la perte de conscience et à partir d'un relâchement musculaire suffisant une ventilation au masque avec de l'oxygène permettra aussi de réduire les risques d'hypoxémie.

La sonde d'intubation est positionnée sous laryngoscopie. Après branchement au respirateur d'anesthésie, sa bonne position doit être contrôlée par auscultation minutieuse des deux champs pulmonaires et surtout en analysant la courbe d'Et CO₂ (une intubation oesophagienne fournira un tracé = O).

Chez le nouveau-né, le nourrisson ou le jeune enfant l'induction sera faite par voie inhalatoire. Le sujet respire, après application d'un masque un mélange à concentration égale d'oxygène et de protoxyde d'azote ; un halogéné (le sévoflurane) est alors introduit à concentration croissante. La perte de conscience, qui est progressive, permettra de mettre en place une voie veineuse, puis l'enfant sera intubé.

L'induction anesthésique chez **un sujet suspect d'estomac plein** expose au risque vital d'inhalation du contenu gastrique. Afin de diminuer ce risque, il faut alors réaliser une induction à séquence rapide ("crash induction"), selon la séquence suivante :

- pré-oxygénation en ventilation spontanée
- injection de l'hypnotique (thiopental ou kétamine)
- injection de succinylcholine (1 à 1,5 mg/kg)
- absence de ventilation au masque
- manœuvre de Sellick (compression du cartilage cricoïde d'avant en arrière)
- intubation trachéale
- la compression de l'œsophage par la manœuvre de Sellick ne sera supprimée qu'après gonflage du ballonnet de la sonde d'intubation

IV Les "Co Antalgiques"

A) Clonidine (Catapressan*)

Agoniste des récepteurs adrénergiques α_1 et surtout α_2 , ce médicament potentialise l'action des morphiniques et permet éventuellement d'en diminuer les doses. Elle est surtout utilisée par voie périmédullaire, parfois par voie plexique. Malgré l'utilisation de faibles posologies une sédation et une hypotension peuvent être observées et nécessitent une surveillance attentive.

B) Anti-dépresseurs

Ils agissent sur les voies inhibitrices descendantes au niveau desquelles la noradrénaline et la sérotonine jouent un rôle de médiateurs. Trois mécanismes sont évoqués :

- une action anti-dépressive
- un effet d'épargne de la morphine
- une action analgésique propre

Il existe un certain nombre d'indications de ces médicaments. La plus habituelle est la douleur neuropathique (douleur post-zostérienne, neuropathie diabétique...) pour laquelle l'objectif n'est pas une disparition totale mais une atténuation. Ils vont permettre de réduire les sensations de brûlure et de dysesthésies, mais aussi les douleurs fulgurantes et l'allodynie. L'autre grand champ de prescription comporte des céphalées et les algies faciales atypiques.

Leur prescription reste toutefois limitée par la fréquence et l'importance des effets secondaires. Ceux-ci sont nombreux, notamment à type d'effets anticholinergiques (sécheresse de la bouche, atteinte de la vision, rétention d'urine, constipation) ou de syndrome extrapyramidal (dysarthrie, tremblement, ataxie, incoordination). Chez les personnes âgées le risque de somnolence, de confusion d'agitation doit conduire à débiter le traitement par des doses faibles qui seront progressivement augmentées.

C) Anti-épileptiques

La carbamazépine (Tégrétol*) est utilisée pour soulager la composante fulgurante des douleurs neuropathiques, et notamment en cas de névralgies du trijumeau. Elle peut être prescrite aussi pour les douleurs post-zostériennes, celles des neuropathies diabétiques, de la sclérose en plaque ou des lésions médullaires.

D'autres anti-épileptiques comme la phénytoïne (Dihydan*), le clonazépam (Rivotril*), la gabapentine (Neurontin*) ou le valproate de sodium (Dépakine*) sont aussi efficace pour ces mêmes indications.

Le mode d'action est sans doute lié à l'effet stabilisant de membrane de ces produits. Ils permettent ainsi de supprimer les décharges paroxystiques et l'hyperexcitabilité neuronale.

L'importance de leurs effets secondaires notamment pour la carbamazépine (nausées, vomissements, somnolence, cardiotoxicité, anomalie de la formule sanguine, hépatotoxicité) limite néanmoins leur emploi.

D) Baclofène (Lioréal)

Agoniste de la variété B des récepteurs au GABA (neurotransmetteur inhibiteur), le baclofène est utilisé pour traiter les phénomènes spastiques. Il est aussi prescrit dans les névralgies du trijumeau et dans certaines douleurs neuropathiques.