



INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
Université de Constantine Mentouri 1

CHAPITRE 9 :

LES ANESTHESIQUES

1. DEFINITION

L'Anesthésie est une **inhibition réversible des fonctions du système nerveux** provoquée par des médicaments pour pouvoir réaliser une intervention chirurgicale dans un état d'inconscience, **en l'absence de sensations douloureuses, sans mouvements de recul et sans réflexes végétatifs.**

L'intensité de l'anesthésie va dépendre de l'intensité des stimuli douloureux, c'est-à-dire de l'importance de la stimulation du système nociceptifs.

Le mécanisme d'action est Complexe - Non encore complètement élucidé.

2. OBJECTIFS

1. Produire une disparition de la perception douloureuse (analgésie)
2. Déprimer la vigilance, selon les besoins
 - Anxiolyse, Sédation, Narcose (perte de conscience profonde).
3. Provoquer une myorésolution (dépression du tonus musculaire)
4. Assurer la sécurité de l'animal
 - En veillant au maintien des fonctions vitales (circulatoire, ventilatoire et thermique)
 - En évitant les blessures lors de la chute de l'animal (grandes espèces).
 - La sécurité du vétérinaire doit aussi être garantie

3. CLASSIFICATION

Selon le mode d'application, les Anesthésiques se divisent en deux grands groupes : Anesthésiques locorégionales et généraux (au sens strict), cette dernière conçoit :

- I. Les anesthésiques **injectables**, appelés aussi anesthésiques « fixes »,
Elles comprennent :
 - les barbituriques,
 - les anesthésiques dissociatifs,
 - le propofol ainsi que diverses molécules mineures
 - Les sédatifs analgésiques
- II. Les anesthésiques gazeux ou **volatils**.

4. ANESTHESIQUES GENERAUX

A) Généralités

Les **anesthésiques généraux** sont des composés organiques artificiels sans parenté structurale qui induisent : **une narcose, analgésie, myorelaxation**

Ce sont des dépresseurs du SNC, possédant une ou plusieurs de ces 3 actions à des degrés divers, selon les dérivés.

L'anesthésique générale consiste en **une perte de conscience pharmacologique** qui : évite au sujet de sentir la douleur et de se souvenir de l'acte :

- évite (ou limite) les réactions neuro-endocriniennes réflexes à la douleur opératoire : activation sympathique, hypersecrétion d'ADH, cortisol, aldostérone
- entraîne un relâchement musculaire suffisant pour permettre la réalisation de l'acte chirurgical.

Les anesthésiques généraux regroupent des molécules très variées, sur le plan chimique et celui du mécanisme d'action et des effets ; Ils sont utilisés seuls ou **en association pour plusieurs** d'entre eux, afin de potentialiser leurs effets et de limiter les risques toxiques

B) Historique

- 1844 : Claude Bernard découvre que le **curare** agit sur la jonction neuromusculaire entraînant une paralysie et une baisse du tonus musculaire, les muscles ne fonctionnent plus, deviennent mous, les poumons s'immobilisent.
- 1846 : L'**éther** est utilisé pour la première fois par W.G.T.MORTON à Boston, après, vient le **chloroforme** : anesthésie des animaux, gynécologie, médecine de guerre, avec le risque de syncope mortelle, on l'abandonne alors au profit de l'éther (1848), qui cède la place au **protoxyde d'azote (N₂O)**, encore utilisé comme analgésique,
- Puis un composé fluoré, **l'halothane**, est synthétisé : l'anesthésique par inhalation le plus utilisé.

- 1864 : VON BAEYER, Synthèse de l'acide barbiturique
- 1932 : **anesthésie intraveineuse**, utilisation de l'**hexobarbital** (Evipan®) qui donne un coup d'envoi à la méthode
- 1942 : l'**intocotrine**, l'extrait des plantes à curare rapportées d'Amazonie en 1938, est introduit en anesthésie
- Les nouveaux composés anesthésiques intraveineux se multiplient à partir des années 1950.

On peut distinguer selon le mode d'application :

- *un anesthésique général* administré par voie intraveineuse (barbiturique type thiopental ou non barbiturique comme le propofol, l'étomidate, la kétamine) ou par inhalation (protoxyde d'azote, halogénés comme l'halothane, l'isoflurane, le desflurane, le sévoflurane).
- *un analgésique central* dérivé de la morphine : fentanyl, alfentanil, sufentanil, rémifentanil. Cet analgésique est utilisé pour diminuer la stimulation douloureuse.
- éventuellement *un curare* pour accentuer le relâchement musculaire, *ou une benzodiazépine* pour potentialiser les autres agents d'induction et ainsi réduire leur posologie.

C) Propriétés physicochimiques

Les Barbituriques sont composés organiques artificiels dérivés d'un noyau base commun : Noyau malonylurée

- Structure amide, d'où de propriétés physiques et chimiques communes, notamment
 - Une bonne stabilité
 - Un caractère acide faible
 - Liposolubilité (Oxybarbituriques et Thiobarbituriques +++)

Ces différentes propriétés ont des conséquences importantes sur leurs propriétés pharmacologiques

4.1. Pharmacocinétique

· Résorption

Chez les carnivores et par voie Per os, Biodisponibilité 100 %

En Intra Veineuse, on retrouve des Sels sodiques (pH : 10), avec C max immédiate

Distribution

Au niveau du Sang, la Fixation à l'albumine, qui Dépend de la liposolubilité

Au niveau SNC , la Fixation est rapide-élevée

L'Action très rapide avec les Thiobarbituriques

Les thiobarbituriques subissent une **redistribution tissulaire** intense, dans des organes moins vascularisés, tissus musculaire et adipeux. Cette redistribution s'accompagne de la disparition de l'effet anesthésique.

· Ainsi, le **réveil est surtout lié à cette redistribution** qu'aux biotransformations ou à l'élimination

· Pour le pentobarbital, la redistribution tissulaire est plus lente, dans un délai de 0,5 à 2 heures.

· Le réveil est donc lié à la fois à cette redistribution tissulaire et aux biotransformations ou à l'élimination

Biotransformation

La plus Modérée est Hépatiques

· Réactions de phase I

Hydroxylations et Désulfuration oxydative

Thiobarbituriques sont transformés en Oxybarbituriques

Elimination

Elle est Rénale par Filtration glomérulaire pour la Forme inchangée ++

C'est une Elimination à **pH dépendante**

- Urine acide (carnivores) : $F_{ni} > F_i$, • Réabsorption tubulaire, • $\frac{1}{2}$ vie longue
- Urine alcaline (Herbivores) : $F_i > F_{ni}$, • $\frac{1}{2}$ vie courte Elimination plus rapide

Phénomène exploité dans traitement intoxication

Demi-vie

Barbital 90 Heures, Phénobarbital 49h, Thiopental < 8h

Induction enzymatiques

Augmentation de la Biosynthèse du Cyt P450

- Dégradation accélérée des barbituriques, avec diminution du temps narcose
- Conséquence : augmentation de Doses pour même effet

4.2. Mécanisme d'action

Complexe non encore élucidé. Action générale repose sur :

- **Blocage de l'excitabilité électrique et la propagation de la stimulation dans le cerveau**
- **Inhibition des influx nerveux en direction du cortex cérébral**
- il a été prouvé qu'ils agissent sur la libération et l'action de différents neuromédiateurs, inhibiteurs notamment le GABA (Acide Gamma Amino Butyrique)
Par hyperpolarisation, inhibition de la transmission de l'influx nerveux.

Usages thérapeutiques

1. Anesthésiques généraux, 2. Anticonvulsivants , 3. Antiépileptiques,
4. Sédatifs –hypnotiques, 5. Autres usages : Euthanasie

Les barbituriques utilisés en anesthésie générale, ils sont à l'origine d'une analgésie médiocre, il est par conséquent évident dans cet usage de les associer à des analgésiques (du moins pour des raisons d'ordre éthique).

D'autres anesthésiques sont employés :

• Propofol, Chloral et Chloralose, Tricaine et 2-phénoxy-éthanol, Métomidate, Stéroïdes anesthésiques, Sédatifs analgésiques

• PROTOCOLE :

1^{er} temps :

- Moitié dose théorique
- Disparition reflexes

2^{ème} temps :

- Reste par petites doses
- Perte totale conscience

▪ ASSOCIATIONS :

PROTOCOLE

1^{er} temps : injection acépromazine

2^{ème} temps : après 30 mn

- injection barbiturique
- ---- dose barbiturique
- Anesthésie plus rapide, plus régulière

▪ ASSOCIATIONS

Barbiturique - Alfa 2 agonistes – halothane

PROTOCOLE

- Alfa 2 agoniste en prémédication
- Thiopental en induction
- Halothane relais

Entraine une • Anesthésie multimodale, • Toxicité dispersée, • Analgésie +++

4.3. Anesthésiques inhalés

Ils sont administrés par l'air inspiré et sont également éliminés en partie par cette voie sous réserve de disposer d'un appareillage adéquat, comportant deux types de circuits (principal+ accessoire). Ces appareils sont utilisés surtout en chirurgie des animaux de compagnie et chez les équidés, pas du tout chez les animaux de rente. Ils sont souvent utilisés en pratique vétérinaire dans les euthanasies.

*****Les principaux anesthésiques inhalés sont des** Composés organiques artificiels, dérivent d'hydrocarbures aliphatiques halogénés

Ce sont des anesthésiques gazeux dont les principales molécules utilisées :

*Ether * Protoxyde d'azote * Halothane

**Leur pharmacocinétique est conditionné par leur : Volatilité, Faible poids moléculaire, Lipophilie et solubilité dans le sang.

Pendant Résorption, il y a une Augmentation progressive de la concentration alvéolaire jusqu'à un plateau, atteint en **15 mn**

La vitesse d'apparition de l'effet anesthésique (induction) ou de sa disparition (réveil) dépend directement de la solubilité de l'anesthésique dans le sang.

La distribution s'opère dans les organes les plus vascularisés (cerveau) - Tissus riches en lipides (muscles, foie, tissu adipeux)

On observe également une **redistribution tissulaire** du cerveau vers ces tissus.

Déshalogénations oxydatives hépatiques des composés halogénés pendant la biotransformation

L'arrêt d'apport de gaz anesthésique fait rapidement diminuer la pression partielle gazeuse dans l'air alvéolaire

- Le gradient de pression partielle entre l'alvéole et le sang est alors favorable à l'élimination pulmonaire de l'anesthésique.

Leur mécanisme d'action Non **spécifique**, repose sur **le blocage de l'excitabilité électrique et la propagation de la stimulation dans le cerveau** avec blocage des canaux ioniques, de l'activité électrique et de transmission synaptique.

La vitesse avec laquelle l'action d'un anesthésique inhalé s'installe et disparaît est très variable et dépend également du caractère lipophile de la substance.

La réponse obtenue dépend de la substance active, de l'espèce traitée, de la posologie et de la pharmacocinétique de la molécule.

Leur action sur le système nerveux central comprend des effets déprimeurs pouvant conduire **au coma ou à la mort** de l'animal du fait de l'inhibition des centres respiratoires, d'où la nécessité de surveiller le patient pendant tout le temps de l'anesthésie, jusqu'au réveil du malade

Les AH provoquent

- **Dépression respiratoire**
- Bronchodilatation
- Dépression des réflexes (toux, spasmes)
- Hypotension sévère (*halothane* +++) provoquée par une **vasodilatation** + **dépression myocardique** directe (effets inotrope et chronotrope négatifs)
- Saignements gênants pour le chirurgien

En cas de myopathie, le risque de hyperthermie maligne, contre indique absolument tous les anesthésiques par inhalation

4.4. Anesthésiques injectés

Ce sont des substances appartenant à différents groupes chimiques peuvent après administration intraveineuse inhiber la conscience et servir d'anesthésiques.

De nombreuses molécules sont utilisées parmi elles les plus utilisées chez les animaux pour leur action sédatrice et anesthésique.

Thiopental ND Nesdonal ND (Barbituriques)

Midazolam (Benzodiazépine)

Kétamine

Comme les anesthésiques inhalés, la plupart de ces substances n'agissent que sur l'état de conscience et n'ont pas d'effet analgésique (exception : kétamine)

5. ANESTHÉSIFIQUES LOCAUX

A) Définition

Un anesthésique local (AL) se définit comme une substance qui appliquée au contact du tissu nerveux possède la capacité de **bloquer la conduction axonale**. Cette action est recherchée lorsqu'il s'agit de pratiquer une intervention douloureuse.

Au niveau moléculaire ces médicaments agissent en **ralentissant la vitesse de dépolarisation des fibres nerveuses et l'entrée de sodium** (**inhibition réversible de la formation et la transmission des stimuli dans les cellules nerveuses**).

Il s'agit d'une propriété fondamentale partagée avec d'autres médicaments tels que certains anti-arythmiques et certains médicaments anti-convulsivants.

Ce mécanisme commun explique que les AL aient des applications en cardiologie (traitement des troubles du rythme) mais aussi leurs effets indésirables parfois graves au niveau du système nerveux central.

B) Historique

La **Cocaïne** (feuille du *d'Erythroxylon coca*) : au Pérou, connue pour ces propriétés euphorisantes (Gaedcke, 1855). Première substance connue pour avoir des propriétés anesthésiques locales en instillation ophtalmique (Koller, 1884). Une année plus tard, utilisée par Halsted, pour la première fois en injection. Elle n'est plus utilisée en thérapeutique, car elle entraîne des troubles psychiques et une dépendance extrêmement importante. En anesthésie oculaire, retrouvée en collyre.

La modification de la structure de l'acide benzoïque a donné naissance à de nombreux médicaments que l'on classe souvent en fonction de leurs particularités chimiques en dérivés esters, éthers ou amides.

En 1943, Lofgren en synthétisant la lidocaïne, ouvrait la voie à une nouvelle famille qui supplantera la cocaïne et ses dérivés.

C) Classification

L'utilisation d'une Anesthésie locale peut s'effectuer **par filtration dans le tissu à anesthésier, ou par injection**, le faisceau nerveux qui rassemble les fibres sensibles provenant de la région à endormir c'est ***l'Anesthésie spinale*** (anesthésie régionale) ou encore par application de la substance sur la peau et les muqueuses c'est ***l'Anesthésie de contact***.

Les principaux Anesthésiques locaux possèdent un pôle lipophile (noyau aromatique) et pôle hydrophile (amine secondaire ou primaire) reliés à une chaîne comportant un lien ester ou un amide.

****chlorpromazine Xylocaïne Procaïne * Lidocaïne Benzocaïne***

5.1. Mécanisme d'action et propriétés

- ils pénètrent dans l'axone sous forme de base liposoluble, entrent dans les canaux sodiques, puis blocage après liaison à un récepteur de l'hélice transmembranaire
 - Réduisent la perméabilité membranaire aux ions Na⁺
 - Inhibent la dépolarisation et la conduction nerveuse ; là où ils sont administrés
 - Rendent insensible à la douleur le territoire correspondant à cette innervation
-
- Demi-vie: variable mais en général brève, peu d'intérêt en pratique, puisque elle n'est pas reliée à la durée de l'effet, dépendant du tissu et l'utilisation d'adrénaline
 - Volume injecté dépend de la surface chirurgicale et de la dose maximale autorisée

Indications :

- Explorations endoscopiques
- Interventions chirurgicales lourdes
- Petite chirurgie (écornage, castration, torsion de la caillette, amputation d'onglon)
- Extractions dentaires

5.2. Effets secondaires

- Effet vasodilatateur :

Ils sont souvent associés à un vasoconstricteur :

Adrénaline ou **Epinéphrine**

*** Mais il ne faut jamais utiliser de vasoconstricteur pour l'anesthésie locale des extrémités : doigts, orteils, oreilles, car il y a risque de nécrose par ischémie

- Effets cardiaques : diminution de la conduction et de la force de contraction qui conduit à de l'hypotension entraînant un choc
- Effets neurologiques : tremblements – convulsions
- Réactions Allergiques: choc anaphylactiques, rare, observé avec les curares et le latex, ou éruption cutanée due aux conservateurs des préparations

5.3. Techniques d'Anesthésie locorégionales

- Anesthésie locale par infiltration dans le tissu à anesthésier (ID,SC) (Lidocaine, 30 à 60 minutes, Marcaine 120 à 240mn)
- Anesthésie de contact ou topique : application de la substance sur la peau et les muqueuses (crème, collyre)
- Anesthésie locorégionales Intraveineuse en aval d'un garrot (1h)
- Anesthésie tronculaire : Injection à côté des troncs nerveux (6h)
- Anesthésie para-vertébrale : Injection dans le trou de conjugaison vertébrale
- Anesthésie spinale ou intrarachidienne soit dans l'espace épidural et elle est appelée épidurale ou péri-durale.

Références bibliographiques

- 1) Bensegueni Tounsi Lynda, (2013-2014) : Cours pharmacologie spéciale, 3^{ème} année Docteur vétérinaire - ISVK Constantine.
- 2) Ben Youssef Samir, (2013-2014) : Les Anesthésiques généraux. Ecole nationale de médecine vétérinaire. SIDI THABET
- 3) Cherfi Lyes et Boudiaf Samir (2017) : Guide d'anesthésie par inhalation. Laboratoires Abbvie (73p)
- 4) Faure M., V. Paulmier, A. De Boyer des roches, A. Boissy, EMC Terlouw, R., Guatteo, J. Cognié, C. Courteix, D.Durand (2015) : Douleurs animales. 2 Evaluation et traitement de la douleur chez les ruminants. *INRA Prod. Anim.*,28 (3), 231-242
- 5) Heinz Lullmann, Klaus Mohrn, Lutz Hein (2010) : Atlas de poche de pharmacologie ;. Médecine sciences Publications, 4^{ème} édition. 394p
- 6) Kamran Samii, et Jean-Michel Senard (2014): Chapitre 13 Anesthésie locale, loco-regionale et générale ; Cours des infirmières.
- 7) Mansour. Amir (2017-2018) : Anesthésie locorégionale ; Cours de chirurgie A4. Institut des Sciences Vétérinaires el Khroub : Université Mentouri Constantine1
- 8) Neal Jean-Michael, 2013 : pharmacologie médicale. 5^e édition de boeck (114p)
- 9) Schordert Michel et collaborateurs, 1992 : Pharmacologie (Des Concepts Fondamentaux aux Applications Thérapeutiques) Volume 2. Réimpression. Office des Publications Universitaires (918p)