

Cours de sciences de base

Pharmacologie des agents intraveineux

Christian Ayoub MD, B.Pharm.

Professeur adjoint de clinique
Département d'anesthésiologie
Institut de Cardiologie de Montréal
Université de Montréal



Pourquoi en parler !?



- **Jimi Hendrix : alcool + comprimés de Vesperax**
(association de secobarbital, brallobarbitol & Hydroxyzine, antihistamine)
- **Marilyn Monroe : Seconal**
- **Elvis Presley : mélange de méthaqualone,**
morphine, codeine & plusieurs barbituriques
- **Michael Jackson : profol**
- **DesmethyI-fentanyl (2013)** pompiers et policiers incommodés



Objectifs recherchés

- Vous intéresser à approfondir la pharmacologie
- Améliorer votre compréhension des mécanismes d'action des médicaments utilisés en salle d'opération
- Souligner les aspects les plus pertinents en pharmacologie pour l'anesthésiologiste
- Essayer d'expliquer les concepts de l'anesthésie générale et les différentes théories de l'anesthésie
- Partager nos connaissances et essayer de répondre à vos questions

Question #1

Laquelle de ces demi-vie est la plus pertinente en anesthésie

- 1- La $\frac{1}{2}$ vie d'absorption
- 2- La $\frac{1}{2}$ vie de distribution
- 3- La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination
- 4- La $\frac{1}{2}$ vie contextuelle
- 5- La $\frac{1}{2}$ vie d'équilibration sang-cerveau

Question #1

Laquelle de ces demi-vie est la plus pertinente en anesthésie

1- La $\frac{1}{2}$ vie d'absorption

2- La $\frac{1}{2}$ vie de distribution

3- La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination

4- La $\frac{1}{2}$ vie contextuelle

5- La $\frac{1}{2}$ vie d'équilibration sang-cerveau

Pharmacocinétique

Définition

Étude du devenir du médicament dans l'organisme

... Elle s'exprime par une équation mathématique qui décrit l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques ...

Variabilité inter-individuelle dans la réponse aux médicaments

Pharmacologie clinique

Pharmacocinétique Pharmacodynamie

Dose \longleftrightarrow Concentration \longleftrightarrow Effet

Facteurs physiologiques

Race

Facteurs génétiques

Sexe

Âge

Pathologies

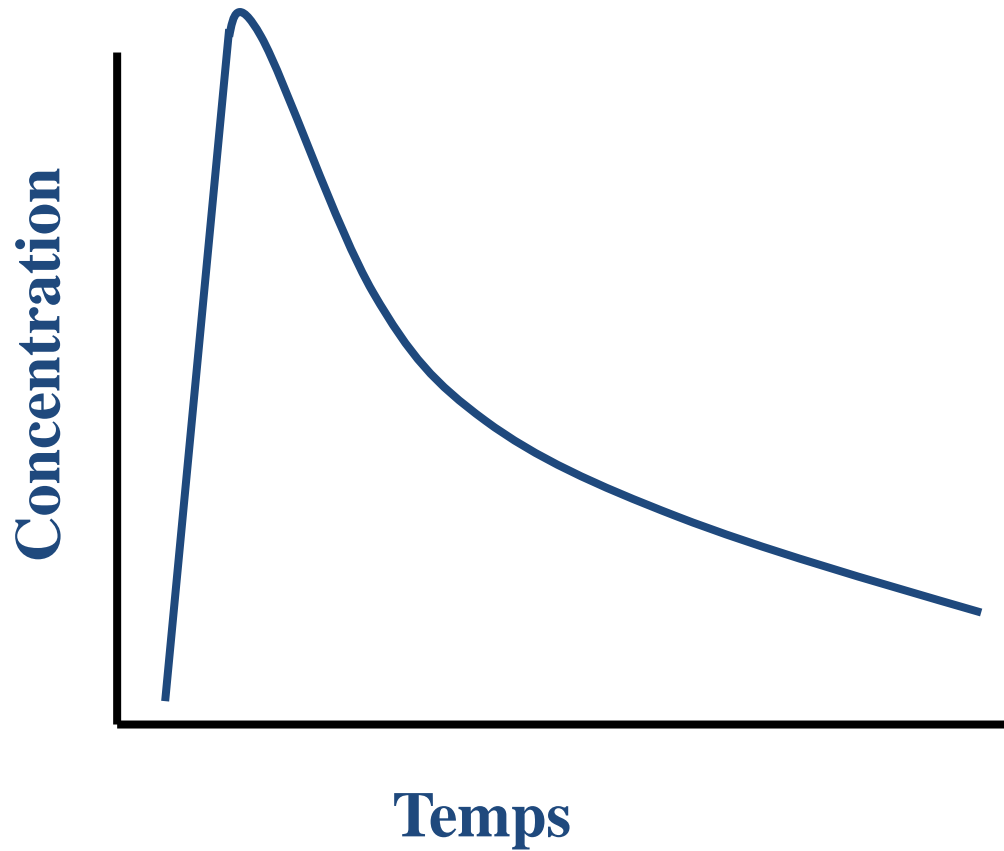
Température

Médicaments

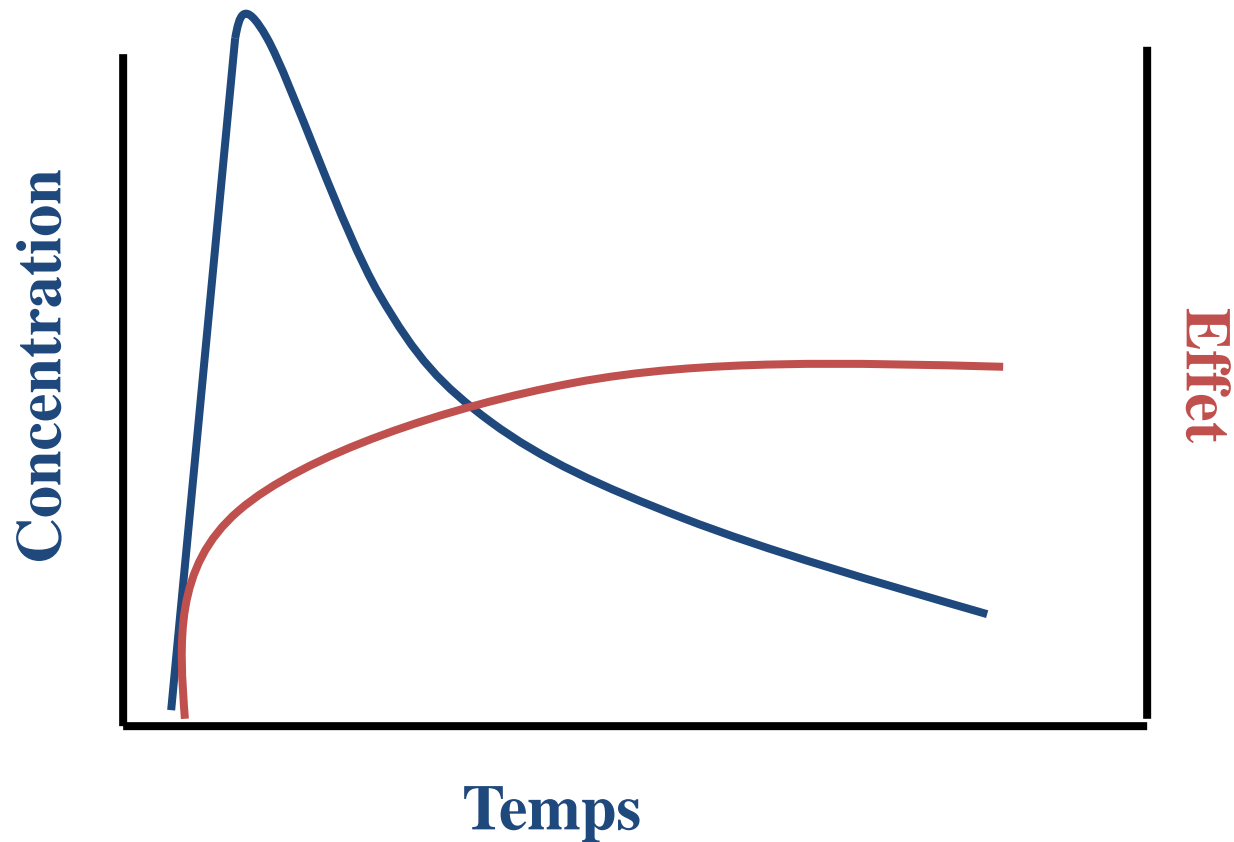
Chronopharmacologie

Environnement

Pharmacocinétique



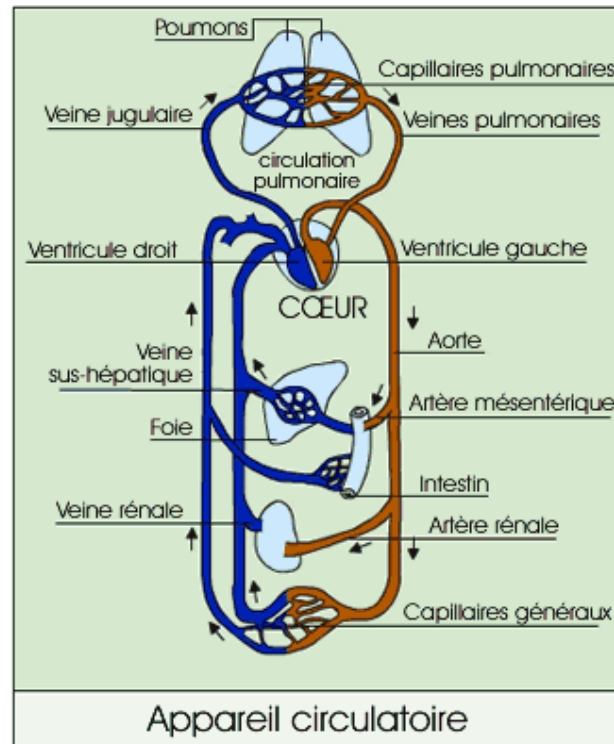
Pharmacodynamique



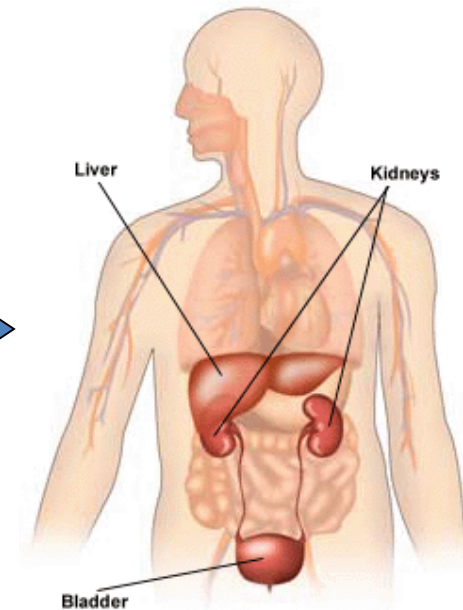
INJECTION



DISTRIBUTION



ÉLIMINATION



Volume de distribution

- Processus de dilution
 - Seringue : médicament concentré
 - Plasma : médicament dilué

Mélange du médicament dans un plus grand
volume

Principe de pharmacocinétique

- Le concept pharmacocinétique de volume représente le réservoir requis pour expliquer la concentration du médicament observée



Par exemple....

Personne âgée : contenu total corporel en eau diminuée

Si la taille du réservoir est diminuée

Pour une même dose injectée

- 1- La concentration finale sera augmentée.
- 2- Pic [sérique] augmenté après un bolus.
- 3- Explique la sensibilité et/ou ES des patients âgés aux médicaments anesthésiques.

$$\text{Concentration} = []$$

$$[] = \frac{\text{dose ou qté de médicament}}{\text{Volume}}$$

$$\text{Volume} = \frac{\text{dose ou qté de médicament}}{[]}$$

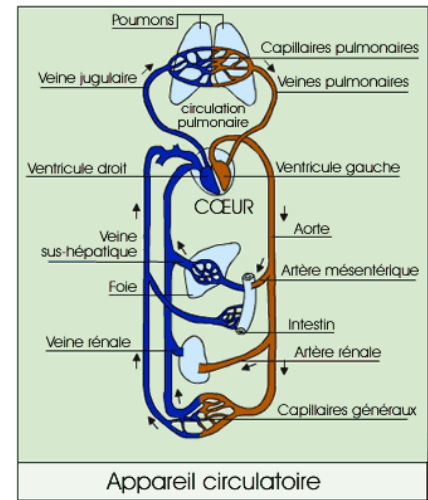
Volume de distribution varie en fonction de l'individu
et des propriétés propre au médicament

2 types de volumes

1- Central

2- Périphérique

Volume central



- Représente le *coeur* et la *circulation systémique* (volume veineux des membres supérieurs) et *pulmonaire* (concept d'uptake pulmonaire)
- Représente aussi le métabolisme qui survient entre l'injection veineuse et la mesure de l'échantillon en artériel.

- VOLUME CENTRAL est le PLUS PROBLÉMATIQUE en assumant que :
 - Injection instantanée
 - Mélange dans le volume instantané
 - Pic de [] instantané

ALORS que

- ΔT entre **veine** et **artère** ~ 30 à 40 secondes
- Qu'on a un poumon entre les 2 (uptake pulmonaire)

Volume périphérique

- « Mammillary Model »



Volume central
(plasma)

Flot sanguin
CI intercompartimental

Volume périphérique

Volumes périphériques (V_p)

- Les Rx anesthésiques se distribuent extensivement dans les tissus périphériques
- Cette distribution en périphérie représente cinétiquement d'autres V_d attachés au volume central
- La grosseur de ces V_p représente
 - La solubilité du médicament dans les tissus relativement au plasma ou au sang
 - + c'est liposoluble \Rightarrow plus le V_p augmente

Question #1a: une des raisons pourquoi
l'alfentanil agit-il rapidement ?

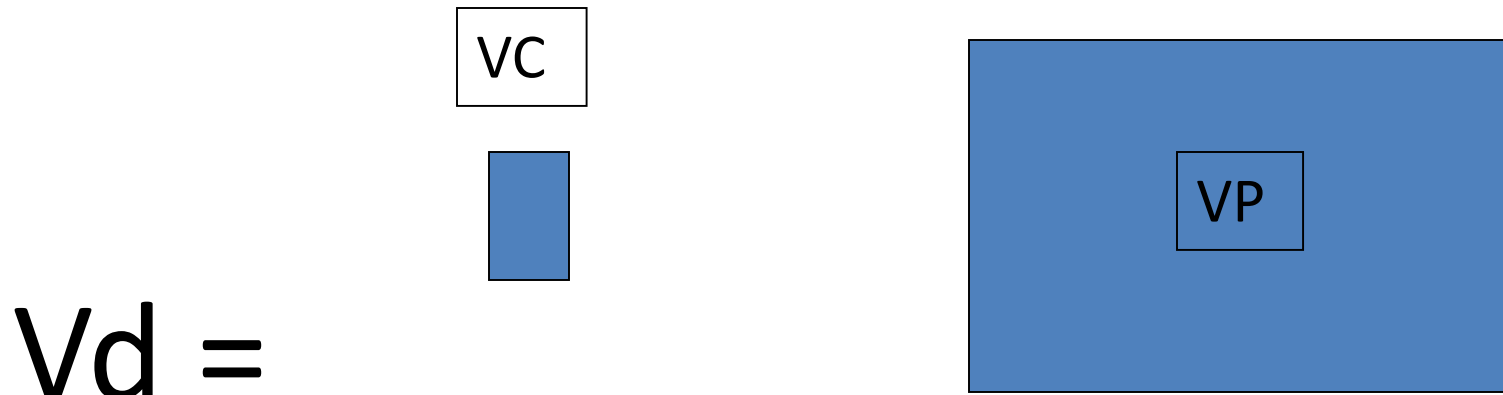
- Alfentanil est moins liposoluble que le fentanyl et sufentanil
- Petit volume de distribution
- Uptake pulmonaire ↓

Eau corporelle total

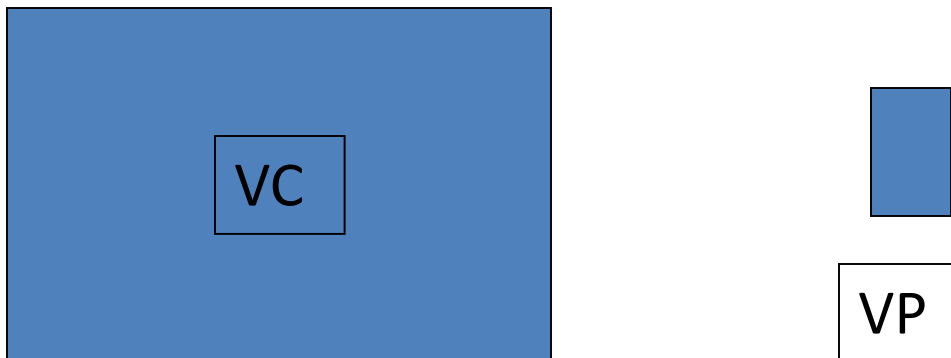
ECT dépend de l'âge

- Foetus 90%
- Préterme 80%
- Terme 70%
- > 6mois 60%

Rx avec **grande** liposolubilité : Fentanyl



Rx avec **petite** liposolubilité : Alfentanil



Le concept du volume = théorique

- Ceci explique les énormes volume de distribution que l'on retrouve en anesthésie
- Exemple :
PROPOFOL = 5000 L

Définitions

- Vdss :
 - Volume de distribution «steady-states»
- Clairance :
 - processus qui élimine le médicament de la circulation
 - représente le *volume* qui est « clairée » du médicament en fonction du temps (L/min)
 - Elle décrit la capacité du corps à éliminer le Rx

Notion de $T_{1/2}$ vie

- Définition
 - Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de 50% durant la phase d'élimination

Notion de $T_{1/2}$ vie

Relationship of half-times to amount of drug eliminated		
Number of half-times	Fraction of initial amount remaining	Percent of initial amount eliminated
0	1	0
1	1/2	50
2	1/4	75
3	1/8	87.5
4	1/16	93.8
5	1/32	96.9
6	1/64	98.4

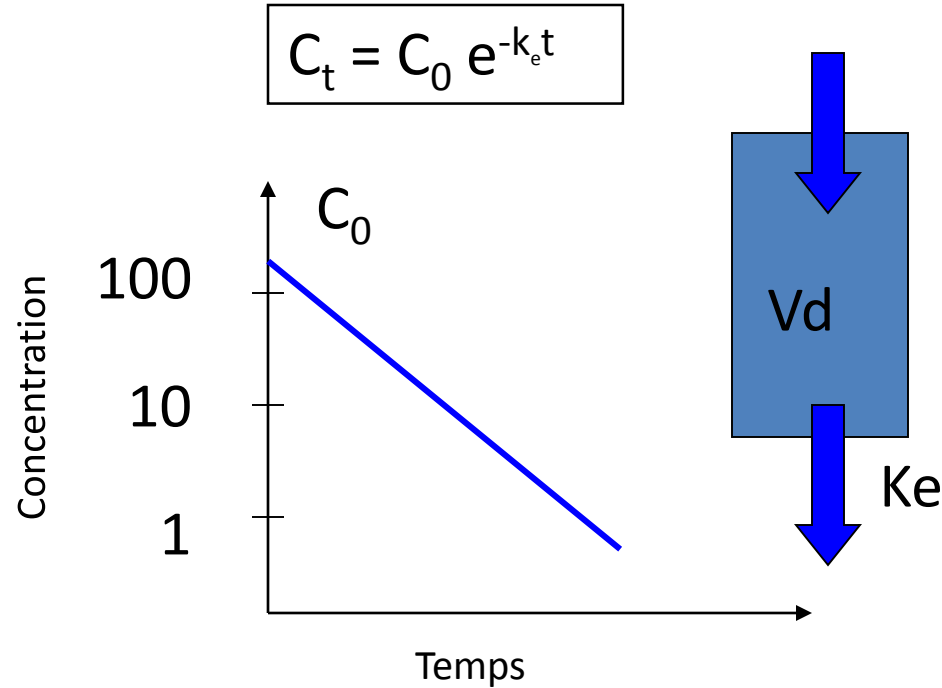
Modèles compartimentaux

1 compartiment (1 volume central)

- Simplification
 - Distribution instantanée
 - Pas de gradient de concentration avec d'autres compartiments
- Diminution concentration seulement par métabolisme
- Explication trop simpliste

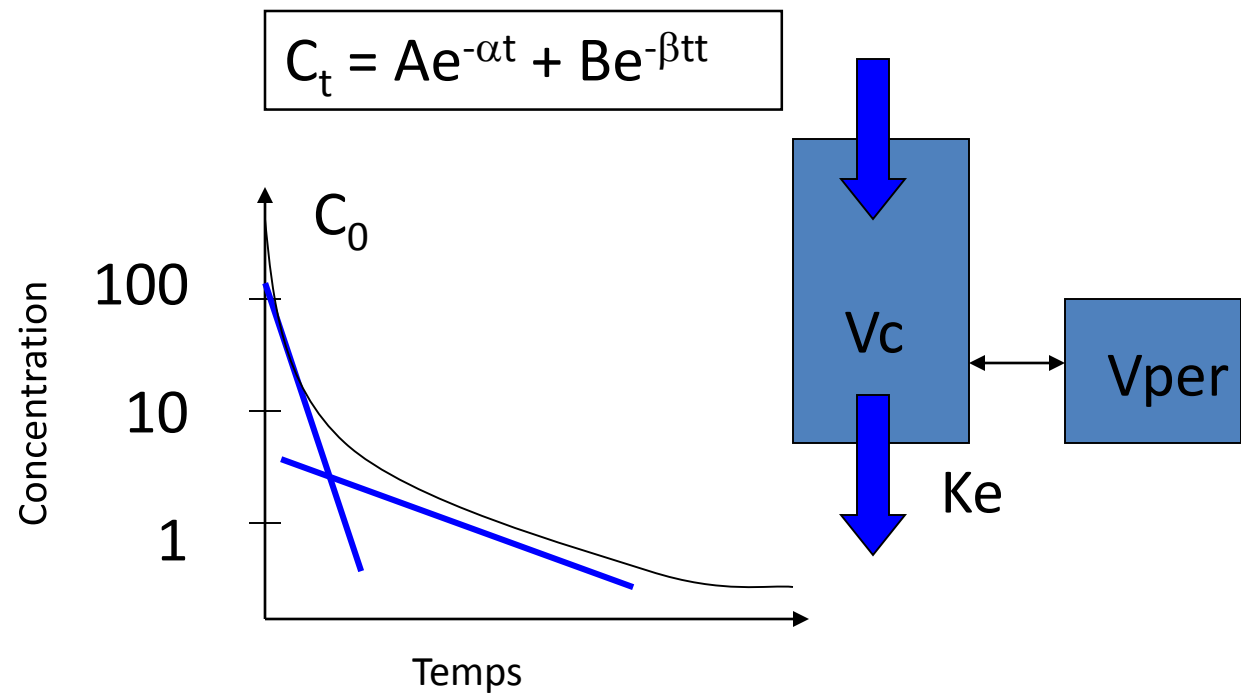
Modèles Compartmentaux

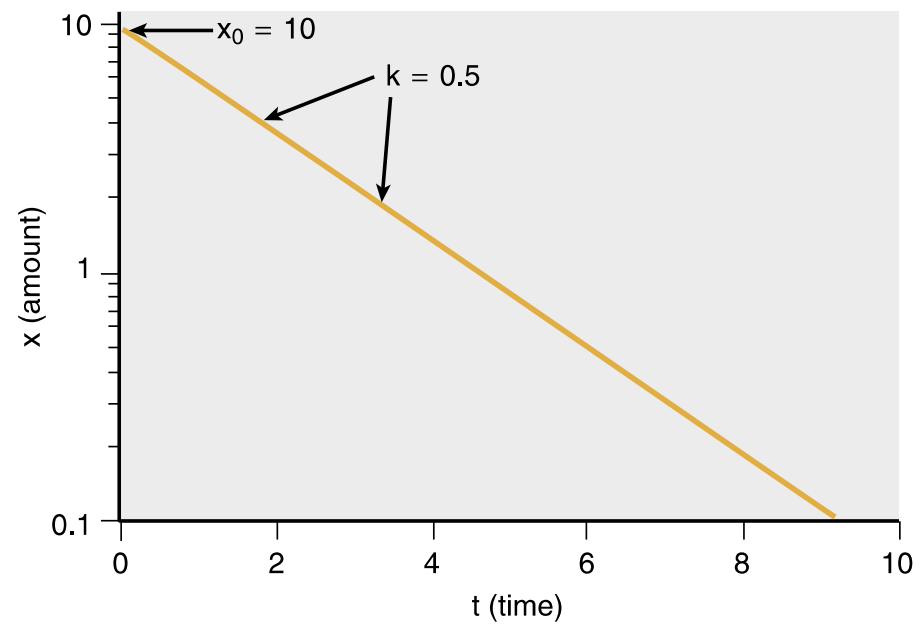
- 1 compartiment



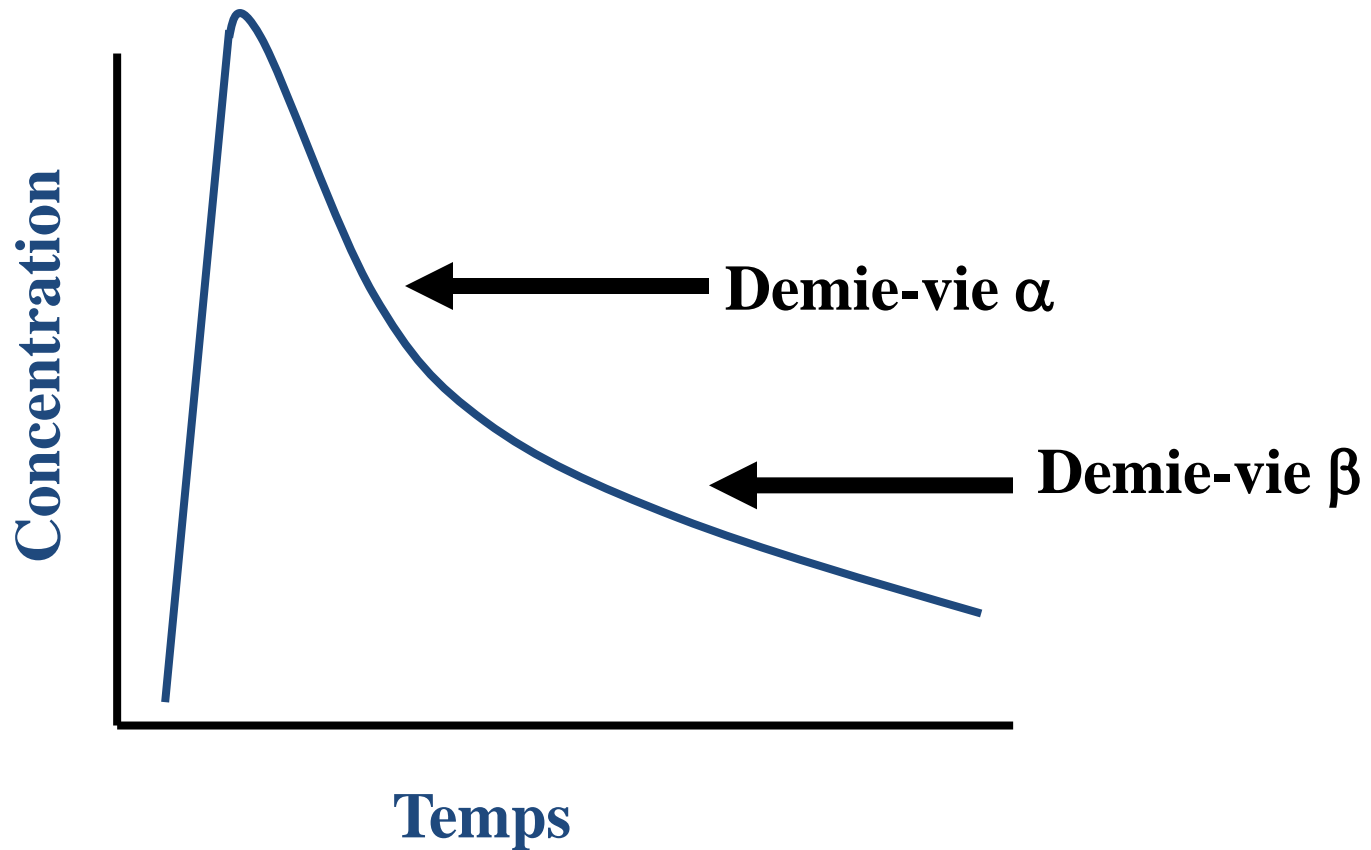
Modèles Compartimentaux

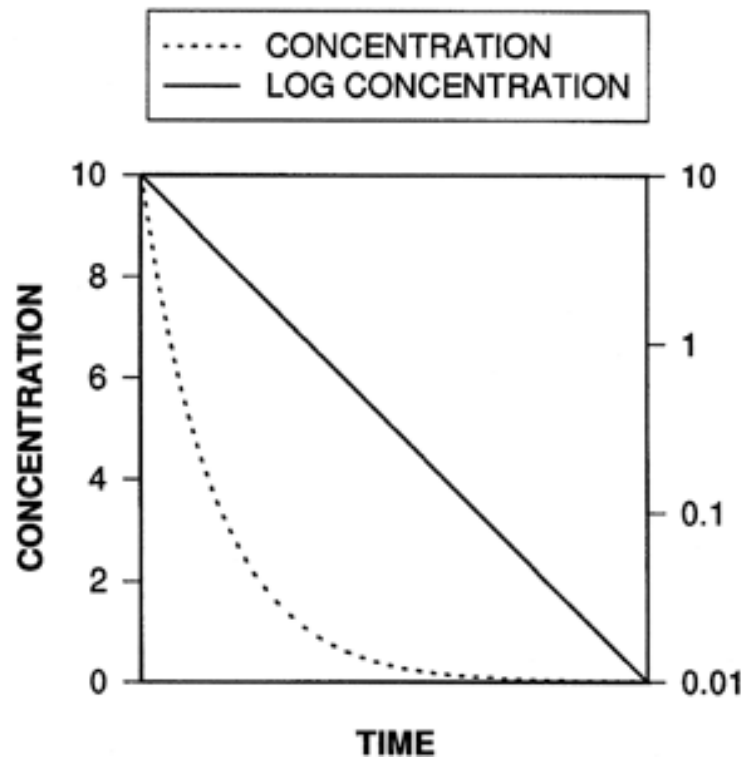
- 2 compartiments





Pharmacocinétique



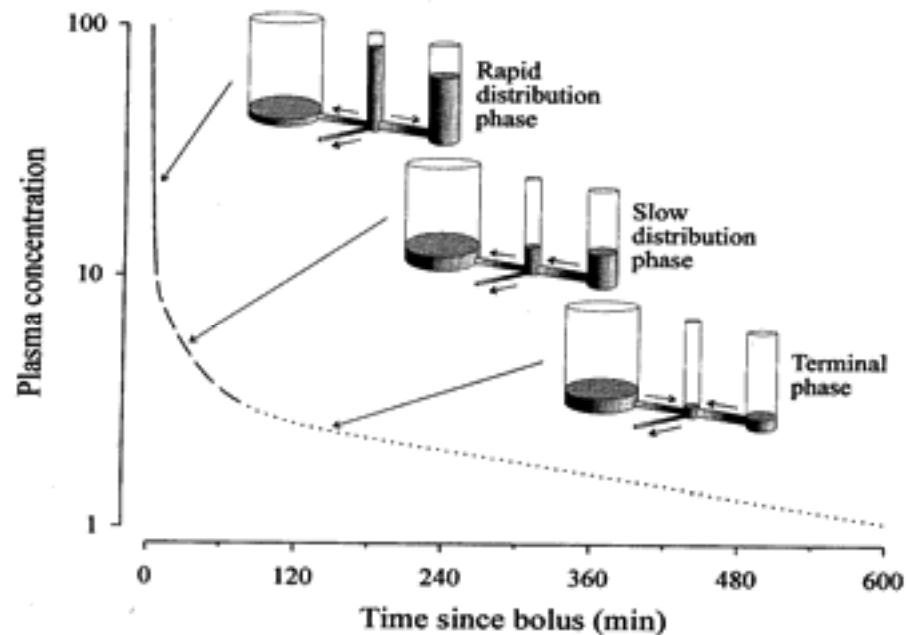


$$V_d = \frac{\text{dose}}{\text{initial concentration}}$$

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

$$Cl = \frac{0.693 \cdot V_d}{t_{1/2}}; \text{ thus: } t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_d}{Cl}$$

Modèle 3 compartiments



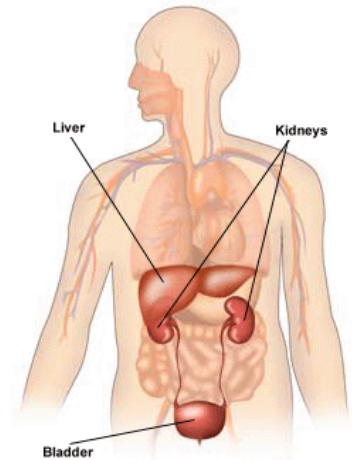
Métabolisme et élimination

- BUT : Molécule liposoluble



Molécule hydrosoluble
ajout de groupement polaire

Via Conjugaison
Hydrolyse
Glucuronidation
Oxidation/Réduction (CYT P450)



Question 1b : Quel agent parmi les suivants est métabolisé/éliminé par la voie hépatique ?

1. Rémifentanyl
2. Succinylcholine
3. Esmolol
4. Mivacurium
5. 2-chloroprocaine
6. Pancuronium
7. Propofol

Question 1b : Quel agent parmi les suivants est métabolisé/éliminé par la voie hépatique ?

1. Rémifentanyl
2. Succinylcholine
3. Esmolol
4. Mivacurium
5. 2-chloroprocaine
6. Pancuronium
7. Propofol

Clairance hépatique

$$Cl_{\text{hép}} = \frac{\text{Flot sanguin hépatique}}{\text{hépatique}} \times \frac{\text{Ratio d'extraction hépatique}}{\text{hépatique}}$$

1- Si le ratio d'extraction est élevé (> 0.7) Ex: PROPOFOL

- La clairance du Rx dépend du flot sanguin hépatique
- Changement dans l'activité enzymatique (CYT-P450) aura un influence minime

ELIMINATION PERFUSION-DÉPENDANTE

Suite ...

2- Si le ratio d'extraction hépatique est faible (< 0.3)

Ex: Ativan

Seule une petite fraction du médicament est délivrée au foie pour l'élimination

- La variation du flot sanguin hépatique n'influence pas son élimination.
- Son élimination dépend du CYT-P450

ELIMINATION CAPACITÉ DÉPENDANTE

Ratio d'extraction

Table 11-1. CLASSIFICATION OF SOME DRUGS ENCOUNTERED IN ANESTHESIOLOGY ACCORDING TO HEPATIC EXTRACTION RATIOS

Low	Intermediate	High
Diazepam	Alfentanil	Alprenolol
Lorazepam	Methohexital	Bupivacaine
Methadone	Midazolam	Diltiazem
Phenytoin	Rapacuronium	Fentanyl
Rocuronium	Vecuronium	Ketamine
Theophylline		Lidocaine
Thiopental		Meperidine
		Metoprolol
		Morphine
		Naloxone
		Nifedipine
		Propofol
		Propranolol
		Sufentanil
		Verapamil

Drugs eliminated primarily by other organs are not included in this table

Exemple clinique en anesthésie

- Propranolol ↓ flot sanguin hépatique
 - Il diminue ainsi sa propre clairance
 - Il va aussi diminuer la clairance de la xylocaïne suite à une administration concomitante
- Les agents volatiles ↓ tout le flot sanguin hépatique
- Chirurgie intra-abdominale ↓ Flot sanguin hépatique
- Hypotension produite par une anesthésie rachidienne ↓ flot sanguin splanchnique et par conséquent celui hépatique

Paramètres pharmacocinétiques importants

- Clairance rénale
- Clairance tissulaire
- Liaison aux protéines
 - Médicaments acides se lient à l'albumine
 - Hypoalbuminémie augmente la fraction libre du médicament et donc le risque de toxicité.
 - Médicaments basiques se lient à l' α -1-glycoprotéine
- Pharmacogénétique

Ne concerne pas les agents IV

Table 11-3. DRUGS BINDING TO α_1 -ACID GLYCOPROTEIN	
Alfentanil	Methadone
Alprenolol	Propranolol
Bupivacaine	Quinidine
Disopyramide	Ropivacaine
Fentanyl	Sufentanil
Lidocaine	Verapamil
Meperidine	

$T_{1/2}$ vie contextuelle agents IV

Implication

En salle d'opération, ces concepts sont importants

- Le dosage/kg est plus logique
- Le dosage/kg et le volume de distribution vont déterminer la rapidité d'action
- La clairance détermine la durée d'action

Au soins intensifs, étant donné l'augmentation des volumes de distribution, les modifications fréquentes de l'excrétion rénale et hépatique, le concept pharmacologique le plus important en clinique demeure la pharmacodynamique: soit l'effet du médicament sur le corps.

PRINCIPE DE PHARMACOCINÉTIQUE

- **Propriétés souhaitables agents IV**
 - Soluble dans le plasma
 - Idéalement non-ionisé et liposoluble pour traverser la barrière hémato-encéphalique
 - Diffusion de l'agent du sang veineux au sang artériel au cerveau

PRINCIPE DE PHARMACOCINÉTIQUE

– Taux de transfert au cerveau

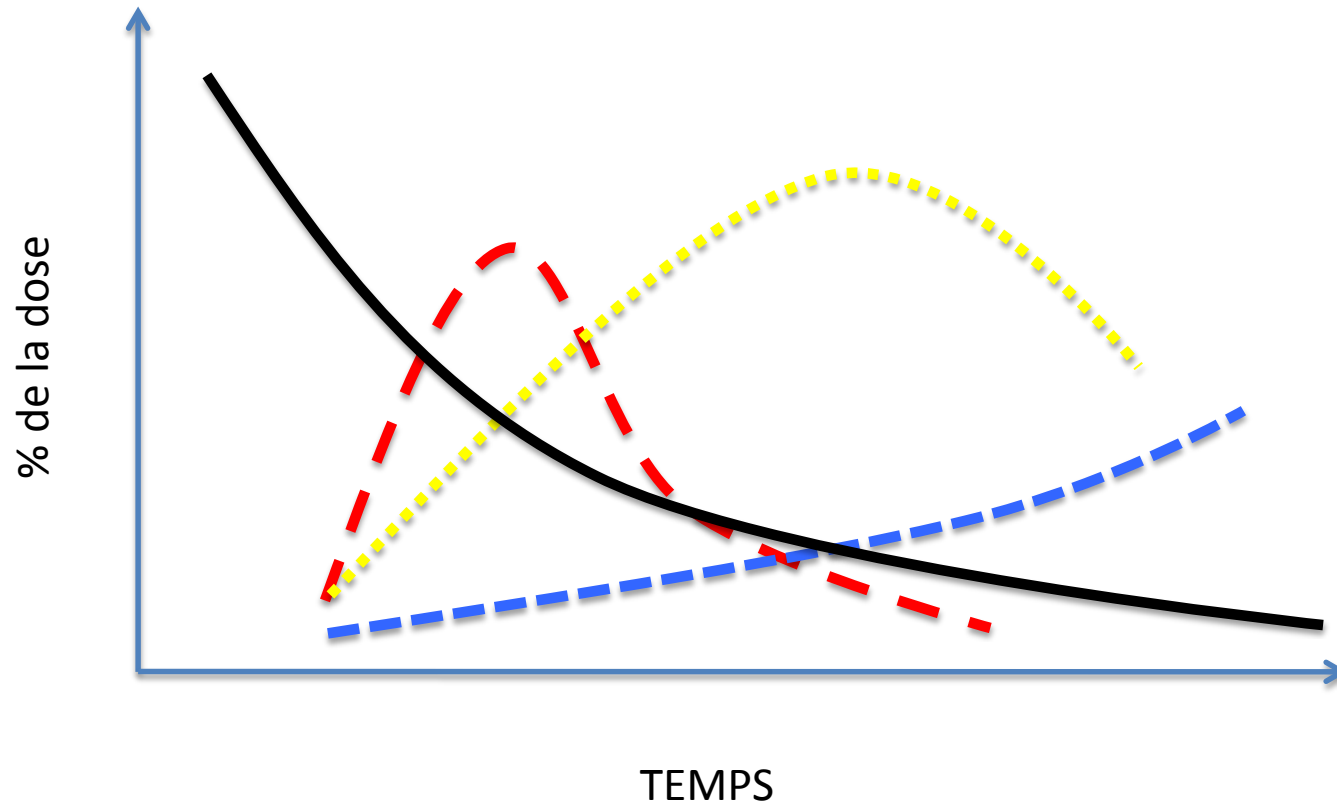
- Liaison protéique
- Flot sanguin au cerveau
- pH et pKa du médicament
- Solubilité lipide/eau du médicament
- Vitesse d'injection

RAISON DU RÉVEIL

REDISTRIBUTION

Tissus	% poids corporel	% du DC
GRV	10	75
Peau et muscle	50	19
Graisse	20	6
GPV	20	0

Distribution du thiopental



Mécanismes de l'anesthésie générale

- Malgré les avancés en anesthésie ...
compréhension demeure limitée !!!
- On parle d'AG
 - Amnésie
 - Analgésie
 - Perte de réponse à un stimuli nociceptif

Agents anesthésiques

- R-OH (vous connaissez tous !!!)
- N₂O (petite molécule que vous ne connaîtrez plus)
- Agents halogénés
- Agents intraveineux !!! Eh oui

Ce que cela veut dire !

- ***DIFFÉRENTS MÉCANISME D'ACTION***
- Agissent sur les membranes lipidiques au niveau du SNC de façon non-spécifique
- Mais peuvent avoir des effets spécifiques sur des protéines membranaires ... (mécanisme complexe)

Caractéristiques communes partagées par les agents

1. Hydrophobicité

- Petite solubilité dans l'eau
- Exprimé en terme de coefficient de partition huile/eau

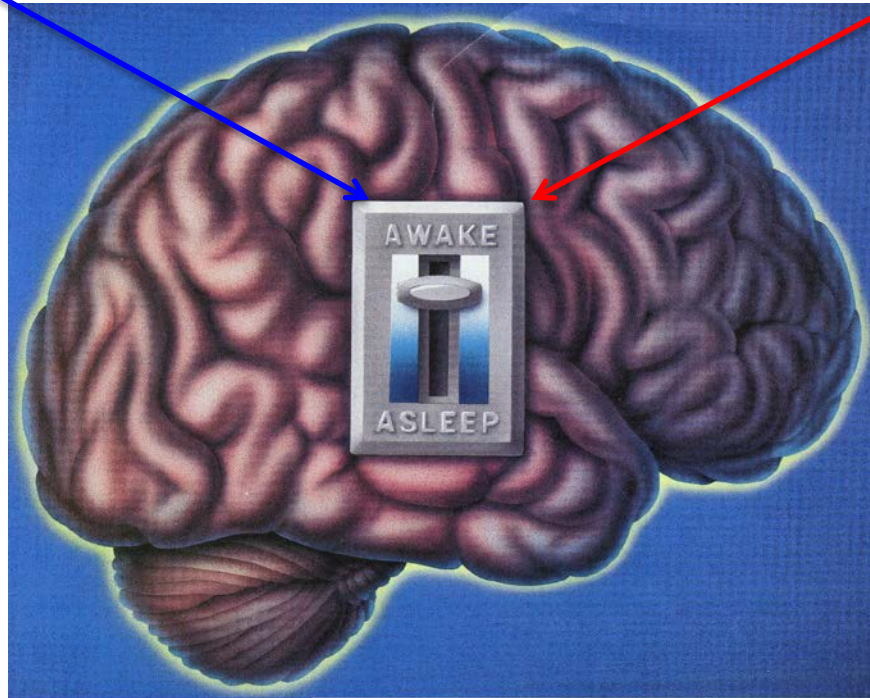
2. Absence d'antagoniste spécifique capable de renverser l'effet anesthésique

SNC

Déterminant des changements physiologiques
et comportementaux observés durant l'AG

Effets INHIBITEURS

Effets EXCITATEURS



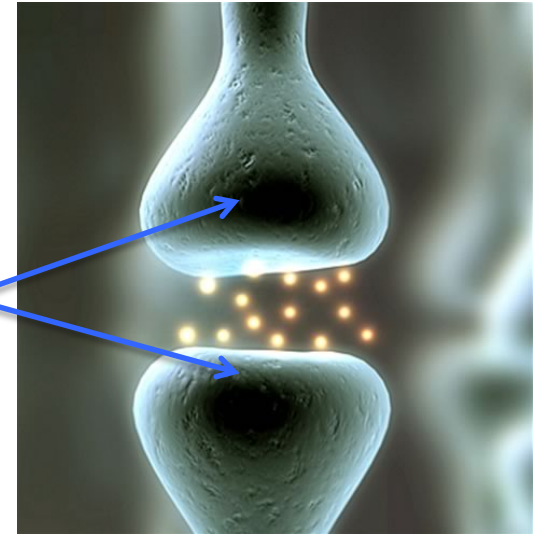
Inhibition de la formation
réticulée du tronc
PERTE DE CONSCIENCE

Effets cellulaires

- Découverte!!!
 - Relation directe entre solubilité lipidique et la puissance anesthésique
 - Les agents anesthésiques agissent de façon non sélectifs sur les membranes neuronales
 - Ils se concentrent dans la membrane lipidique qui contient certaines protéines nécessaires à la conduction électrique.
 - Une fois dans la membrane ... change la fluidité et l'architecture de la double couche lipidique et interagissent directement sur la protéine ou au niveau de l'interface protéine/lipide.

Suite

La transmission synaptique est sensible aux agents anesthésiques
Sites pré et post synaptique



La conduction axonale est peu affectée par les agents anesthésiques



Hypothèse lipidique

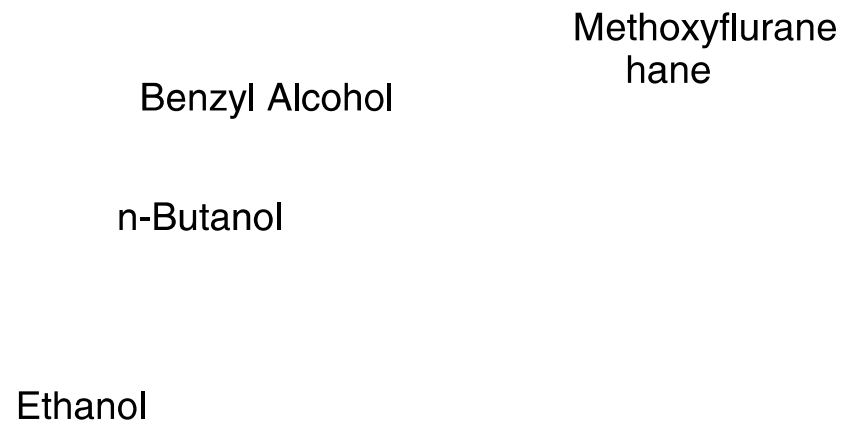
- Loi Meyer Overton

La puissance d'un anesthésique augmente avec sa lipophilie (cible lipidique)
Assez de molécules pour déranger la membrane lipidique

- Ce qui ne colle pas !!!

1. Molécules hydrophobiques avec structure chimique analogue aux agents mais dépourvus d'effet.
1. L'application de pression sur les membranes lipidiques ne modifie pas la solubilité lipidique des agents ... au contraire antagonise l'effet anesthésique ([Pressure reversal effect](#))
2. Les carbones ... plus on en ajoute ... plus on est hydrophobiques.
Mais dépassé le 12^{ième} ou 13^{ième} carbones, il y a perte de toute action anesthésique ([Cutoff effect](#))

Log₁₀ (Potency for general anesthesia)



Log₁₀ (Lipid bilayer/water partition coefficient)

Suite

- *Théorie du volume critique*

Suggère que l'anesthésie survient lors de l'expansion de la membrane lipidique altérant la fonction des protéines membranaires

- Aux concentrations habituelles : expansion de 0.4%
- Idem à l'augmentation de 1° C
- N'explique pas le cutoff effect


Suite

- *Théorie de la fluidité membranaire*

Suggère que l'anesthésie survient suite au désordre dans la membrane ... ce qui interfère avec les protéines membranaires.

- La puissance est le reflet du désordre !!!

Hypothèse protéique

- Effet stéréoselectif de certains agents.
 - Barbituriques
 - Kétamine
 - Isoflurane

Puissance de l'isomère S > R
- La pente abrupte de la courbe dose-réponse pour les agents volatils (1 MAC 50%/1,3MAC 95%)
- Puissance anesthésique corrèle très bien avec l'inhibition protéique (luciole)
- Présence de pochettes hydrophobiques dans les protéines qui pourrait expliquer la corrélation entre la puissance anesthésique vs lipophile/cutoff

Log_{10} (Potency for general anesthesia)

B

Log_{10} (Potency for luciferase inhibition)

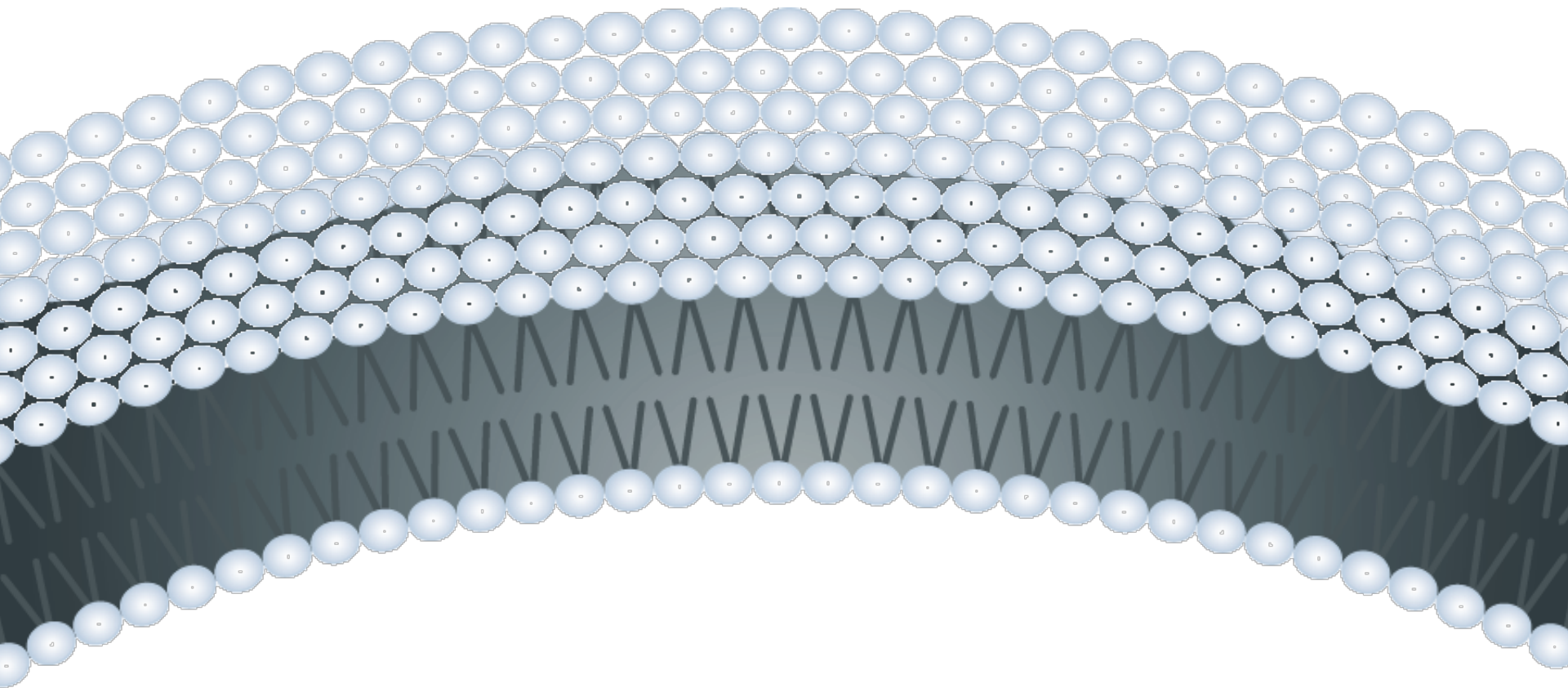
Hypothèse protéique

- Effet **POST-SYNAPTIQUE** > **PRÉ**

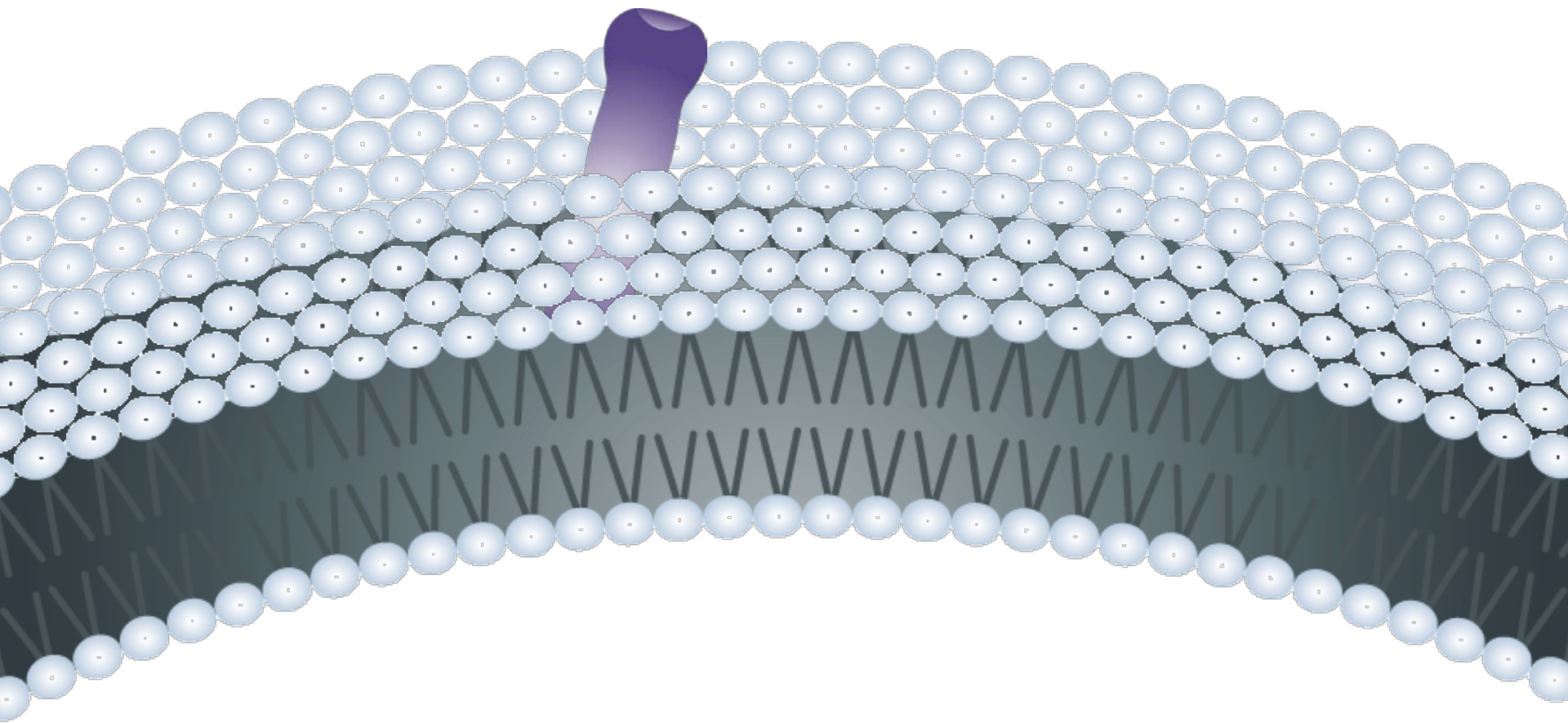
PRÉ-SYNAPTIQUE	POST-SYNAPTIQUE
Canaux Ca ⁺⁺	GABA _A
	Glutamate
	Nicotinique

- Cible protéique
 - Récepteurs voltage-dépendant couplés aux canaux ioniques
 - Récepteurs couplés aux protéines G
- Cible extra-neuronale
 - Astrocytes

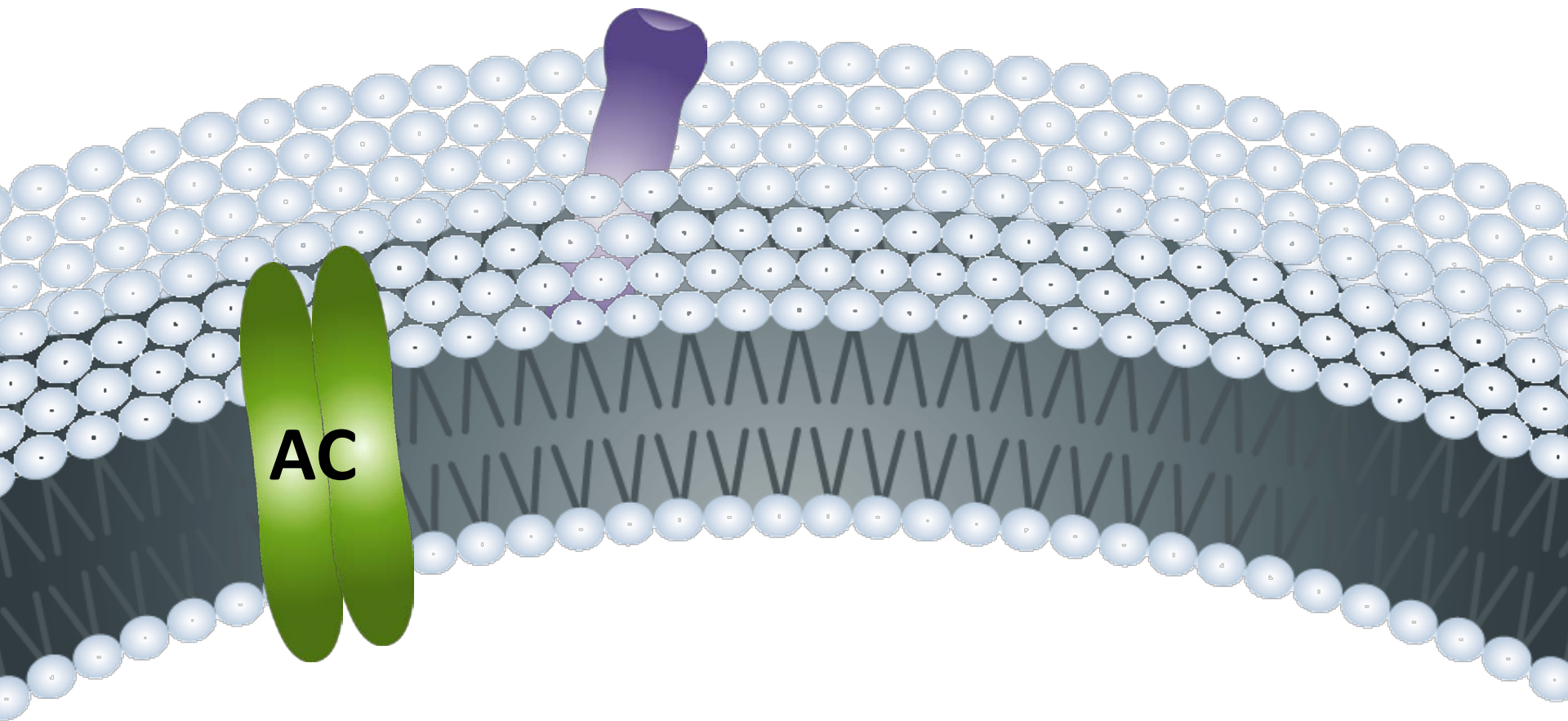
Membrane cellulaire



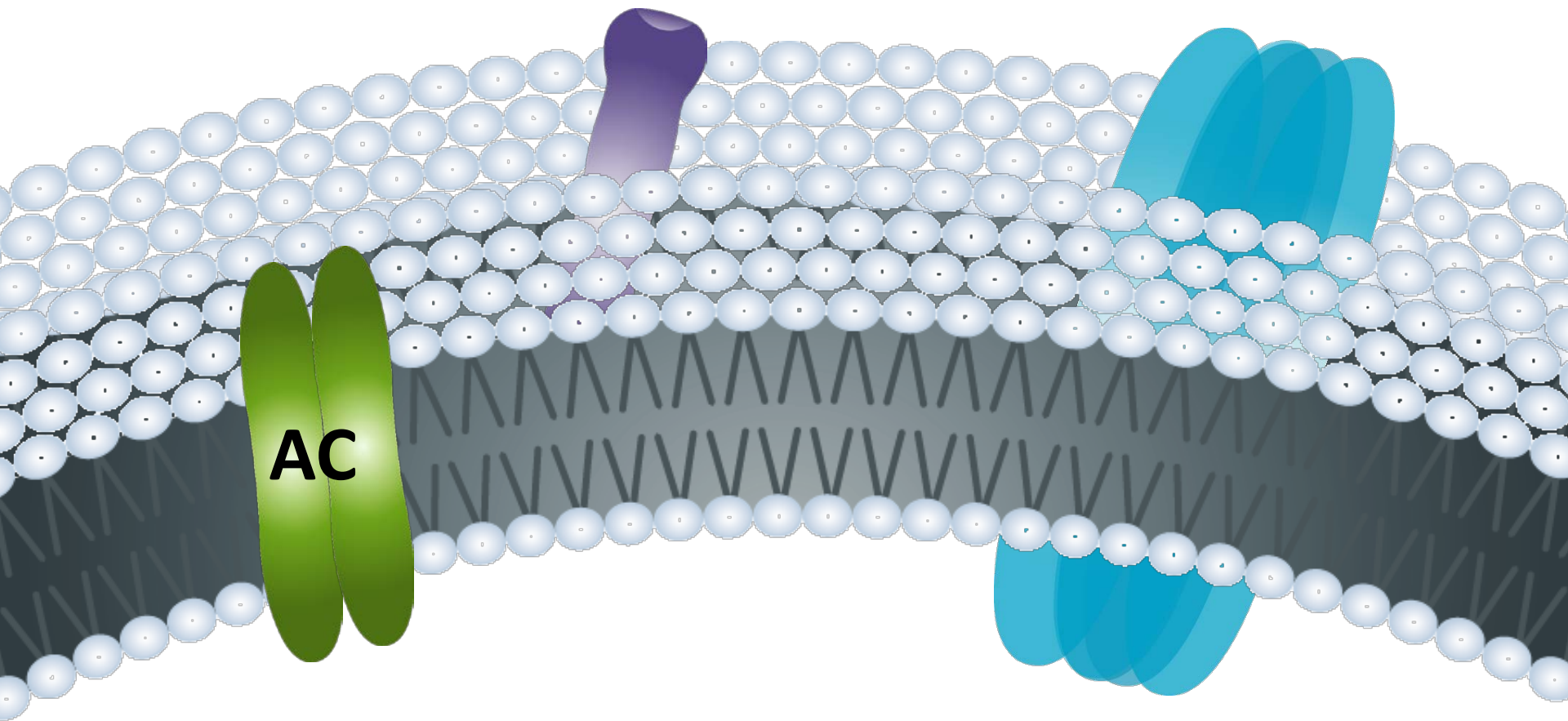
Récepteurs membranaires



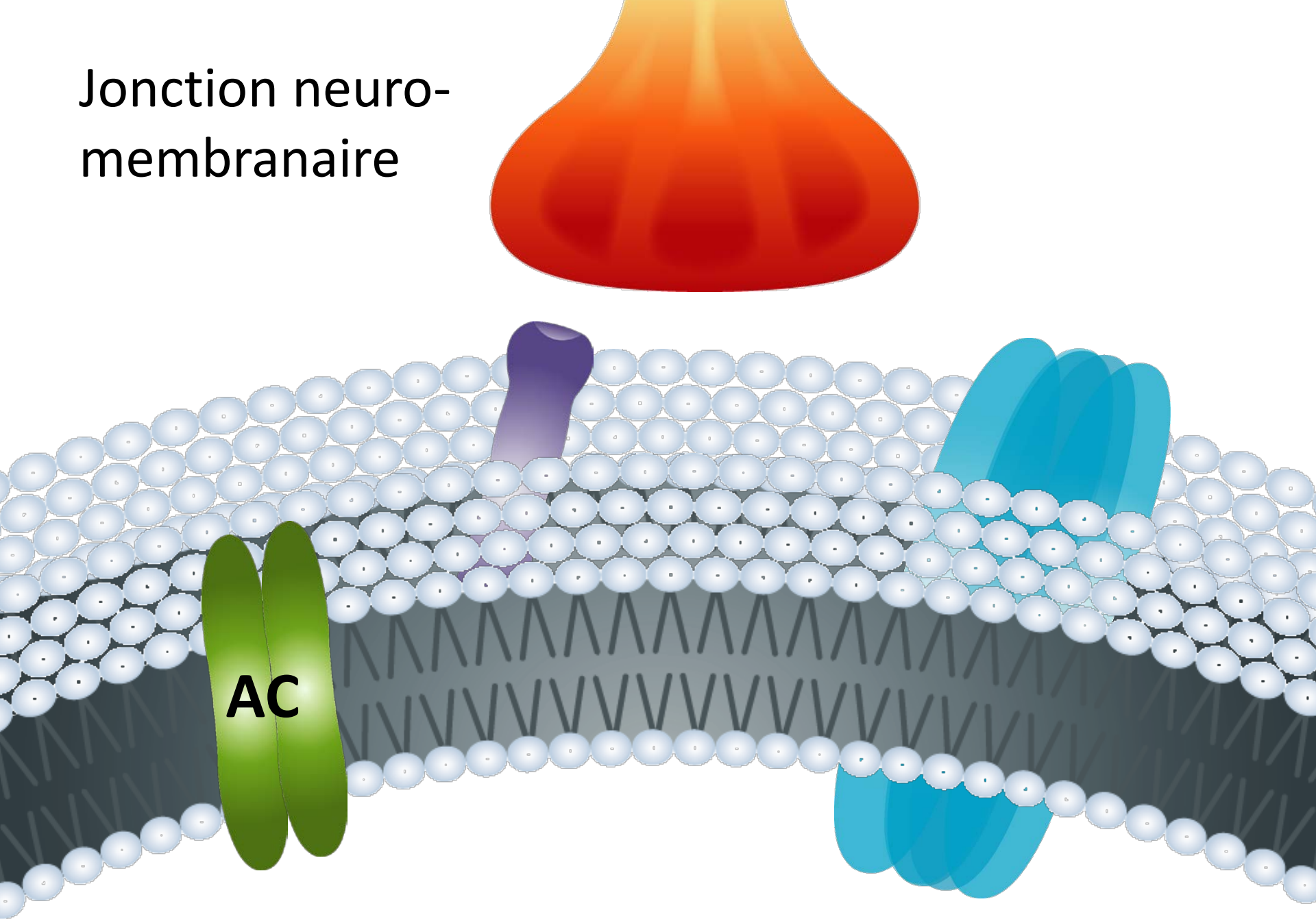
Enzymes membranaires

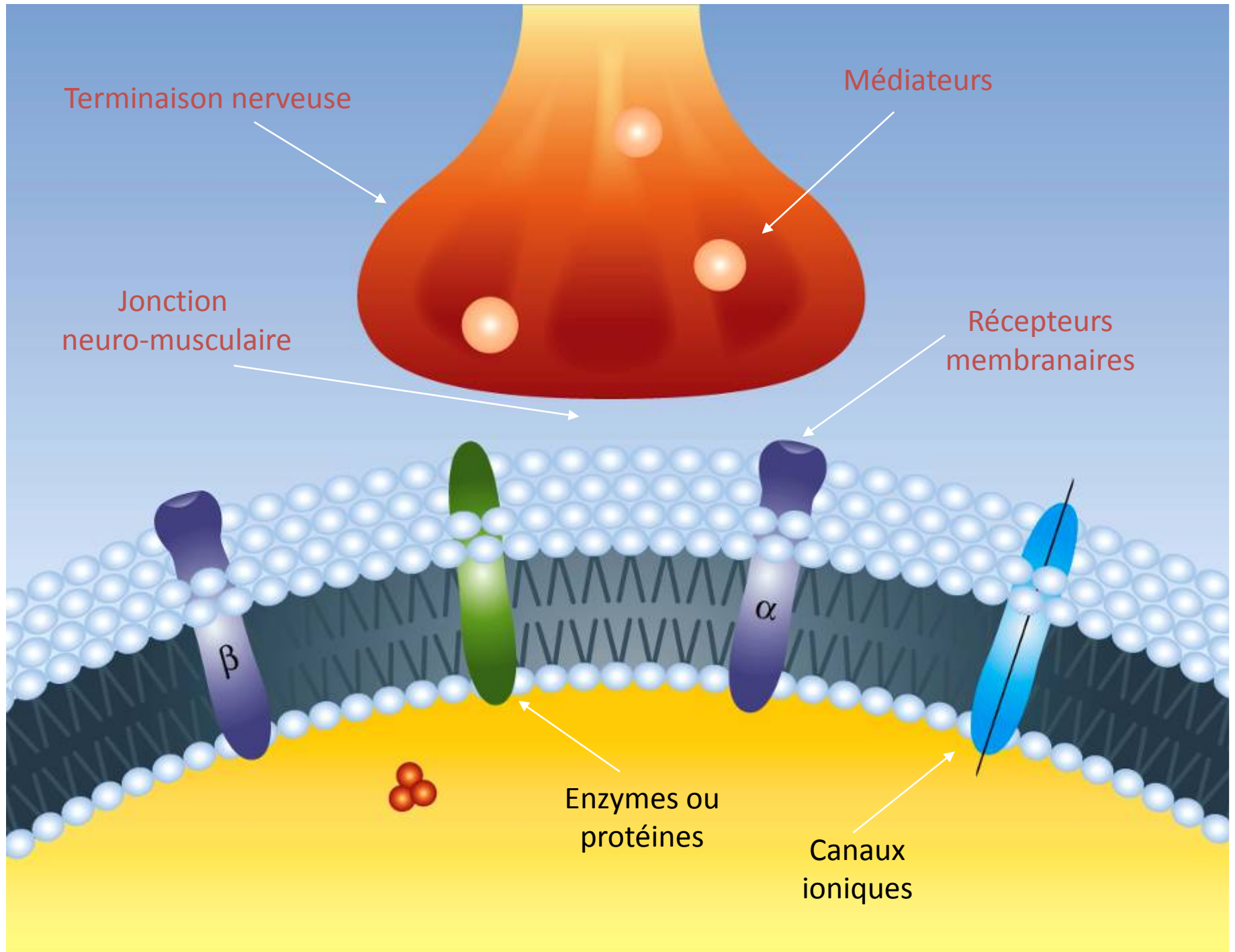


Canaux ioniques



Jonction neuro-
membranaire





Récepteurs du GLUTAMATE et NICOTINIQUE

- Blocage de transmission glutamatergique est une base pharmacologique importante pour les mécanismes de l'hypnose
- La kétamine agit en bloquant les récepteurs NMDA du glutamate
- Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine constitue probablement une cible importante des anesthésiques au niveau du cerveau

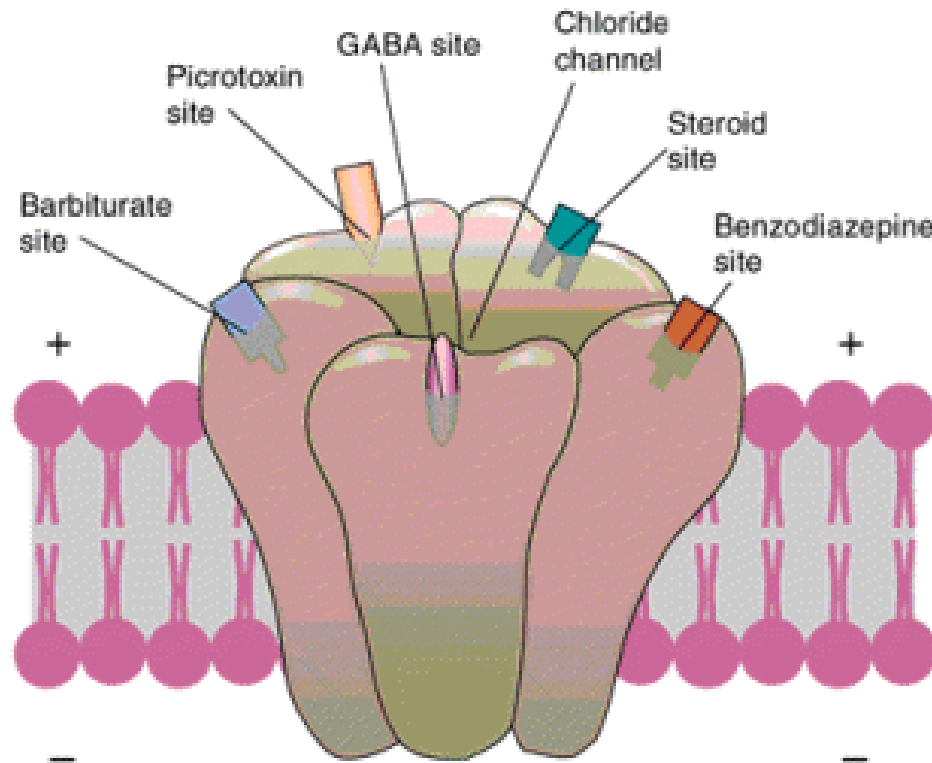
Cibles pré-synaptiques

- Canaux ioniques voltage dépendants
 - Calcium
 - Sodium
 - Potassium
- Récepteurs α -adrénergiques

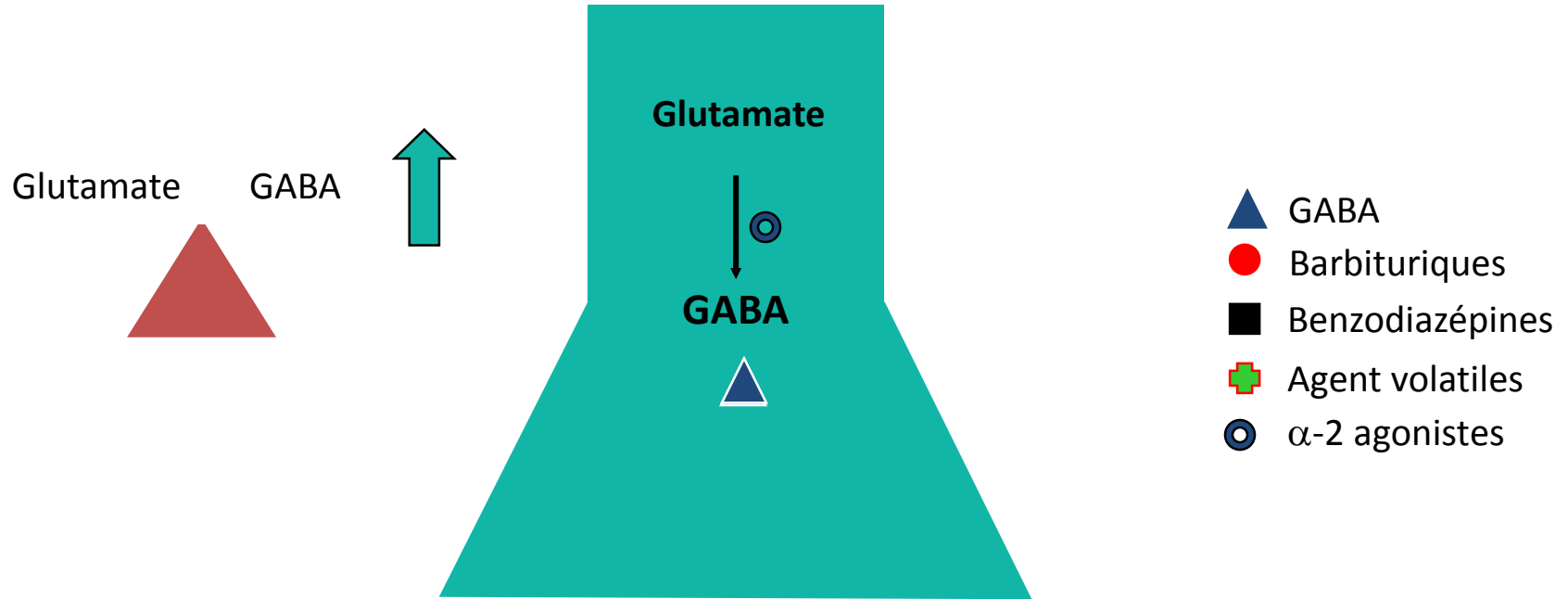
Ligand-gated ion channel

- GABA_A
 - Aucune compétition pour un même site de liaison
 - Tous les anesthésiques agissent en augmentant la fonction du récepteur GABA.
 - Exceptions :
 - Kétamine
 - Xénon
 - N₂O
 - Cyclopropane

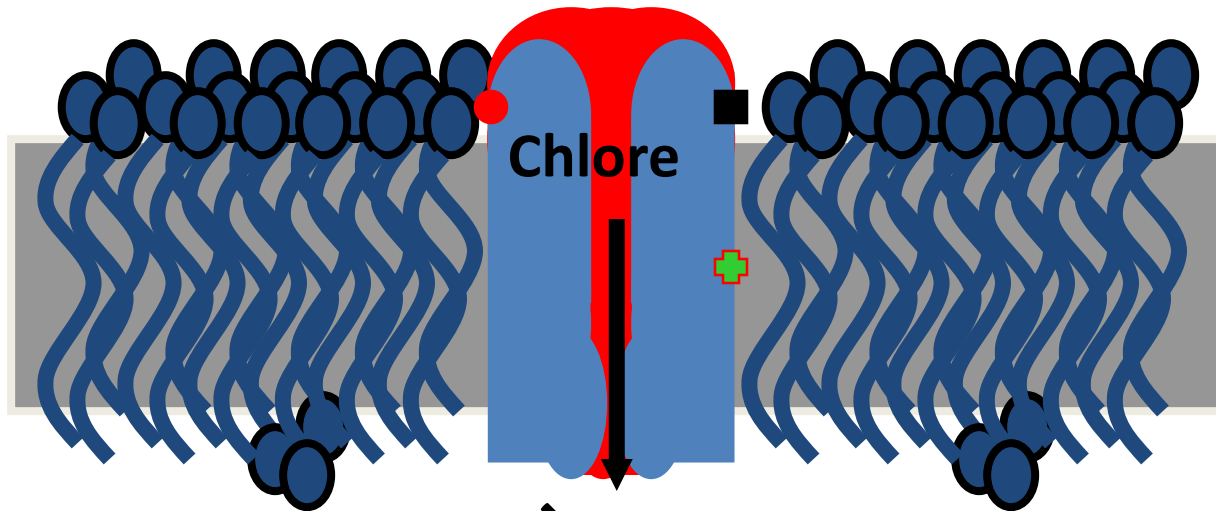
► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites



Mécanisme d'action



Métabolisme



Hyperpolarisation → inhibition de la conduction

AGENTS INTRAVEINEUX

FAMILLES	Agents IV
Barbituriques	Thiopental
Dérivé phénolique	Propofol
Composé imidazole	Étomidate
Dérivé de la phencyclidine	Kétamine
Benzodiazépine	Midazolam
Stéroïdes	alphaloxone

Question #2 Interactions Rx

Lorsque vous injectez des agents anesthésiques dans un soluté, quelle est la combinaison médicamenteuse à ÉVITER absolument?

- 1- Propofol et Rocuronium
- 2- Midazolam et Pancuronium
- 3- Thiopental et Rocuronium
- 4- Thiopental et Succinylcholine
- 5- Etomidate et Succinylcholine

Question #2 Interactions Rx

Lorsque vous injectez des agents anesthésiques dans un soluté, quelle est la combinaison médicamenteuse à ÉVITER absolument?

- 1- Propofol et Rocuronium
- 2- Midazolam et Pancuronium
- 3- Thiopental et Rocuronium**
- 4- Thiopental et Succinylcholine
- 5- Etomidate et Succinylcholine

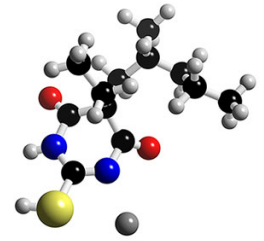
- Thiopental : pH à 10,5
- Rocuronium : pH acide ~ 4

Le mélange précipite

Possibilité de perdre la voie veineuse

Même principe avec les AL auxquels on rajoute des bicarbonates

Thiopental



- Classe des barbituriques

- Provient de l'acide barbiturique 1864 (pas de propriété anesthésique)

- Adolph Von Baeyer
- Combinaison d'acide malonique et d'urée

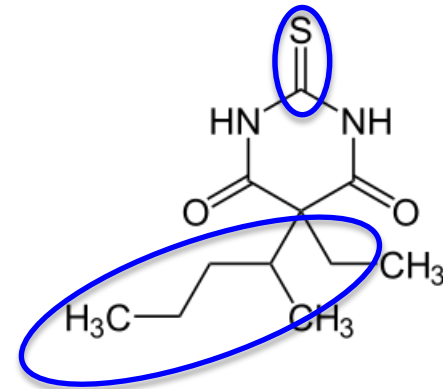
- Modification structurelle

- C2 : oxygène par sulfure

- ↑ solubilité lipidique

- C5 : ajout d'une chaîne aliphatique

- Puissance hypnotique
 - Activité anticonvulsivante



- Agit sur le récepteur GABA_A

- Inhibe aussi la transmission synaptique des neurotransmetteurs excitateurs : Glutamate et Ach

- Pourrait agir sur NMDA

Propriété pharmacocinétique

Propriété	Valeur
pKa (acide faible)	7,6
pH	10,5
Solution	2,5%
Liaison protéine	Oui 85% à l'albumine
T _{1/2} α	3-5 min
T _{1/2} β	11,6h
Clairance plasmatique	Faible
Métabolisme	Foie (Ratio d'extraction hépatique 0,15) Acide thiobarbiturique
Élimination	Urine 30% sous forme inchangée

Propriété pharmacocinétique

- *Distribution dans le corps est déterminée par :*
 - Solubilité lipidique
 - Liaison aux protéines
 - Degré d'ionisation
- *Dosage diminué*
 - Patients âgés (Vd dim. et moins bonne redistribution)
 - Pte au premier trimestre
 - ASA élevé
 - Pts avec prémédication

Propriété clinique

- Propriétés anticonvulsivantes
- Propriétés de protection cérébrale
 - 0,3 à 0,4 g/kg sur 3 jours
 - Concentration de 50-100 µcg/ml
 - T_{1/2} vie ↑ à 60-70 heures

Non Non Non ... ou attention!



- **Porphyrie aiguë intermittente**

- L'induction de l'acide aminolévulinique synthétase stimule la formation de porphyrine
- Enzyme mitochondriale par opposition à une enzyme microsomale
- Production d'hème est augmentée

- **Asthmatique**

- Dépression pontine et médullaire des centres ventilatoires
- Réflexe laryngé plus intense après l'utilisation du thiopental que le propofol
- Si stimulation du airway supérieur (intubation) et mauvaise abolition du réflexe laryngé ... possibilité de laryngospasme et bronchospasme

Non Non Non ... ou attention!

– Injection intra-artérielle

- Vasoconstriction immédiate
- Douleur intense... très intense ... sur tout le trajet de l'artère
- Processus de cristallisation
- Inflammation ajoutée à des micro-embolisations

– Tx :

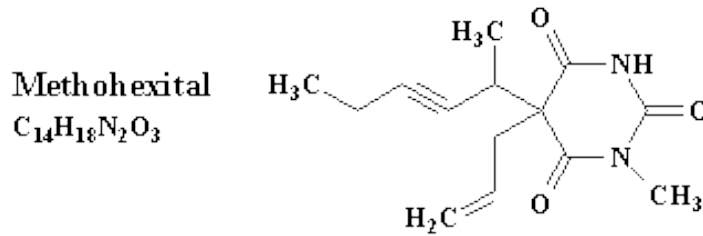
- Prévention du vasospasme
- Héparine
- Dilution du médicament



EFFET CLINIQUE

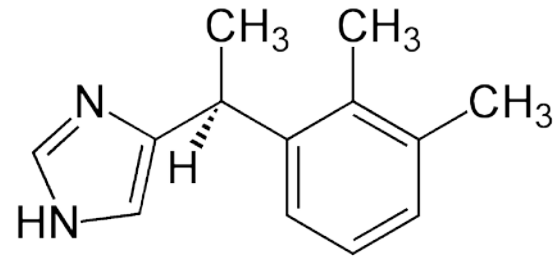
- Effet cardiovasculaire
 - Inotropie \leftrightarrow
 - Fréquence cardiaque \uparrow
 - RVS \downarrow
 - TA \downarrow
- Effet de relâche histamine (faible)
- Effet SNC (coma barbiturique)
 - \downarrow CMRO₂

Méthohexital (Brévitral)



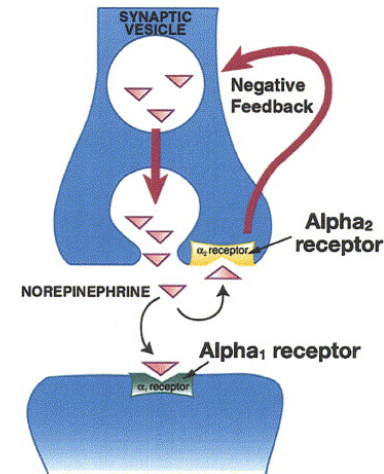
- Utilisé fréquemment pour les ECT et CVE
 - Se lie au récepteur GABA_A
 - Métabolisé au foie par oxidation (formation d'un alcool) et N-dealkylation
 - Brévitral = Thiopental
 - T_{1/2} vie de distribution
 - V_d
 - Liaison aux protéines
- Brévitral ≠ Thiopental
- T_{1/2} vie d'élimination
 - Ratio d'extraction hépatique (0,5 vs 0,15)

Dexmedetomidine



- Agoniste très sélectif pour les ***récepteurs α_2*** adrénergique (énantiomère D)
- Sédation post-opératoire < 24h (\$\$\$)
- Agirait sur les récepteurs situés dans le locus caeruleus/moelle/système nerveux autonome

- Produit
 - Hypnose
 - Sédation
 - Analgésie
 - Anxiolyse
 - Sympatolyse

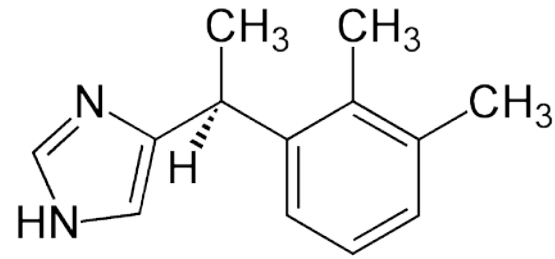


sion

- Analgesia
- Sedation
- Inhibition of epileptic seizures

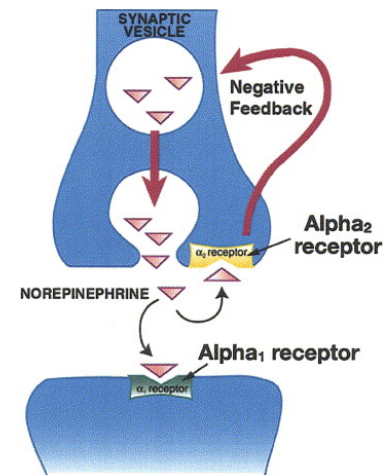
- Feedback inhibition of adrenal catecholamine release
- Analgesic effect of moxonidine
- Modulation of behavior

Dexmedetomidine



Médicament	Sélectivité α_2/α_1
Dexmedetomidine	1600
Medetomidine	1200
Clonidine	220
I-Medetomidine	23

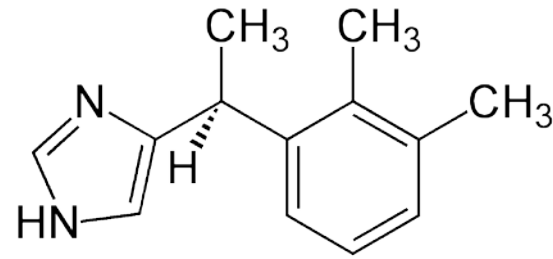
Dex = complètement soluble dans l'eau



Dexmedetomidine

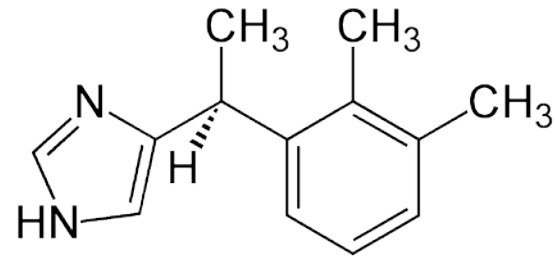
Propriété	Valeur
pKa (acide faible)	
pH	
Solution	100µcg/ml
Liaison protéine	94%
VDss	250 min après 8 h de perfusion
T½β	2-3 h
Clairance plasmatique	
Métabolisme	Métabolisé par le foie extensivement Conjugaison (41%) N-Méthylation (21%) hydroxylation
Élimination	Urine et selles

Dexmedetomidine



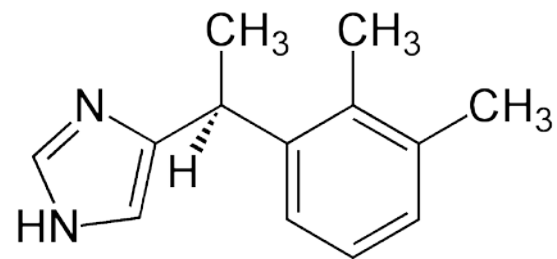
- Effet cardiovasculaire :
 - Biphase : faible [] = TA diminue
haute [] = TA augmente
(vasoconstriction)
 - Diminution fréquence cardiaque et du DC de façon [] dépendante
- Effet respiratoire : Effet minimal

Dexmedetomidine



- Dosage :
 - Dose de charge (bolus) : 0,25 à 1 mg/kg sur 10 min
 - Perfusion : 0,1 à 1 µcg/kg/hr

Dexmedetomidine



Question #2 Agents d'induction

Quel est le mécanisme de l'hypotension avec le propofol

- 1-Production de monoxyde d'azote
- 2-Vasodilatation périphérique
- 3-Cardiodépression
- 4-Toutes ces réponses

Question #2 Agents d'induction

Quel est le mécanisme de l'hypotension avec le propofol

1-Production de monoxyde d'azote

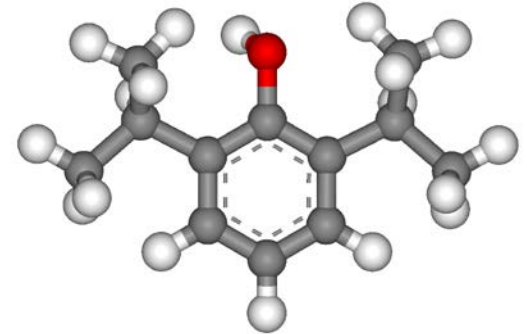
2-Vasodilatation périphérique

3-Cardiodépression

4-Toutes ces réponses



Propofol [2,6-diisopropylphenol]



- Alkylphenol
- Émulsion lipidique (egg lecithin) DIPIRIVAN :
 - 10% huile de soja,
 - 2.25% glycerol
 - 1.2% phosphatide d'oeuf

ALLERGIE AUX OEUFS ? Lever la main !!!

Recherche actuelle

- Inhibition FAAH (fatty acid amidohydrolase)
 - Participe au métabolisme des cannabinoïdes endogènes comme l'anandamide.
 - La concentration d'anandamide serait augmentée au niveau du cerveau et provoquerait le sommeil.

Propriétés pharmacocinétiques

Propriété	Valeur
pKa	11
pH	6-8,5
Solution	10 mg/ml
Liaison protéine	Oui à 98%
T _{1/2} α	2-8 min
T _{1/2} β	1h
Clairance plasmatique	Probable La clairance excède le flot sanguin hépatique du double Suggère aussi un uptake tissulaire
Métabolisme	Foie Rapide et extensif Métabolisé par glucuro- et sulfoconjugaison
Élimination	Urine

Propofol



- Volume de distribution (20-40 L/kg) diminue chez le sujet agé
- La clairance est très rapide et non altéré par la fonction rénale
- Extraction hépatique élevée

Propofol

- Effet hypnotique en fonction de la dose
 - Anesthésie : 2-2,5 mg/kg IV
 - Sédation consciente : 20-50 µcg/kg/min
- Perfusion avec diprifusor
 - Concentration plasmatique : 4-8µcg/ml



Propofol

- Ne pas congeler et garder à température de la pièce
- Flacon à agiter avant utilisation
- Contamination bactérienne possible donc utilisation en dedans de 6 heures

Propriétés cliniques

- Propriété *anti-prurigineuse*
- Propriété *anti-émétique*
- Propriété *anti-tussive* !!!
- Propriété *anti-épileptique* ... mais aussi associé à des mouvements spontanés, contractures, opisthotonos et hoquet

Effets indésirables

- Douleurs à l'injection ... 70 %
 - QUE FAIRE ???

Non Non Non ... ou attention!

— Perfusion continue chez l'enfant

- Associée à lipémie
- Acidose métabolique
- décès



Propofol: effet cardiovasculaire

Dose de 2-2.5 mg/kg:

- 25-40% réduction de la pression artérielle systémique
- 15% réduction du débit cardiaque
- 15% réduction des résistances vasculaires systémiques
- 15% réduction de la contractilité (élastance)



Question #3 Agents d'induction

Quel est l'effet secondaire redouté suite à l'administration d'un bolus d'étomidate/AMIDATE?

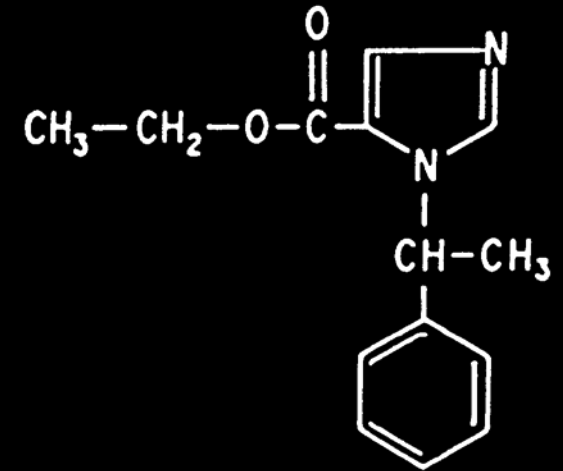
1. Relâche massive d'histamine entraînant une hyper-réactivité bronchique / Bronchospasme
2. Dépression cardio-respiratoire sévère chez les patients ASA 3-4
3. Inhibition de la synthèse de cortisol entraînant une suppression surénalienne prolongée
4. Il possède des effets anti-nauséeux qui en font un choix idéal pour les chirurgies d'un jour
5. Enfin un médicament qui n'irrite pas les veines !
6. Toutes ces bonnes réponses

Question #3 Agents d'induction

Quel est l'effet secondaire redouté suite à l'administration d'un bolus d'étomidate/AMIDATE?

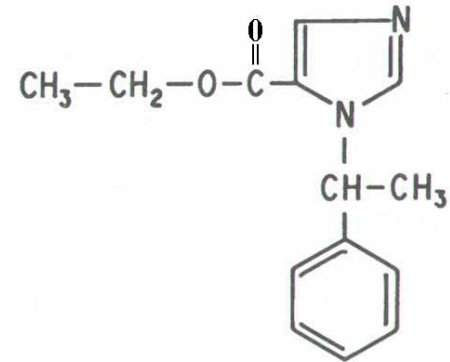
1. Relâche massive d'histamine entraînant une hyper-réactivité bronchique / Bronchospasme
2. Dépression cardio-respiratoire sévère chez les patients ASA 3-4
- 3. Inhibition de la synthèse de cortisol entraînant une suppression surénalienne prolongée**
4. Il possède des effets anti-nauséeux qui en font un choix idéal pour les chirurgies d'un jour
5. Enfin un médicament qui n'irrite pas les veines !
6. Toutes ces bonnes réponses

Etomidate



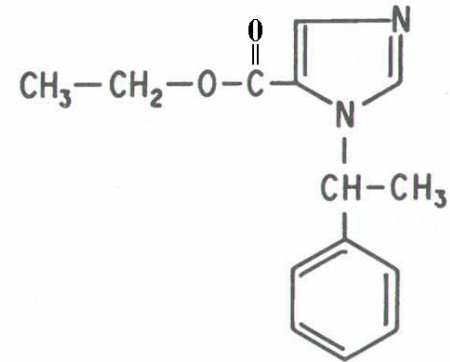
- Synthétisé en 1964.Commercialisé en 1972
- Diminution de l'enthousiasme dans les années 80
- Reprise de l'engouement dans les années 90

Etomidate



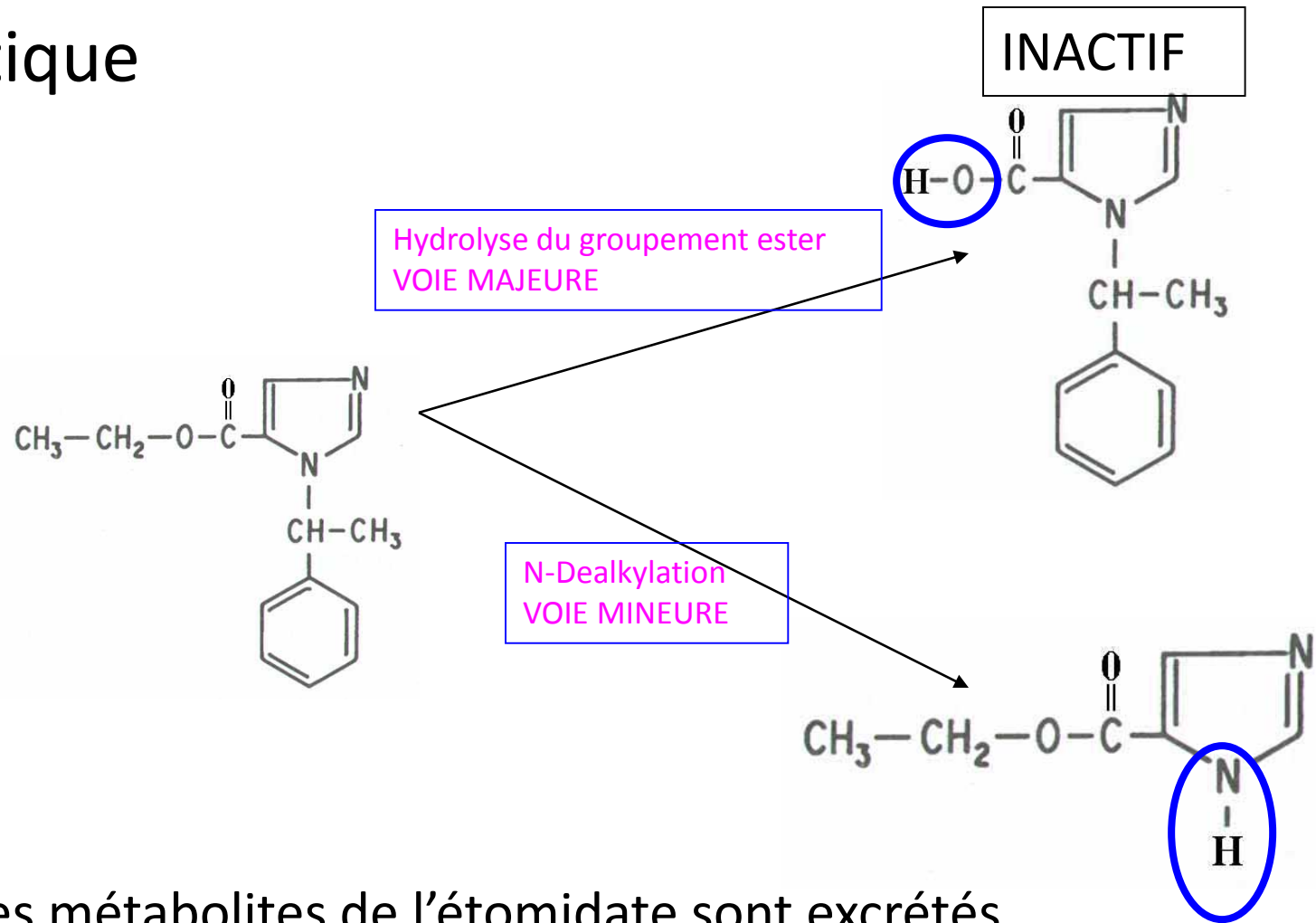
- Ethyl ester Imidazole
- Base faible
- Très lipophile
 - coefficient $p=2.99$
- Commercialisé dans une solution de propylène glycol à 35% par volume
 - pH à 6,9
 - osmolalité de 4640 mOsm/L
- Formulation lipidique moins irritation

Etomidate



- Seul l'énantiomère R(+) est actif a/n hypnotique
- Seul hypnotique qui est commercialisé uniquement avec son isomère actif

Métabolisme Hépatique

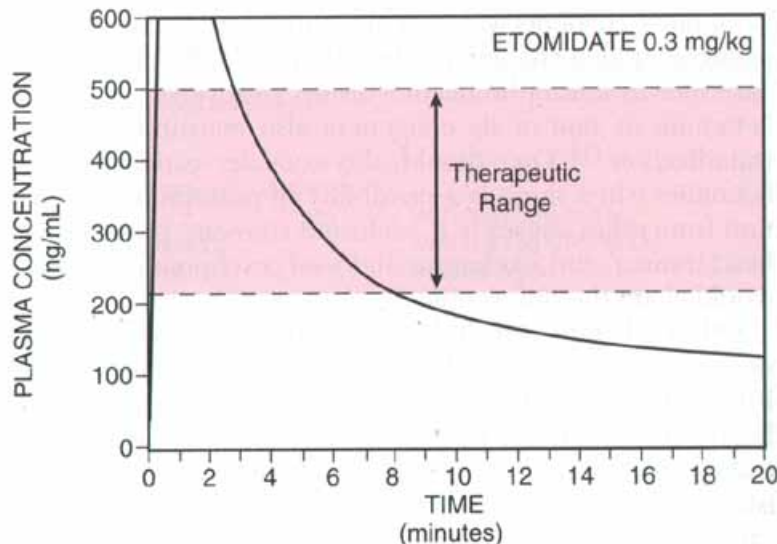


**** Les métabolites de l'étomidate sont excrétés**

- Urine \longrightarrow 85%
- Bile \longrightarrow 15%

Pharmacocinétique

- Modèle à 3 compartiments
 - $T_{1/2}$ vie alpha(distribution) = 3 min
 - $T_{1/2}$ vie bêta (redistribution) = 30 min
 - $T_{1/2}$ vie (élimination) = 4 heures



Liaison aux protéines = 75%

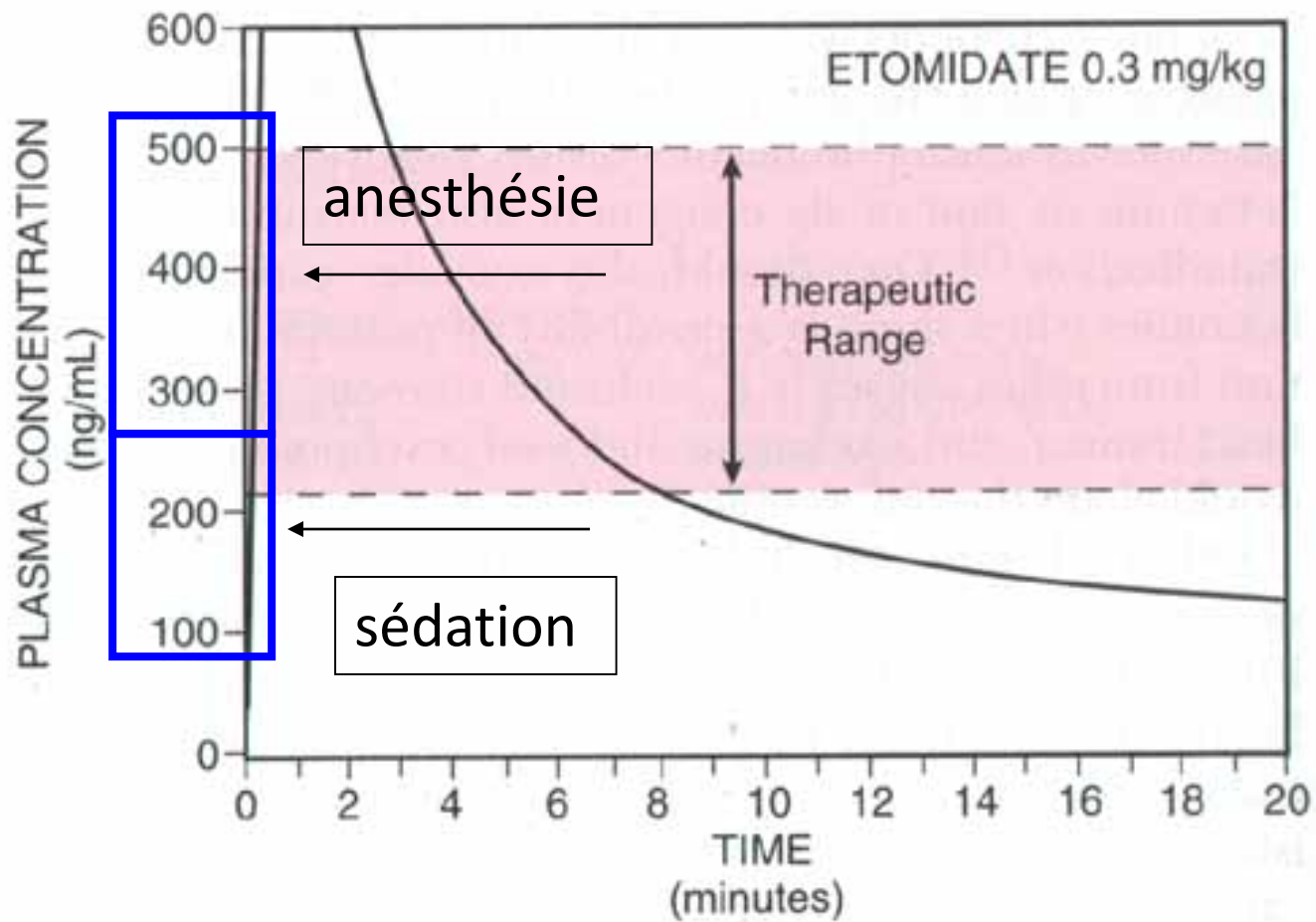
$V_{dss} = 3-4 \text{ l/kg}$

1- Cirrhose hépatique

- 2 x V_{dss}
- Cl idem
- 2 x $T_{1/2}$ (élimination)

2- Personne âgée

- V_{dss} plus petit
- Cl plus petite



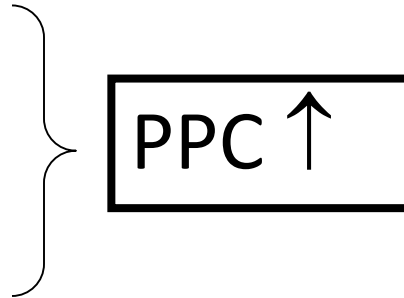
Propriétés pharmacocinétiques

Propriété	Valeur
pKa	
pH	4,25
Solution	2 mg/ml
Liaison protéine	Oui à 75%
T _{1/2} α	2-4 min
T _{1/2} β	4,5h
Clairance plasmatique	
Métabolisme	Hydrolysé par des estérases hépatiques Formation de métabolites inactifs
Élimination	

Suite

- Hypnose est probablement relié au système GABA

- ↓ ICP
- ↓ CBF
- ↓ CMRO₂
- ~ TAM



- Ventilatoire
 - Réponse au CO₂ beaucoup moins déprimée qu'avec les barbituriques
 - Bloque bcp moins la réponse sympathique à la laryngoscopie et à l'intubation
- Aucune libération d'histamine

Effet cardiovasculaire minime injection étomidate 0.3 mg/kg

- TAM
- Wedge
- PAP
- TVC
- IC
- RVS

Variation de moins de 10%

- FC \uparrow 10%

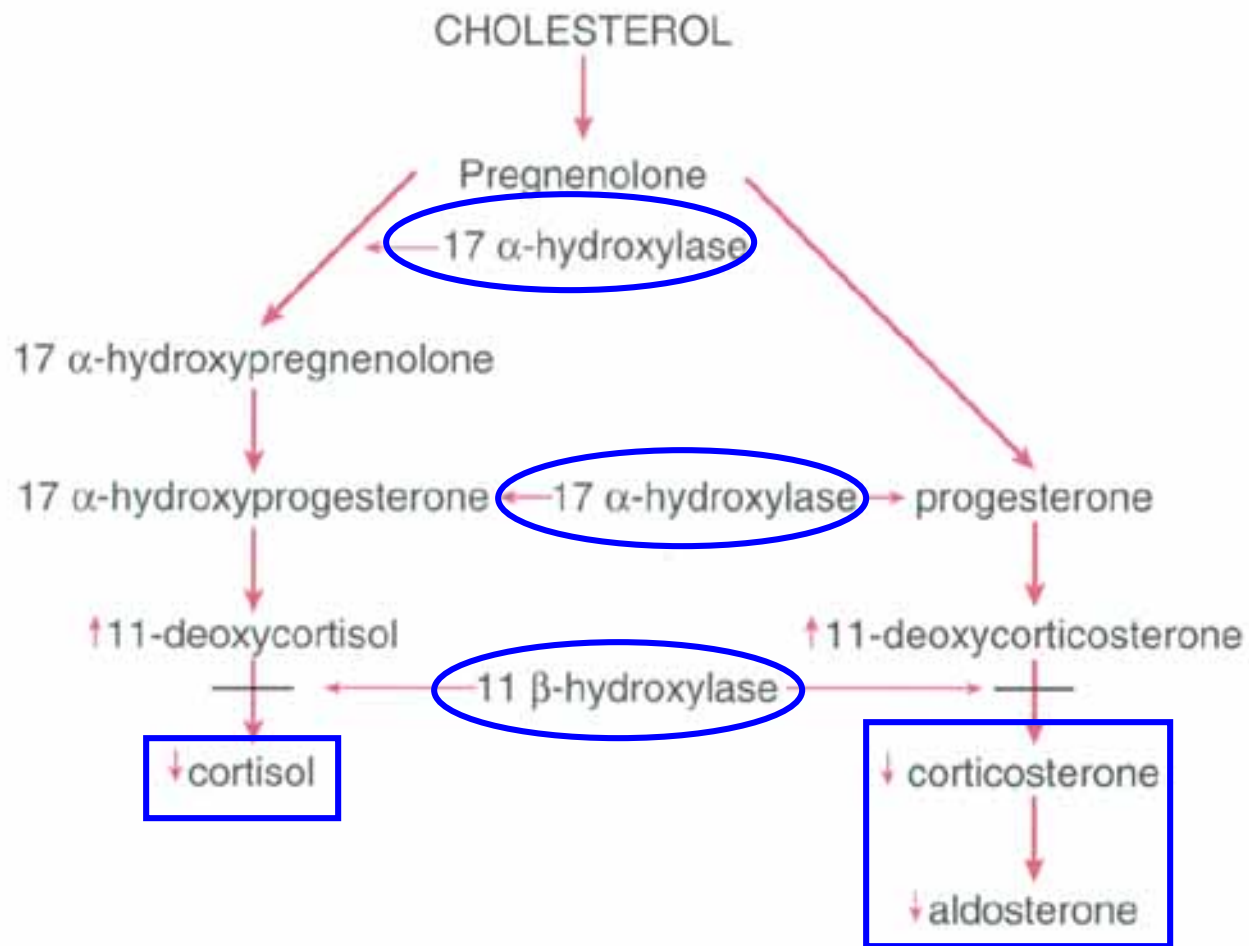
Axe Surrénalien

- 1983, on remarque une augmentation de la mortalité et morbidity au SI chez les patients sédationnés avec l'étomidate
- L'étomidate inhibe la synthèse surrénalienne
- Elle cause un blocage de façon réversible et dose-dépendante de l'enzyme 11-béta-hydroxylase et 17-alpha-hydroxylase entraînant une diminution de la production de
 - 1- cortisol
 - 2- corticostérone
 - 3- aldostérone

Axe Surrénalien

- Le mécanisme proposé serait la liaison via le groupement imidazole sur le **CYT-P450** entraînant l'inhibition de la synthèse d'acide ascorbique
- L'acide ascorbique est nécessaire à la production de stéroïdes chez l'humain
- L'administration de vitamine C semble restaurer les niveau de cortisol à la normale après l'utilisation d'étomidate.
 - Pré-op vs salle de réveil?
 - Cliniquement : surtout important avec perfusion d'étomidate





Effets Secondaires

- Douleur intense à l'injection 10 - 50%
 - Bcp moins avec la formulation à base de propylène glycol et l'injection préalable de xylocaïne
- Mouvement myoclonique Variable 10-70%
 - Désinhibition sous-corticale ... pas d'activité épileptique corticale
 - Atténué par l'administration de narcotique/benzo
- Hoquet
- Attention en cas de porphyrie
- No/Vo 30-40%
 - surtout combinée au fentanyl ... mais narcotique nécessaire afin de bloquer la stimulation sympathique secondaire à la laryngoscopie
 - Première plainte des patients
- Thrombophlébite
 - Plus fréquent avec la formulation à base de propylène glycol
 - Injection intra-artérielle n'entraîne aucune conséquence locale ou vasculaire

Question #4

Trouvez parmi ces choix, une contre-indication à l'utilisation de la kétamine.

- 1- Intoxication aux benzodiazépines
- 2- Hypertension pulmonaire sévère
- 3- Tamponnade sévère
- 4- Insuffisance rénale aiguë
- 5- En présence d'un choc hémorragique
- 6- En raison de la dépendance qu'entraîne la kétamine
(special K du matin), on ne devrait pas vraiment l'utiliser !

Question #4

Trouvez parmi ces choix, une contre-indication à l'utilisation de la kétamine.

- 1- Intoxication aux benzodiazépines
- 2- Hypertension pulmonaire sévère**
- 3- Tamponnade sévère
- 4- Insuffisance rénale aiguë
- 5- En présence d'un choc hémorragique
- 6- En raison de la dépendance qu'entraîne la kétamine
(special K du matin), on ne devrait pas vraiment l'utiliser !

Special

LIGHTLY TOASTED RICE CEREAL
CÉRÉALES DE RIZ GRILLÉ
COR 246 D

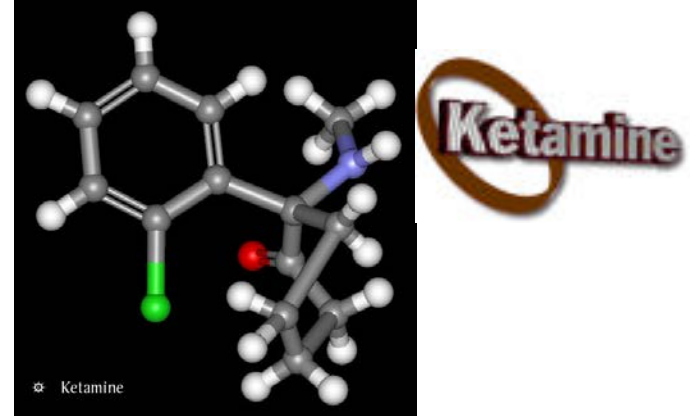
**Fat Free
Sans gras**

*As part of healthy eating,
this food may assist in achieving
and maintaining a healthy
body weight because it is
fat free.*

*Intégré à une alimentation
saine, cet aliment peut aider
à atteindre et à maintenir
un poids-santé
puisque'il est sans
matières grasses.*



Kétamine



- Aryl-cyclo-hexyl-amine dérivé de la phencyclidine
- Produit une anesthésie dissociative
 - EEG : dissociation entre le système limbique et le système thalamocortical
- Mélange racémique Dextro (R) > Levo (S)
 - Isomère S entraîne
 1. Analgésie plus intense (4x + puissante)
 2. Métabolisme plus rapide ... donc une émergence plus rapide
 3. Produit moins d'hallucinations

Mécanisme d'action

- Agit sur les récepteurs
 - NMDA
 - Opiïdes
 - Cholinergiques (récepteurs muscariniques)
 - Ioniques sodiques (anesthésique locale)
 - Ioniques calciques (vasodilatation cérébrale)

PAS D'INTERACTION AVEC LES RÉCEPTEURS GABA

Propriétés pharmacocinétiques

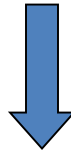
Propriété	Valeur
pKa (acide faible)	7.5
pH	
Solution	50 mg/ml
Liaison protéine	Négligeable 12% lié à l'albumine
T _{1/2} α	11-16 min
T _{1/2} β	2-3 h
Clairance plasmatique	
Métabolisme	Métabolisé en composé actif Déméthylation en norkétamine Hydroxylée glucuroconjugée
Élimination	

Pharmacocinétique

- Ressemble au thiopental
 - Début d'action rapide
 - Durée d'action relativement courte
 - Solubilité lipidique élevée
 - Liaison aux protéines plasmatiques peu significatif (redistribution tissulaire rapide)
 - $pK_a = 7.5$ à pH physiologique
 - Pic de [plasmatique]
 - IV = 1 min
 - IM = 5 min

Métabolisme

Clairance hépatique élevée (1 litre/min)
Grand Vd (3 L/Kg)



$T_{1/2}$ vie β d'élimination = 2-3 h

** Après une injection IV : < 4% de la ketamine peut être retrouvé inchangée dans l'urine

Implication clinique

1. Les effets bénéfiques de la kétamine au niveau du poumon
(voie aérienne de résistance)



BRONCHODILATATION
CHOIX IDÉAL CHEZ LES ASTHMATIQUES

2. Ne déprime PAS de façon significative la ventilation
3. Ajout d'un anti-sialogogue judicieux
4. Utilisation en pratique
 - Conditions environnementales difficiles
 - État de choc
 - Tamponnade

Implication clinique

4. Stabilité hémodynamique par activation du système nerveux sympathique

(attention à l'épuisement des stocks de cathécolamines ... choc dépassé)

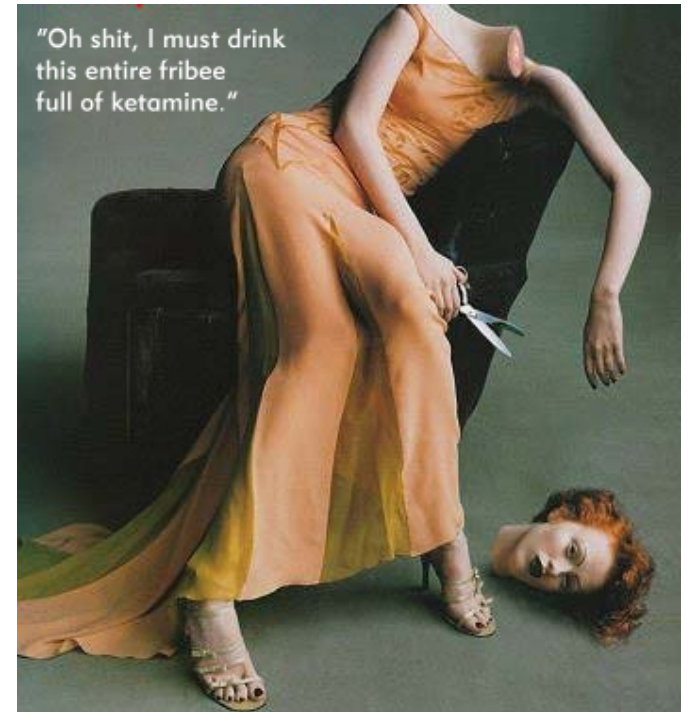
5. Ajout d'une BZD pré-administration afin de diminuer les effets dissociatif et hallucinogène

Effet physiologique

- \uparrow tonus Σ
- Effet inotrope négatif malgré
 - \uparrow TA
 - \uparrow Débit cardiaque
 - \uparrow Fréquence cardiaque
- Bronchodilatation

Effets secondaires

- Cauchemars
- Hallucinations
- Agitation importante au réveil
- Sécrétions +++



Contre-indication

- Ischémie myocardique
- Hypertension pulmonaire sévère
- Hypertension intra-crânienne
- Glaucome
- Plaie perforante de l'oeil

Table 13-1. PHARMACOKINETIC VALUES FOR THE CURRENTLY AVAILABLE INTRAVENOUS SEDATIVE-HYPNOTIC DRUGS

Drug Name	Distribution Half-life (min)	Protein Binding (%)	Distribution Volume at Steady State (L·kg ⁻¹)	Clearance (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Elimination Half-life (h)
Thiopental	2–4	85	2.5–0.0	3.4–0.0	11–0.0
Methohexital	5–6	85	2.2–0.0	11–0.0	4–0.0
Propofol	2–4	98	2–10	20–30	4–23
Midazolam	7–15	94	1.1–1.7	6.4–11	1.7–2.6
Diazepam	10–15	98	0.7–1.7	0.2–0.5	20–50
Lorazepam	3–10	98	0.8–1.3	0.8–1.8	11–22
Etomidate	2–4	75	2.5–4.5	18–25	2.9–5.3
Ketamine	11–16	12	2.5–3.5	12–17	2–4

Effects of Intravenous Anesthetics on Ligand-Gated Ion Channels

Receptor Type	Barbiturates	Propofol	Steroids	Etomidate	Ketamine
Glycine	+/-0	+	+/-0	+/-0	0
GABA _A	+++	+++	++/+++	+++	0
nACh	--	0	0	0	-
5-HT ₃	0	0	0	0	0
AMPA	-/0	0	0	0	0
Kainate	0/-	+/-0	0	0	0
NMDA	0	0	0	0	—

Disposition Parameters for Intravenous Hypnotic Agents Used for Induction of Anesthesia

Hypnotic Agent	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/2\beta}$ (min)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	Cl (mL/min/kg)	% AUC γ
Thiopental	2–7	42–59	5.1–11.5	2.2–3.5	0.72
Methohexital	6	2–58	1.62–3.9	8.2–12.0	0.66
Etomidate	1–3	12–29	2.9–5.5	11.6–25	0.64
Propofol	1–4	5–69	1.62–63.0	23.2–32.9	0.29
Ketamine	1–3	8–18	2.2–3.0	14.0–19.1	0.68

Comparison of Some Nonanesthetic Side Effects of the Intravenous Hypnotic Agents

Side Effects	Thiopental	Methohexital	Propofol	Etomidate	Ketamine
At induction:					
Change in blood pressure (%)	-8	-8	-17	-2	+28
Change in heart rate (%)	+14	+15	+7	+8	+33
Induction pain (%)	0	30-50	10-30	40-60	0
Induction movement (%)	0	5	5-10	30	Very little
Induction hiccups (%)	0	30	5	20	Very little
Induction apnea (%)	6	20	40	20	Rare
Recovery restlessness (%)	10	5	5	35	Common
Recovery nausea (%)	7-10	7-10	5	20	Common
Recovery vomiting (%)	7-10	5	5	20	Common

Incidence of Adverse Hypersensitivity Reactions to Intravenous Hypnotic Agents

Hypnotic Agent	Incidence
Thiopental	1/14,000–1/20,000
Methohexital	1/1600–1/7000
Propofol (as Cremophor formulation; BASF, Mount Olive, Nj.)	1 in 1131
Etomidate	10+ cases (estimate 1/50,000–1/450,000)
Propofol as emulsion	(estimate 1/80,000–1/100,000)

For comparison:

Althesin (in Cremophor)	1/400–1/11,000
Propanidid (in Micellophor)	1/500–1/17,000
Neuromuscular blocking drugs	1/5000
Penicillin	1/2500–1/10,000
Dextrans	1/3000
Gelatins	1/900
Hydroxyethyl starch	1/1200

BENZODIAZÉPINES

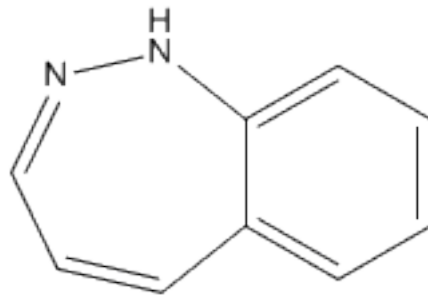
Benzodiazépines

(découverte par hasard)

Molécule	Année
Chlordiazépoxyde	1957
Diazépam	1959
Oxazépam	1961
Lorazépam	1971
Midazolam	1976
Flumazénil	1981

Structure

- Anneau à 7 cotés
- Fusionné à un noyau aromatique
- Groupes qui peuvent être substitués sans perte d'activité
- Une molécule qui n'a pas la structure chimique d'une BZD peut en avoir les propriétés

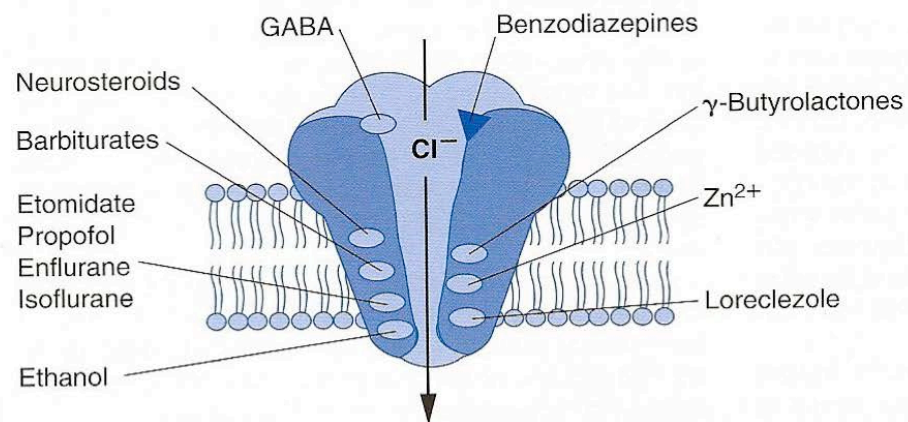
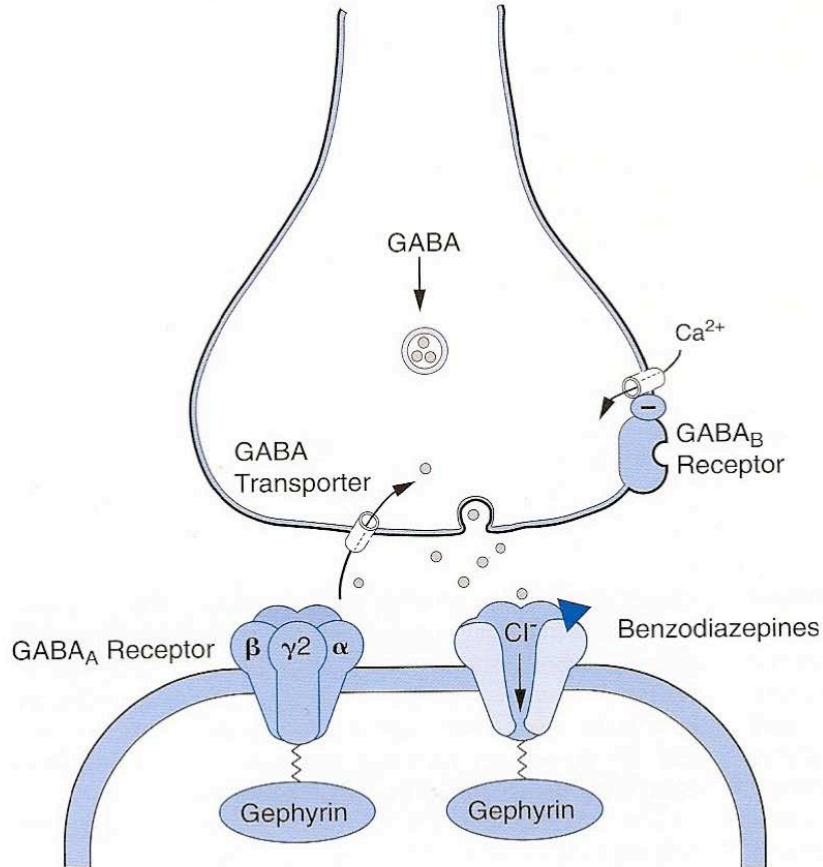


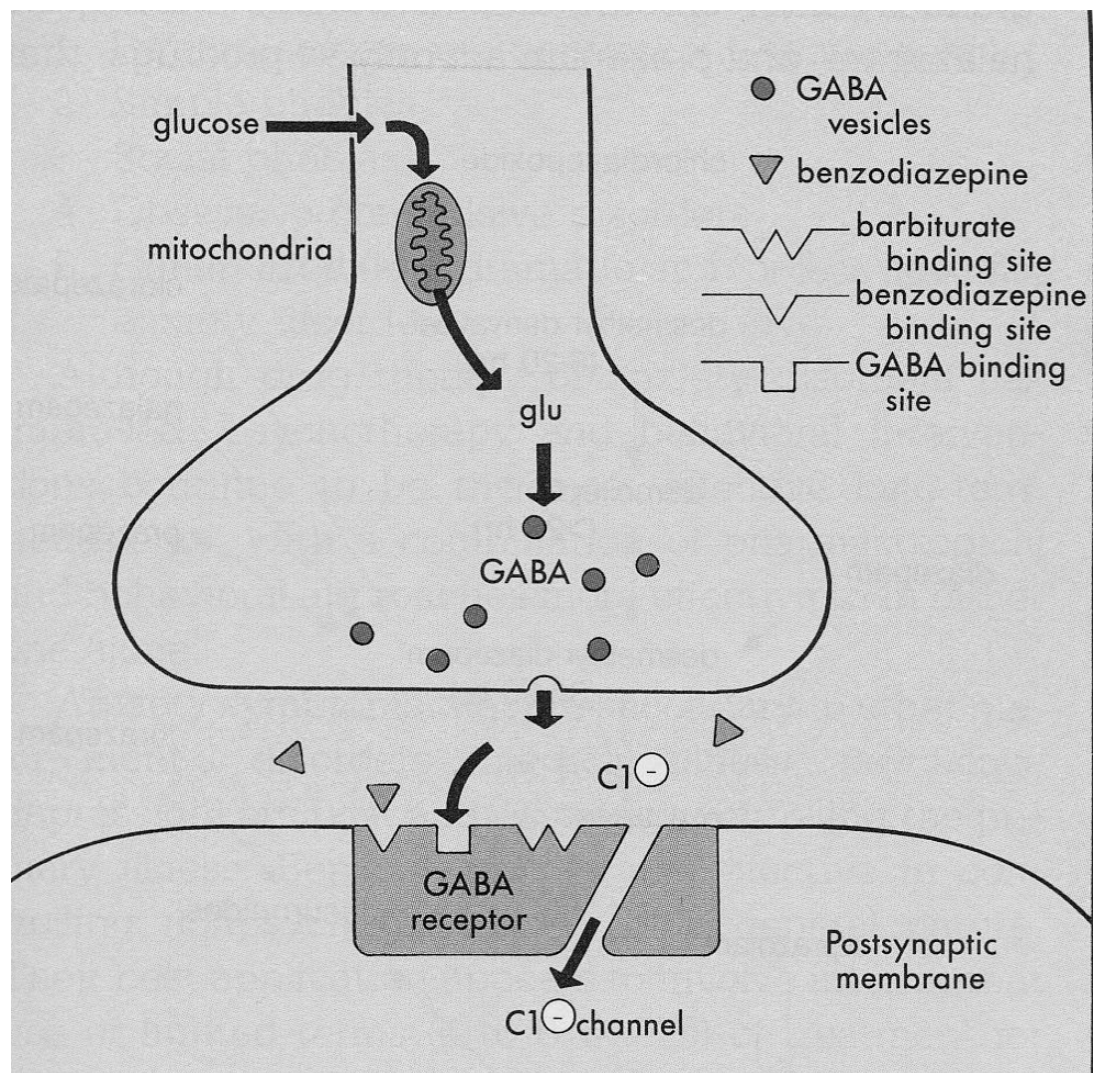
benzodiazépine

Benzodiazépines

- *Mécanisme d'action*

- Ouverture du canal Cl^- par le GABA
- Agissent en augmentant la fréquence d'ouverture du canal
- Elles semblent avoir des propriétés pharmacologiques communes





Pharmacocinétique

- Métabolisme

Sensible : P.A. / Rx
CYTP450/cirrhose hépatique

- Réactions de phase I : (oxydation)

- Déalkylation du cycle diazépine, hydroxylation, réduction du NO₂
- Les métabolites de ces réactions restent la plupart du temps actifs. Mais leur distribution tissulaire et leur cinétique d'excrétion sont changées

- Réactions de phase II : (conjugaison)

- Glucuronoconjugaison,
- augmentation de l'hydrosolubilité et perte d'activité

Pharmacologie clinique

- 5 propriétés
 - Amnésiantes
 - Anxiolytiques
 - Sédatives et hypnotiques
 - Myorelaxants
 - Anticonvulsivantes

Classification des BZD

INDICATION	BZD
anxiolytiques	Diazépam Oxazépam Alprazolam Lorazépam
hypnotiques	Témazépam Triazolam
Anti-épileptiques	Clonazépam
anesthésiques	Midazolam Diazépam

Pharmacologie

TABLE 5-1. Comparative pharmacology of benzodiazepines

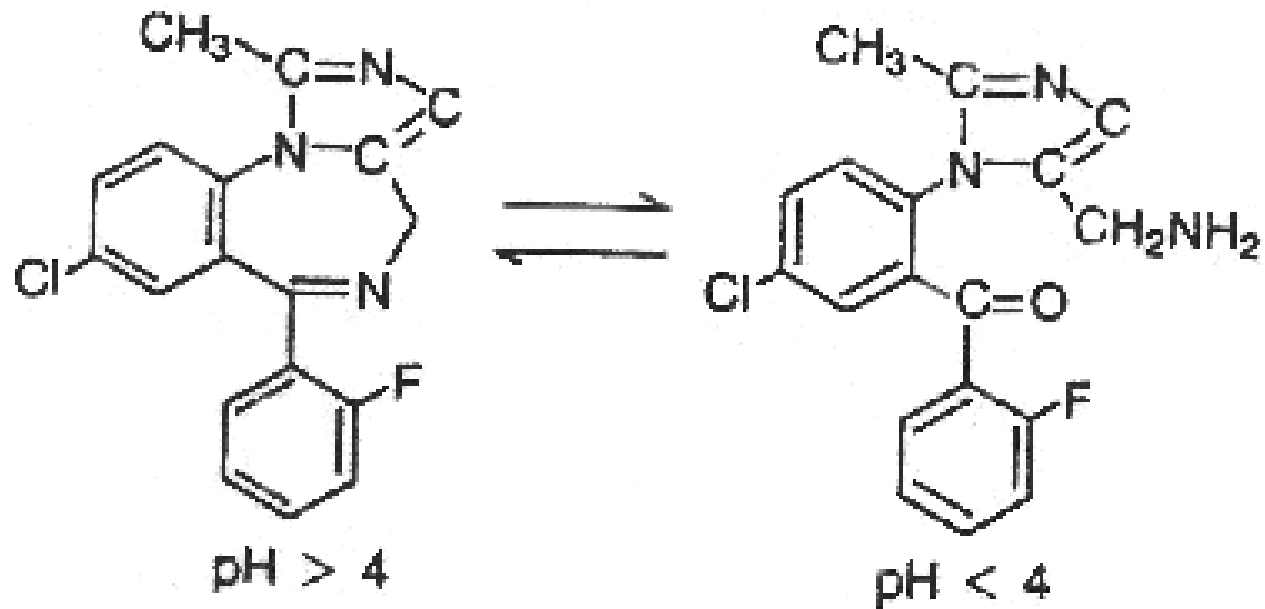
	Equivalent dose (mg)	Volume distribution (liters/kg)	Protein binding (%)	Clearance (ml/kg/min)	Elimination half- time (hrs)
Midazolam	0.15–0.3	1.0–1.5	96–98	6–8	1–4
Diazepam	0.3–0.5	1.0–1.5	96–98	0.2–0.5	21–37
Lorazepam	0.05	0.8–1.3	96–98	0.7–1.0	10–20

Benzodiazépines

Caractéristique physico-chimique

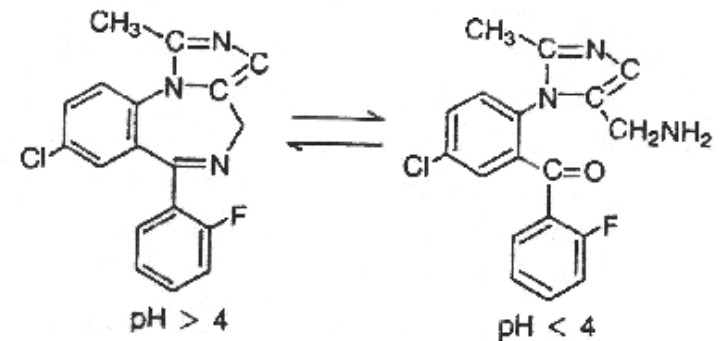


Midazolam



Midazolam

- Imidazo-benzodiazépine
- Métabolite hydroxylé actif (CYP 3A4 et \pm 3A5)
 - 1-OH midazolam
 - 4-OH midazolam (actif)
- Dose IV = 0,02 à 0,1 mg/kg
- Chute de TA et DC si patient instable



Midazolam

- L'anneau est responsable de sa stabilité en milieu aqueux et de son métabolisme rapide
- Absorption rapide p.os
- Premier passage hépatique important 50 % de la dose per-os atteint la circulation systémique
- La courte durée d'action est secondaire à sa haute solubilité lipidique

Midazolam

- FOIE

- Le débit sanguin hépatique affecte peu sa clairance

- si vous



- präsentation.

revenez au début de la

- REIN

- T_{1/2} vie d'élimination, V_d et la clairance peu affecté par l'IR

Midazolam et concentrations plasmatiques

Effet	Concentration
Sédation	40 ng/ml
Somnolence	50-75 ng/ml
Perte de conscience	300-400 ng/ml Si ajout d'un morphinique 50-250 ng/ml

Midazolam chez l'enfant

Dosage

- 0,1 mg/kg par voie IV
- 0,3 à 0,4 mg/kg par voie IR
- 0,25 à 0,5 mg/kg par voie IM

Effets cliniques

- **Cardio-vasculaire**

- ↓ légère des TAM par diminution des RVP
 - Midazolam > Diazépam
- FC et DC idem

- **Respiratoire**

- Dépression respiratoire est fonction de la dose et des narcotiques
- ↓ de la réponse ventilatoire au CO₂

- **SNC**

- ↓ CMRO₂ et flot sanguin cérébral
- ↑ seuil épileptogène

Effets secondaires

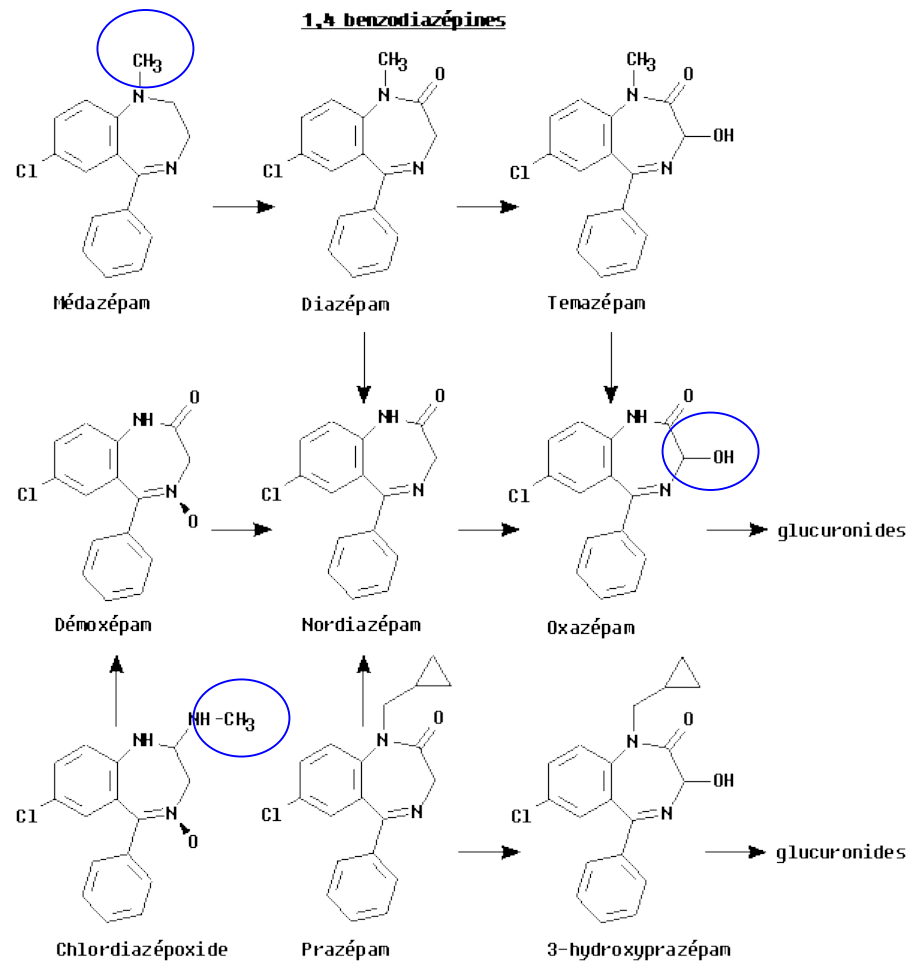
- Somnolence
- Amnésie
- Incoordination
- Tolérance et dépendance
- Attention aux mélanges avec autres médicaments !!

Réaction paradoxale

- Comportement inverse à celui attendu (Décrit en 1961)
 - Comportement agressif
 - Agitation
 - Anxiété
 - Agressivité
- 10 % avec midazolam et serait plus fréquente chez les sujets âgés
- Tx = Flumazénil 0,2 à 0,3 mg
- Cherché un diagnostic différentiel ... hypoxie, IM, Intox, dlr, hypoperfusion cérébrale ...

Métabolisme des BZD

Glucuroconoconjugaison et oxidation



Dissection of the Benzodiazepine Pharmacology

	α_1	α_2	α_3
Sedation	+	–	–
Anterograde amnesia	+	ND	ND
Anticonvulsion	+	–	–
Anxiolysis	–	+	–
Myorelaxation	–	+	(+)

The functional roles of γ -aminobutyric acid type A receptor subtypes mediating particular actions of diazepam are indicated. The analysis is based on the pharmacology of mice that carry a histidine to arginine point mutation in the respective α -subunit [α_1 (H101R), α_2 (H101R), or α_3 (H126R)]. (–) Indicates that the response is not mediated by the respective receptor in wild-type mice. This is based on the finding that the response is indistinguishable from wild-type in the respective point-mutated mice. (+) Indicates that the response is mediated by the respective receptor in wild-type mice. This is based on the finding that the response is missing in the respective point-mutated mouse line. See text for details on the behavioral tests used.

ND, not determined.

FLUMAZÉNIL

- Antagoniste spécifique et exclusif des BZD
- Agoniste ... minime
- Prévient et renverse de façon dose dépendante tous les agonistes BZD
- Antagonise la réponse ventilatoire des BZD lors d'une combinaison avec narco.
- Ne semble pas changer le flot sanguin cérébral ou la $CMRO_2$ après administration de midazolam. Par contre, des hausse de la PIC ont été rapporté.
- Soluble dans l'eau et possède une solubilité lipidique modérée à pH physiologique
- Rapidement métabolisé au foie et ses métabolites excrétés dans l'urine sous forme glucuronoconjugué.

Flumazénil

- Dose initiale recommandée = 0.2 mg IV
(8 à 15 µcg/kg ... ad 3 – 5 mg)
- Effet en 2 minutes
- Durée de l'effet = 30 à 60 minutes
 - Pensez à une perfusion prn ... 0.1 à 0.4 mg/hr

Effets secondaires

- **PAS** d'anxiété aiguë/HTA/tachycardie ou ↑
réponse neuroendocrine au stress en post-op.
... attention en chronique par contre ... convulsion
- Resédation
- **PAS** d'impact sur la fonction systolique du VG et les coronaires d'un patient MCAS
- AVANTAGE par effet minime agoniste ...???

RÉSUMÉ

	PA	FC	Q _c	Retour veineux	Tonus artériel	Contractilité myocardique
Thiopental	↓	↗	↘	↘	↘	↘
Propofol	↓	→	→ ↘	↘	↘	→ ↘
Etomidate	→	→	→	→	→	→ ↘
Kétamine	↗	↗	↗	↗	↗	→ ↘
Protoxyde d'azote	→	→	→	→	→	→ ↘
Halothane	↓	→ ↘	↘	→ ↘	→	↘
Isoflurane	↓	↗	→	→ ↘	↘	↘
Desflurane	↓	↗	→	→ ↘	↘	↘
Sévoflurane	↓	↗ →	→	→ ↘	↘	↘

PA : pression artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; Q_c : débit cardiaque. ↘ : diminution habituelle du paramètre ; ↗ : diminution inconstante du paramètre

	Apnée * (IVD)	Fréquence respiratoire	Volume courant	P _a CO ₂	Réponse ventilatoire au CO ₂	Levée broncho- constriction n	Irritation voies aériennes
Thiopental	40%	↘	↘	↗	↘	0	—
Propofol	50%	↗	↘	↗	↘	0	—
Etomidate	20%	↗	↘	↗	↘	0	—
Kétamine	5%	→	→ ↘	→	↘	+	—
Protoxyde d'azote	—	↗	↘	→	↘	0	0
Halothane	—	↗	↘	↗	↘	+	0
Isoflurane	—	↗	↘	↗	↘	+	+
Desflurane	—	↗	↘	↗	↘	+	+
Sévoflurane	—	↗	↘	↗	↘	+	0

* variations selon dose et vitesse d'injection

	Douleur injection *	Séquelle veineuse	Mouvements involontaires	<i>REVEIL</i>	
				agitation	Nausées – vomissements *
Thiopental	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%	10%
Propofol	10 - 40%	10%	10 - 20%	< 5%	< 5%
Etomidate	20 - 50%**	10 - 20%**	20 - 50%	< 5%	20%
Kétamine	< 1%	—	25%	5 - 30%	10 - 15%

* en l'absence de médicament associé

** serait moindre avec la forme diluée dans une émulsion lipidique (Etomidate Lipuro[®])

MERCI !!!

- Guyton
- Miller
- Barash
- Stoelting
- Evers
- Dr Beaulieu