

# UNITE D'ENSEIGNEMENT: « PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUES »

IFSI Roubaix - Octobre 2011

Antoine LEFEBVRE

Interne CHRU Lille

# PLAN

## Thème 1:

LES ANTIBIOTIQUES

## Thème 2:

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

## Thème 3:

LES ANTALGIQUES

## Thème 4:

LES ANTICOAGULANTS

## Thème 5:

LA CHIMIOOTHERAPIE ANTICANCEREUSE

## Thème 6:

LES ANESTHESIQUES

## Thème 7:

LES PSYCHOTROPES

---

Thème 6:

# LES ANESTHESIQUES

# PLAN

---

## I) L'anesthésie générale

- a) Les Anesthésiques par voie IV
- b) Les Anesthésiques par voie inhalée
- c) Les adjuvants des anesthésiques:
  - c1) Les analgésiques morphiniques
  - c2) Les curares
  - c3) L'atropine

## II) Principe de surveillance de l'Anesthésie générale

## III) L'Anesthésie loco-régionale et les principaux anesthésiques locaux

# I) L'anesthésie générale

✓ L'anesthésie est un ensemble de techniques qui permet et facilite la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical (endoscopie, radiologie...), en supprimant ou en atténuant la douleur. Il existe deux grands types d'anesthésie:

- L'anesthésie **générale**
- L'anesthésie **locale**

✓ Quelles sont les préalables à l'anesthésie?

1) La consultation pré-anesthésique : obligatoire, recherche des risques, définir la stratégie anesthésique et la conduite à tenir vis-à-vis du traitement du patient

- Poursuivre le traitement pour ne pas déséquilibrer la pathologie traitée : médicaments cardiovasculaires (bêtabloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés ou molsidomine Corvasal®), antibiotiques, immunosuppresseurs

# I) L'anesthésie générale

- Relayer certains traitements oraux par des traitements intraveineux : AVK (AntiVitamines K) par l'héparine, (ADO) AntiDiabétiques Oraux par l'insuline
- Arrêter les médicaments interférant avec l'anesthésie : antidépresseurs (IMAO), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), Metformine Glucophage®, antiagrégants plaquettaires (Aspirine Kardégic®, clopidogrel Plavix®, prasugrel Efient®)

## 2) La prémédication:

### ❖ Hydroxyzine Atarax®

- Antihistaminique sédatif et anxiolytique: VO, 1mg/kg, 1 heure avant l'acte opératoire
- Prémédication avant anesthésie générale et certaines explorations fonctionnelles ou radiologiques

# I) L'anesthésie générale

❖ **Anxiolytique + amnésiant** (benzodiazépines):

Diazépam Valium® :

VO, 1 heure avant l'acte opératoire, 5 à 10 mg chez l'adulte,  
0,5mg/kg chez l'enfant

Précautions chez la personne âgée, en cas d'IH ou IR

Lorazépam Temesta®:

2,5 mg la veille, 1mg 1heure avant l'induction de l'anesthésie

Bromazépam Lexomil®

VO, 3mg 1 heure avant l'acte opératoire

Midazolam Hypnovel®

5 à 10 mg per os ou IM 30 min avant l'acte opératoire

# I) L'anesthésie générale

---

❖ **Prévention des régurgitations** (estomac plein, grossesse à terme)

Cimétidine Tagamet® effervescent

Antihistaminique antiulcéreux



# I) L'anesthésie générale

## 3) Les effets recherchés:

- ✓ La perte de conscience (Narcose):
  - Anesthésiques intraveineux
  - Anesthésiques inhalés
- ✓ L'analgésie :
  - Morphiniques
- ✓ La myorelaxation
  - Curares

# a) Les Anesthésiques par voie IV

GammaOH

Ce sont des agents hypnotiques intraveineux

Kétamine  
Kétalar®

Thiopental  
Pentothal®,  
Nesdonal®

Propofol  
Diprivan®

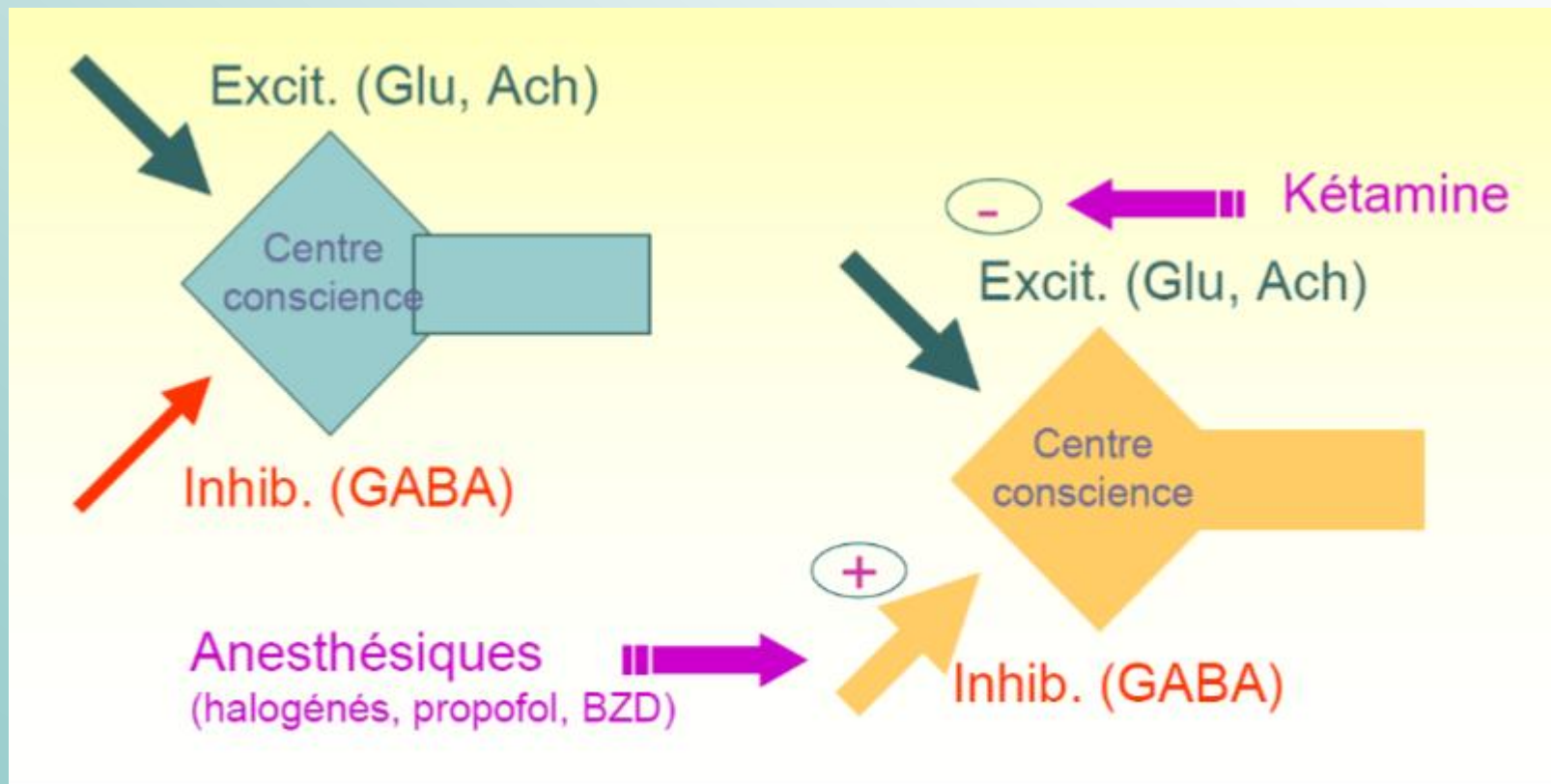
Midazolam  
Hypnovel®

Etomidate  
Hypnomidate®



# a) Les Anesthésiques par voie IV

Mécanisme d'action des agents anesthésiques intraveineux:



## a) Les Anesthésiques par voie IV

### ➤ Le thiopental Pentothal® 500 mg ou 1 g

- ✓ Solution alcaline nécrasante : voie veineuse stricte, à utiliser dilué (2,5% ou 1%) dans de l'EPPI
- ✓ Stable pendant 1 semaine au réfrigérateur
- ✓ Indications: induction et entretien de l'anesthésie générale intra-veineuse de courte durée (seul ou en association), état de mal épileptique
- ✓ 3 à 5 mg/kg pour l'induction, posologie adaptée pour l'entretien
- ✓ Mécanisme d'action: barbiturique active les récepteurs gabaergiques au niveau du SNC (GABA: neuromédiateur inhibiteur du SNC)
- ✓ Peu amnésiant, anticonvulsivant puissant: agent idéal en neuro-chirurgie/traumatologie

## a) Les Anesthésiques par voie IV

### ✓ Effets indésirables:

- Hypotension, retard de réveil, dépression respiratoire centrale
- Toxicité tissulaire locale: nécrose cutanée, spasme artériel, phlébite superficielle (injection intraveineuse à forte concentration)

### ✓ Contre indications:

Allergie, crise d'asthme aigue, défaillance cardio-circulatoire

## a) Les Anesthésiques par voie IV

➤ Propofol Diprivan® ampoule 20 ml dosée à 200 mg - flacon 50 ml à 500 mg - seringue préremplie 50 ml à 500 mg

- ✓ pH neutre
- ✓ Emulsion lipidique prête à l'emploi, pas de dilution, injection douloureuse
- ✓ Indications: induction et l'entretien de l'anesthésie générale intra-veineuse
- ✓ Mécanisme d'action: active les récepteurs gabaergiques au niveau du SNC (GABA: neuromédiateur inhibiteur du SNC)
- ✓ Adulte: 2-3 mg/kg, Enfant : 3-4 mg/kg, Vieillard: 1-1,5 mg/kg
- ✓ Le plus utilisé : puissance d'action 1,6 à 2 x la puissance d'action du Thiopental et mieux toléré + effet antiémétique recherché
- ✓ Élimination rapide donc réveil rapide

## a) Les Anesthésiques par voie IV

---

### ✓ Effets indésirables:

- Injection douloureuse (veines de petit calibre: injecter préalablement 1ml de xylocaïne )
- Mieux toléré

### ✓ Contre indications:

Allergie, grossesse, défaillance cardio-circulatoire



# a) Les Anesthésiques par voie IV

## ➤ Etomidate Hypnomidate®

- ✓ Emulsion lipidique
- ✓ Moins puissant, action rapide et brève
- ✓ IV: 0,2 à 0,6 mg/kg
- ✓ Mécanisme d'action: active les récepteurs gabaergiques au niveau du SNC (GABA: neuromédiateur inhibiteur du SNC)

+++ Stabilité hémodynamique excellente → à privilégier pour les patients à l'hémodynamique instable

+++ Peu allergisant

✓ Contre indications:

Insuffisance surrénalienne, épilepsie non équilibrée



# a) Les Anesthésiques par voie IV

## ➤ Midazolam Hypnovel®

- ✓ Benzodiazépine (voir cours Psychotropes): médicament de l'anxiolyse + effet amnésiant, anticonvulsivant et myorelaxant
- ✓ Mécanisme d'action: active les récepteurs gabaergiques au niveau du SNC (GABA: neuromédiateur inhibiteur du SNC)
- ✓ Hydrosoluble: pas de solvant, bonne tolérance locale à l'injection
- ✓ Indications: peut être utilisé en prémédication 0,1 mg/kg 30 minutes avant l'intervention (en intra-rectal en pédiatrie 0,4 mg/kg 15 minutes avant l'intervention)

Autres indications : sédation en réanimation en perfusion continue, soins palliatifs en SC

- ✓ Accoutumance si administration prolongée (syndrome de sevrage)
- ✓ Antidote en cas de surdosage (dépression respiratoire) : Flumazénil (Anexate®)

# a) Les Anesthésiques par voie IV

---

## ✓ Contre-indications:

- Myasthénie
- Insuffisance respiratoire grave
- Insuffisance hépatique

## a) Les Anesthésiques par voie IV

➤ Kétamine Kétalar® Ampoules de 5 ml dosées à 50 mg et 5 ml dosées à 250 mg

- ✓ Propriétés analgésiques et psychodyleptiques
  - ✓ Utilisé en prémédication (5 à 15 mg/kg en IM)
  - ✓ Mécanisme d'action: inhibe les récepteurs sensibles aux neuromédiateurs excitateurs (Acétylcholine, Glutamate)
  - ✓ Indications: Recommandé chez l'asthmatique (bronchodilatateur, dépression respiratoire faible)
- Autre indication : analgésie post-opératoire
- ✓ Effets indésirables:
    - Hypersécrétions (lacrymales, salivaires): association à l'Atropine
    - Hallucination au réveil: association à une Benzodiazépine

# a) Les Anesthésiques par voie IV

## ➤ Gamma OH

- ✓ forme hydroxylée du GABA: métabolite naturel
- ✓ 50 à 100 mg/kg
- ✓ Délai d'action 4-10 min, durée d'action 90 min
- ✓ Mécanisme d'action: active les récepteurs gabaergiques au niveau du SNC (GABA: neuromédiateur inhibiteur du SNC)
- ✓ Indications: Sédation (réanimation, transport), sujet en hyperkaliémie, état de choc, Insuffisance hépatique, rénale, respiratoire
- ✓ Contre-indications:  
Bradycardie, Hypokaliémie, HTA sévère, Épilepsie non traitée

# Tableau récapitulatif des anesthésiques intraveineux

Produit	Dose induction mg/kg	Délai action secondes	Durée action minutes	Entretien
THIOPENTAL PENTHOTAL®	Adulte : 5-6 Obstétrique : 4 Personnes âgées : 4-5 Nouveaux nés : 8-10 Enfants : 6-8	30	5-10	
PROPOFOL DIPRIVAN®	Adulte : 2-3 Enfant : 2,5 à 5 Personnes âgées : 15,2	45	3-4	Perfusion : 5-15 mg/kg/h Bolus : 1/3 dose d'induction
ETOMIDATE HYPNOMIDATE®	0,2 – 0,4	45	3-5	Bolus : 10 mg/5 à 10 minutes Perfusion 6 mg/kg/h pendant 10 minutes puis 0,6-1,2 mg/kg/h (posologie décroissante avec le temps)
MIDAZOLAM HYPNOVEL®	0,03 à 0,30mg/kg	2 minutes	10-20 narcose	Perfusion 0,1 mg/kg/h
KETAMINE KETALAR®	1 à 5mg/kg	45	5-10	Bolus : 1mg/kg en 5 à 10 minutes



## b) Les Anesthésiques par voie inhalée



## b) Les Anesthésiques par voie inhalée

### 1. L'anesthésie par inhalation

- Nouveaux agents d'élimination rapide : réveil rapide et de qualité
- Maniabilité +++
- Monitoring de la concentration au site effecteur
- Cinétique indépendante de la fonction rénale/hépatique
- Potentialisation curares
- Effets protecteurs (myocarde, cerveau...)
- Nouveau mode d'administration

# b) Les Anesthésiques par voie inhalée

## 2. Les Agents Anesthésiques Halogénés

- ✓ Historique:
  - 1840: découverte des propriétés anesthésiques de l'éther
  - 1940: premier dérivé fluoré = fluroxène
  - 1956: Halothane Halothane®
  - 1959 à 1980: plus de 700 composés fluorés = Enflurane, isoflurane Forène®, desflurane Suprane® puis sévoflurane Sévorane®
  - Synthèse de dérivés de plus en plus fluorés : moindre inflammation, moindre arythmogénicité et moindre toxicité



## b) Les Anesthésiques par voie inhalée

### ✓ Métabolisme:

- Le métabolisme des agents halogénés conditionne la toxicité
- La pharmacocinétique est indépendante de la fonction rénale et hépatique

### ✓ Contre-indications:

- Hyperthermie maligne
- Hypersensibilité aux agents halogénés (hépatite «immuno-allergique »)

### ✓ Les molécules:

- Plus anciens :
  - ❖ Halothane Halothane® = hépatotoxique

Induction au masque+entretien

- ❖ Isoflurane Forene®

Interventions où un réveil rapide n'est pas souhaité

## b) Les Anesthésiques par voie inhalée

- Plus récents :

- ❖ desflurane Suprane®

Action rapide, mais fugace : chirurgie ambulatoire

Irritation des muqueuses : pas d'induction au masque

Utilisation de cuves spécifiques chauffantes pour la vaporisation

Sujets exposés aux retards de réveil (obésité / sujets âgés...)

- ❖ sevoflurane Sevorane®

Utilisable pour l'induction au masque chez l'enfant

Induction inhalatoire au masque - parfaite tolérance bronchique

## b) Les Anesthésiques par voie inhalée

### 3. Les Agents Anesthésiques Non Halogénés

✓ Le Protoxyde d'Azote Kalinox® :

- Analgésique associé à de l'oxygène, utilisé en prévention de la douleur lors d'actes médico-chirurgicaux
- Associé à un anesthésique halogéne en chirurgie

✓ Le Xenon :

- Analgésique, très cher (500 fois le prix du protoxyde d'azote)
- Non utilisé en induction

## b) Les Anesthésiques par voie inhalée

### 4. Mode d'administration des anesthésiques par voie inhalée

- ✓ Les circuits de gaz inhalés :
  - Apport d'oxygène et de gaz anesthésiques
  - Elimination du CO<sub>2</sub> expiré
  
- ✓ Les Types de circuit de gaz inhalés :
  - Circuit ouvert :
    - Rejet à l'extérieur des gaz expirés
    - Haut débit de gaz frais
  - Circuit fermé :
    - Réinhalation des gaz expirés
    - Fixation du CO<sub>2</sub> par la chaux sodée
    - Bas débit de gaz frais

## b) Les Anesthésiques par voie inhalée

- ✓ Mélange des gaz inhalés
  - ♦ Halogénés
  - ♦ Protoxyde d'azote
  - ♦ Oxygène
- ✓ Respirateurs avec systèmes de contrôle
  - ♦ % gaz inhalé
  - ♦ Débit



### 5. Risques de l'anesthésie par voie inhalée

- Seuls inefficaces: en association avec d'autres anesthésiques
- Hyperthermie maligne : antidote Dantrolène Dantrium ®IV
- Nausées vomissements post-opératoires
- Frissons post-opératoires

## c) Les adjuvants des anesthésiques

### 1) Les analgésiques morphiniques (voir cours Antalgiques)

	FENTANYL	ALFENTANIL RAPIFEN®	SUFENTANIL SUFENTA®	REMIFENTANIL ULTIVA®
Dose induction µg/kg	2 à 5	20 à 50	0,2 à 0,5	Bolus 1µg/kg en 30 à 60 secondes puis perfusion : 0,5 à 1µg/kg/min
Pic d'action minutes	2	1	3	1 à 2
Délai d'action secondes	30	20	3	
Durée d'action minutes	30	20	30	10-15
Entretien	Dose d'induction/heure	Bolus toutes les 15 à 30 minutes 1/3 de la dose d'induction	Dose d'induction/heure	0,1 à 4µg/kg/min

## c) Les adjuvants des anesthésiques

---

- ✓ Risques des analgésiques morphiniques
  - Dépression respiratoire +++ : Antagoniste naloxone (Narcan®)
  - Nausées vomissements
  - Rigidité musculaire
  - Frissons post-opératoires
  - Constipation
  - Rétention urinaire → sondage



# c) Les adjuvants des anesthésiques

## 2) Les curares

### ✓ Mécanisme d'action:

Les curares agissent sur les muscles striés squelettiques. Ils agissent de manière compétitive en bloquant les récepteurs (nicotiniques = à l'ACH: acétylcholine) ce qui empêche les muscles de se contracter.

### ✓ Indications :

- Faciliter l'intubation trachéale
- Relâchement musculaire permettant l'intervention chirurgicale
- Faciliter la ventilation mécanique en réanimation





## c) Les adjuvants des anesthésiques

	Dose mg/kg	Délai d'action secondes	Durée d'action minutes	Dose d'entretien	Intercalle entre 2 doses minutes	Perfusion mg/kg/h
<b>Curares dépolarisants</b>						
Suxaméthonium CELOCURINE®	1	60	8-10			
<b>Curares non dépolarisants</b>						
Atracurium TRACRIUM®	0,5	180	30 - 15	0,1 - 0,2	20 - 40	0,3 - 0,6
Cisatracurium NIMBEX®	0,15	180	40 - 75	50 - 60	50 - 60	0,02 - 0,06
Mivacurium MIVACRON®	>0,2	180	15 - 35	10 - 15	10 - 15	0,5 - 0,6
Rocuronium ESMERON®	0,6	90	35 - 75	15 - 20	15 - 20	0,3 - 0,5
Vecuronium NORCURON®	0,1	180	45 - 90	20 - 30	20 - 30	0,1
Pancuronium PAVULON®	0,1	240	60 - 120	45 - 60	45 - 60	0,02 - 0,06

## c) Les adjuvants des anesthésiques

### ✓ Risques des curares:

Atteinte du muscle respiratoire: pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique

#### ❖ Antidote :

- Neostigmine (Prostigmine®) + Atropine
- Sugammadex (Bridion®)

#### ❖ Monitoring :

- Électrostimulation

TOF : train of four, curamètre, Stimuplex®



## c) Les adjuvants des anesthésiques

### 3) Sulfate d'atropine Atropine®

- ✓ Mécanisme d'action:

Antagoniste du système parasympathique = Antagoniste des récepteurs à l'Acétylcholine = Anticholinergique  
Propriétés antispasmodiques et antiarythmiques

- ✓ Indications:

Avant utilisé en prémédication, maintenant à l'induction ou per-opératoire

Autre indication: antidote des intoxications par excès de stimulation du système parasympathique

- ✓ Lutte contre la bradycardie per opératoire

- ✓ 0,3 à 0,6 mg IV chez l'adulte, 10 mg/kg chez l'enfant

## c) Les adjuvants des anesthésiques

### ✓ Effets indésirables:

- Effets atropiniques dose-dépendants: bouche sèche, constipation, mydriase, troubles accommodation, élévation pression intra-oculaire, tachycardie, risque de rétention urinaire
- Injection IV lente (3 à 5 minutes) sinon risque de tachycardie
- Surdosage: effets indésirables majorés, risque vital basé sur la dépression respiratoire: Néostigmine Prostigmine® (0,5-2,5 mg IM, IV lente) à répéter si besoin

### ✓ Précautions d'emploi:

Surveillance troubles du rythme: monitoring

## II) Principe de surveillance de l'Anesthésie Générale

### 1) Pourquoi une surveillance? Accidents de l'anesthésie générale

- ✓ Association des anesthésiques analgésiques et curares : potentialisation → augmentation des doses → augmentation des effets secondaires
- ✓ Liés à une pathologie pré existante: Allergie → choc anaphylactique (latex, curares, colloïdes), Hyperthermie maligne
- ✓ Liés aux agents anesthésiques: Interférences médicamenteuses, Effets cardio dépresseurs, Effets arythmogènes
- ✓ Liés aux défaillances de l'appareillage: matériovigilance  
Coupure de gaz, d'électricité, coudure des tuyaux, débranchement accidentel ou panne du respirateur
- ✓ Liés aux défaillances humaines: défaut de compétence, de surveillance, maladresses, négligences, fautes (Sanctions médico-légales)

## II) Principe de surveillance de l'Anesthésie Générale

### 2) Surveillance et soins post-opératoires lors du retour du patient dans sa chambre-soins infirmiers

- ✓ Bonnes transmissions avec l'équipe de la salle de réveil
- ✓ Vérification de l'état de conscience: orientation temporo spatiale
- ✓ Eviter les erreurs de voie d'administration (se renseigner en cas de doute!!)
- ✓ Surveillance post-opératoire des complications : hypothermie, nausées et vomissements (métoclopramide Primperan®, dropéridol Droleptan®, Ondansétron Zophren), douleurs post-opératoires (Paracétamol, kétoprofène Profenid®, Morphine, anesthésiques locaux)
- ✓ Surveillance continue des paramètres cardiovasculaires: FC, PA et respiratoires: FR, oxymètre de pouls, CO2 expiré + surveillance clinique
- ✓ Surveillance de la température face au risque d'hyperthermie maligne (intervention longue+++)



## II) Principe de surveillance de l'Anesthésie Générale

- ✓ Evaluation de la douleur: EVA - Echelle numérique  
Administration systématique des antalgiques prescrits, appel du médecin si prise en charge de la douleur non satisfaisante (paliers de l'OMS)
- ✓ Surveillance des perfusions: Point de ponction, fixation, débit, application des prescriptions
- ✓ Surveillance du pansement et des drainages: fixation, saignement, aspect et volume des drainages
- ✓ Application des prescriptions: Antibiothérapie, Anticoagulants, Antiémétisants....
- ✓ Surveillance de la diurèse (rétention post op?), Surveillance du transit (iléus paralytique?)
- ✓ Prévention des escarres, Kinésithérapie, 1<sup>er</sup> lever
- ✓ Bilan sanguin, examens complémentaires (RX, ECG)
- ✓ Reprise alimentaire en fonction des prescriptions



## II) Principe de surveillance de l'Anesthésie Générale

### Exemple de surveillance spécifique:

- ✓ Après une opération pour hernie discale:  
Demander au patient de bouger les jambes et les orteils afin d'exclure un déficit sensitif et/ou moteur
  
- ✓ Après une intervention pour enclouage huméral:
  - Demander au patient de bouger les doigts
  - Exclure un déficit sensitif et/ou moteur
  - Les doigts sont roses et chauds, le pouls est palpable
  - Exclure un problème vasculaire
  - S'assurer du maintien correct du bras dans une contention conventionnelle

### III) L'Anesthésie loco-régionale (ALR) et les principaux anesthésiques locaux



# III) L'Anesthésie loco-régionale (ALR) et les principaux anesthésiques locaux

- ✓ Bloc de l'influx nerveux :
  - Bloc sensitif
  - Bloc moteur : attention à l'arrêt de contraction du muscle respiratoire
  - Bloc sympathique : effets hémodynamiques (hypo TA, bradycardie...)
- ✓ Anesthésie d'un nerf périphérique
- ✓ Anesthésie d'un faisceau de nerfs (Plexus brachial)
- ✓ Rachianesthésie (injection dans le LCR)
- ✓ Péridurale (injection avant le LCR)
- ✓ Bien localiser l'injection!!

# III) L'Anesthésie loco-régionale (ALR) et les principaux anesthésiques locaux

## ✓ Principales Molécules:

- Lidocaïne Xylocaïne®

Existe en forme injectable (+/- adrénaline), solution pulvérisatrice pour les muqueuses, gel buccal ou urétral

- Mépivacaïne Carbocaïne®

Forme injectable

- Bupivacaïne Bupivacaïne® : 4x plus puissant que Lidocaïne, durée d'action 2 à 3x plus longue, 15 à 20x plus toxique que la lidocaïne

Forme injectable (+/- Adrénaline)

- Ropivacaïne Naropeïne® : action puissante et moins toxique
- Prilocaine + lidocaïne Emla® (crème), Anesderm® (crème), Emlapatch® (dispositif transdermique)

# III) L'Anesthésie loco-régionale (ALR) et les principaux anesthésiques locaux

## ✓ Effets indésirables:

- Hypotension artérielle brutale et profonde : remplissage + Ephédrine (vasoconstricteur)
- Céphalées post jonction de la dure-mère : paracétamol, blood patch, caféine
- Nausées, vomissements
- Arrêt respiratoire par bloc complet
- Toxicité neurologique, cardiovasculaire

Nécessité de surveillance post-opératoire et de disposer de médicaments et de matériel de réanimation

# III) L'Anesthésie loco-régionale (ALR) et les principaux anesthésiques locaux

## ✓ Indications:

- Anesthésie locale par infiltration, ALR intra-veineuse
- Anesthésie péridurale, rachianesthésie (Bupivacaine, mépivacaine)
- Anesthésie peau, muqueuse (ORL, oto-stomatologie, pré-endoscopie)

## ✓ Précautions d'emploi:

- Adaptation posologique en cas de Insuffisance cardiaque, troubles volémiques
- Pas de forme adrénalinées pour anesthésie des extrémités
- Utilisation sous surveillance en cas de muqueuse traumatisée ou inflammatoire (résorption non souhaitée possible)
- Éviter toute alimentation et toute boisson pendant les 2 heures qui suivent une anesthésie bucco-pharyngo-laryngée (risque de "fausse route")