

Mécanismes de l'anesthésie générale

Pierre Beaulieu M.D., Ph.D.

Département de pharmacologie et d'anesthésiologie

Faculté de Médecine



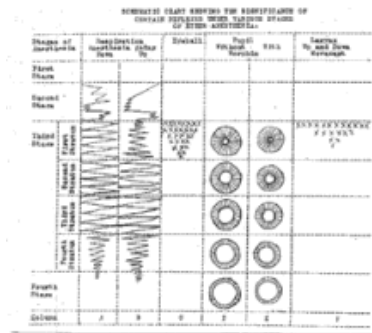
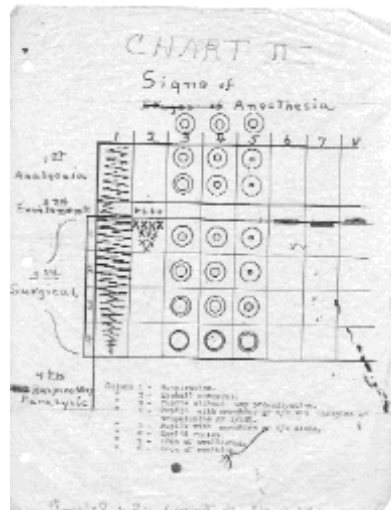
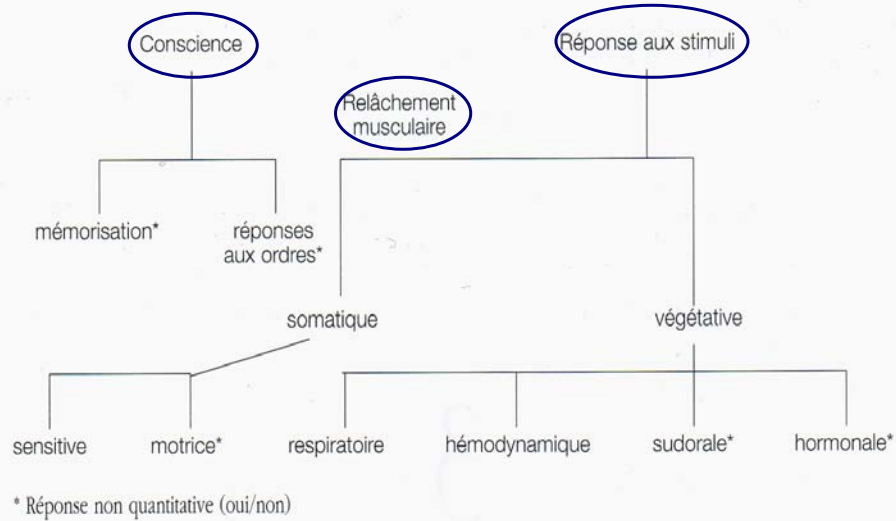
25 octobre 2006

PLAN

■ THÉORIES DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

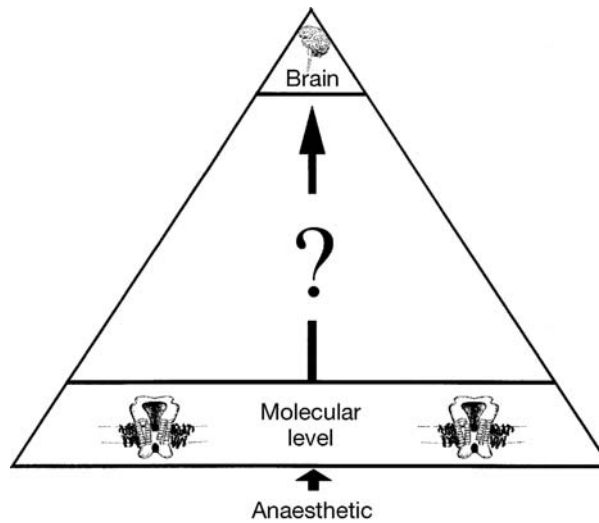
- Théorie lipidique
- Théorie du volume critique
- Théorie de la fluidité membranaire
- **Action sur la transmission synaptique**
 - cibles post-synaptiques
 - cibles pré-synaptiques

Composantes de l'anesthésie générale

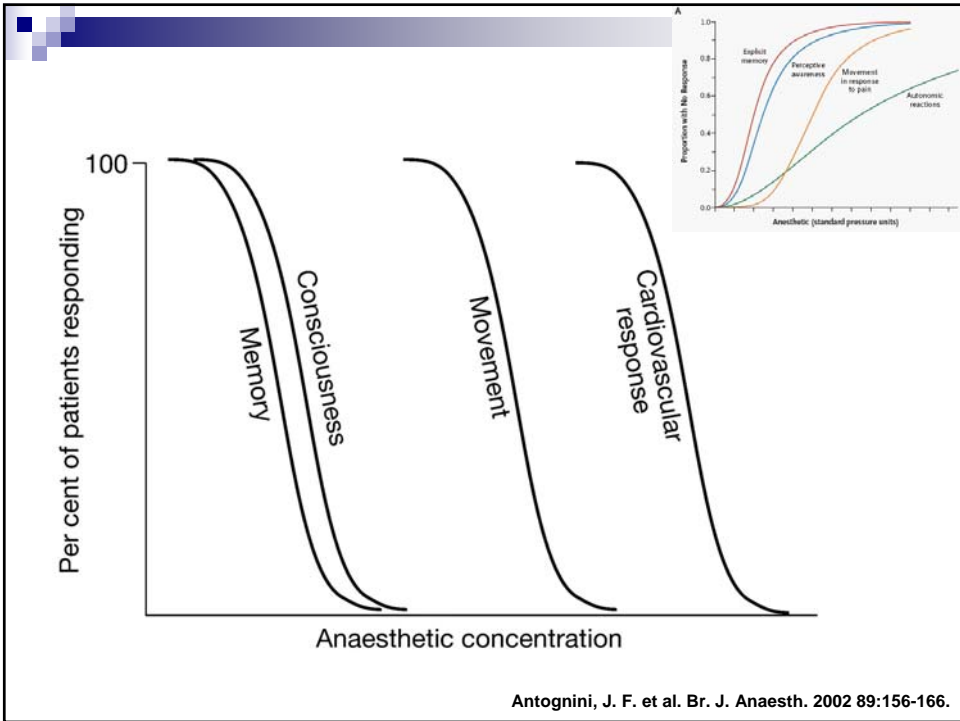
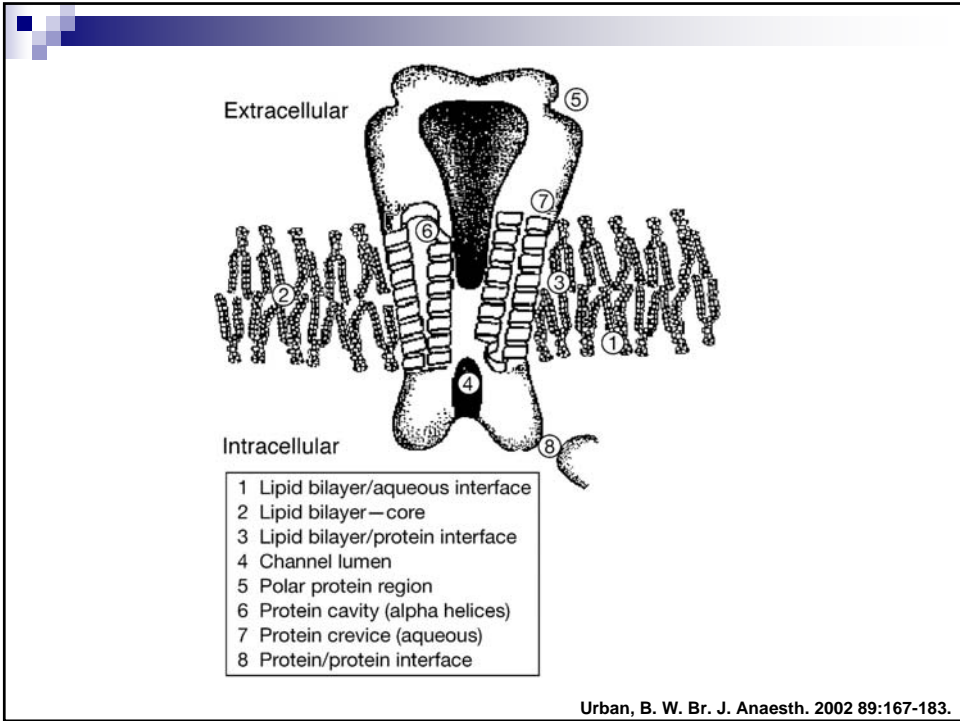


Stage	Muscle tone	Breathing	Eye movement
1 Analgesia	Normal		Slight
2 Excitement	Normal to markedly increased		Moderate
Surgical anaesthesia ↓	Slightly relaxed		Slight
	Moderately relaxed		None
	Markedly relaxed		None
	Markedly relaxed		None
4 Respiratory paralysis	Flaccid		None

How do molecular anaesthetic actions modify brain functions? The networks that are responsible for translating molecular effects into clinically observable effects are still unknown



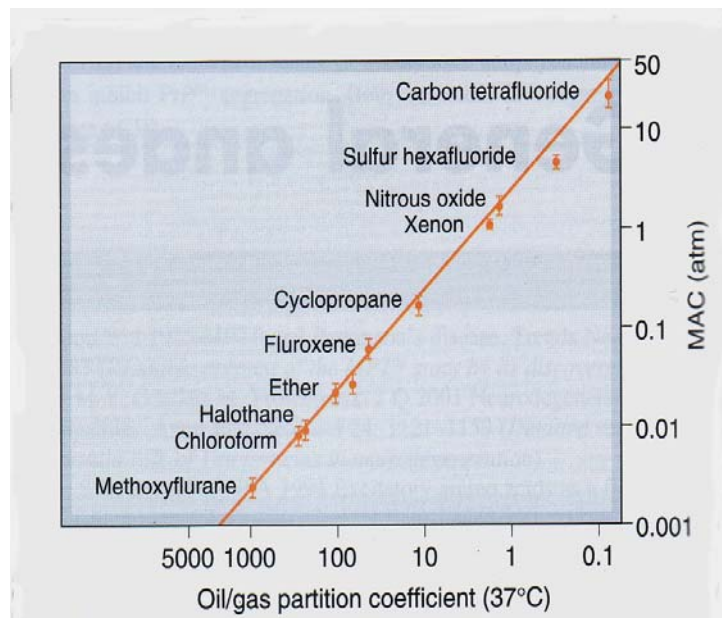
Urban, B. W. Br. J. Anaesth. 2002 89:167-183.



MÉCANISMES (THÉORIES) DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

- Théorie lipidique (loi de Meyer et Overton)
 - la puissance d'un anesthésique augmente avec sa lipophilie

Théorie lipidique



THÉORIES DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

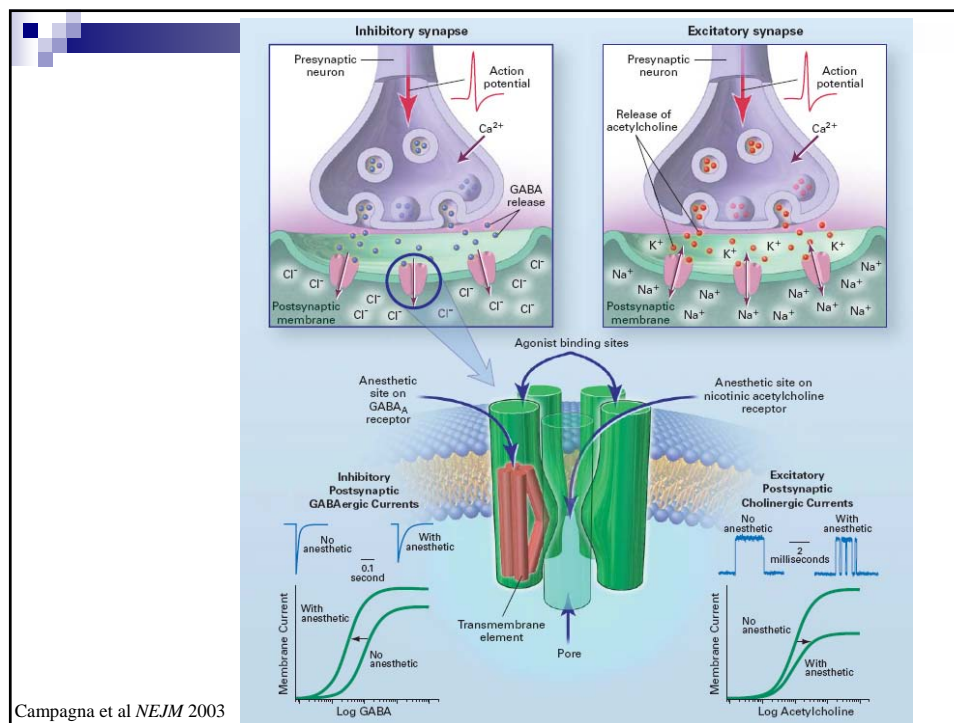
- Théorie du volume critique (expansion ou contraction)
- Théorie de la fluidité membranaire
- **Action sur la transmission synaptique (++)**
 - cibles post-synaptiques
 - cibles pré-synaptiques

THÉORIES DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

- Aucun site unique privilégié n'a été mis en évidence au niveau du cerveau dans le mode d'action des anesthésiques généraux
- Cible protéique semble la plus probable (et non lipidique)
- Cible extra-neuronale ? (astrocytes)

THÉORIES DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

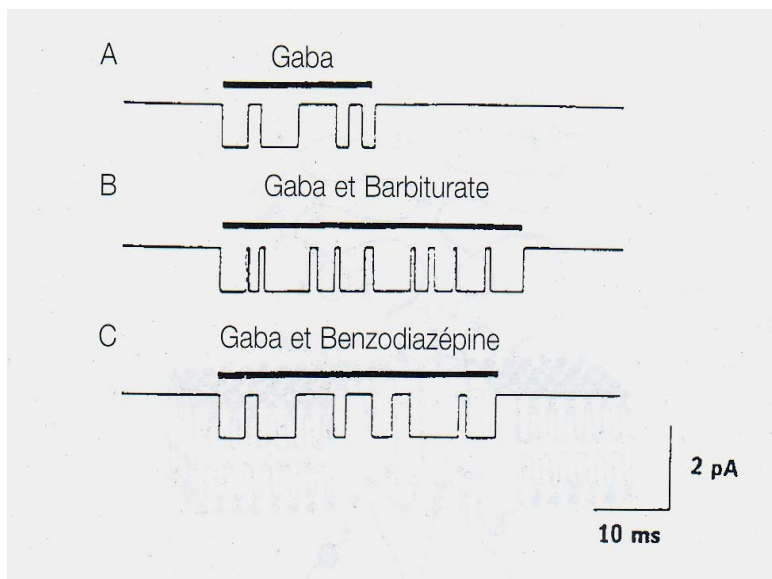
- La transmission synaptique est affectée par les agents anesthésiques
 - récepteurs **GABA_A**, nicotinique, glutamate sont les cibles post-synaptiques les plus probables
 - canaux calciques et sodiques impliqués dans l'action pré-synaptique (inhibition de la sécrétion des neurotransmetteurs)



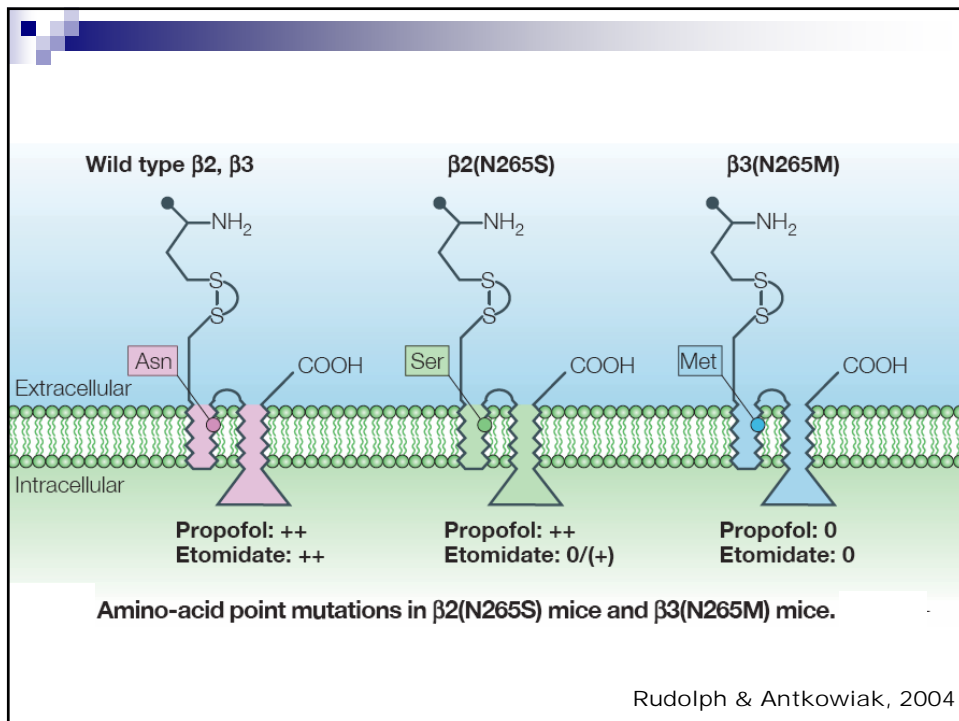
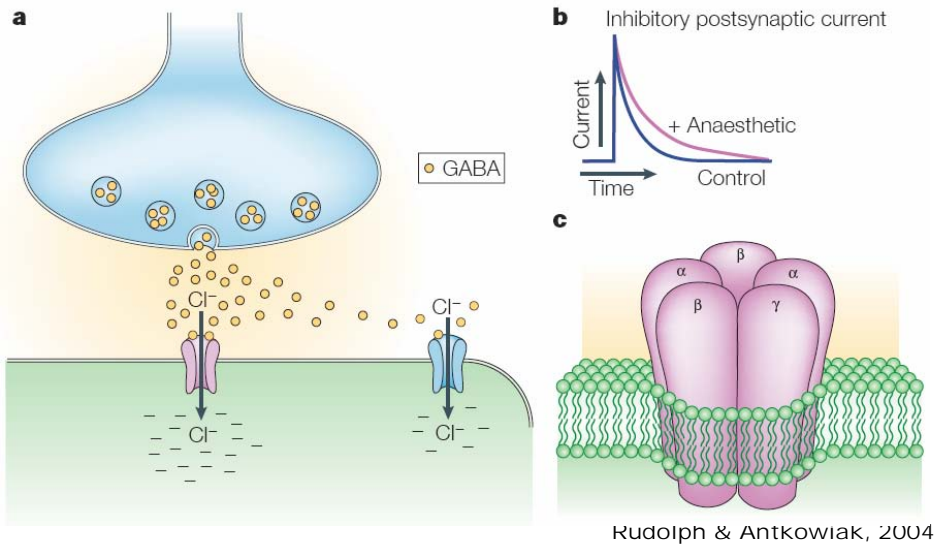
RÉCEPTEUR GABA_A

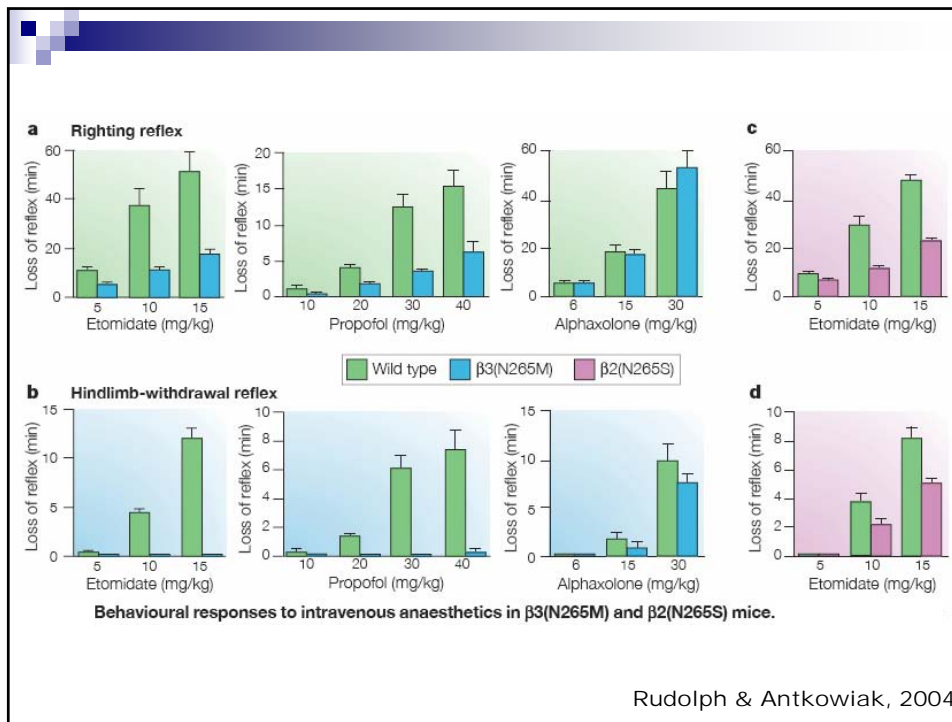
- Cible très probable d'action des agents anesthésiques
- Localisation post-synaptique
- Anesthésiques potentialisent l'effet du GABA sur le récepteur (sauf la kétamine)
 - Propofol potentialise de manière importante l'action de la glycine sur son récepteur

Effets des agents intraveineux sur l'activité du canal chlore du récepteur GABA_A



Récepteurs GABA_A synaptiques et extra-synaptiques





RÉCEPTEURS DU GLUTAMATE ET NICOTINIQUE

- Le blocage de la 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

Table 2. Roles of Some Anesthetic-Sensitive Ion Channels in Cellular Excitability, Behavior, Physiological Processes, and Pharmacology.

Ion Channel	Cellular Roles	Behavioral, Physiological, and Pharmacologic Roles
Ligand-gated		
γ -Aminobutyric acid type A receptors	Increased chloride permeability; membrane hyperpolarization; inhibition of excitability	Enhanced activity associated with anxiety, sedation, amnesia, myorelaxation, anticonvulsant action
Glycine receptors	Increased chloride permeability; membrane hyperpolarization; inhibition of excitability	Spinal reflexes and startle responses; major inhibitory receptor in spinal cord
Neuronal nicotinic acetylcholine receptors	High permeability to monovalent cations and calcium; release of neurotransmitters	Association with memory, nociception, mutations linked with seizure disorders; autonomic functions
Muscle nicotinic acetylcholine receptors	Neuromuscular transmission	Skeletal-muscle contraction
Serotonin type 3 receptors	Enhance excitability by inhibiting resting potassium-leak currents	Arousal; possible role in emesis
Glutamate receptors* N-methyl-D-aspartate	Fast excitatory neurotransmission Cation conductance for calcium and magnesium	Perception; learning and memory; nociception
α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid and kainate	Cation conductance for calcium and magnesium	Perception and memory

Campagna et al *NEJM* 2003

CIBLES PRÉ-SYNAPTIQUES

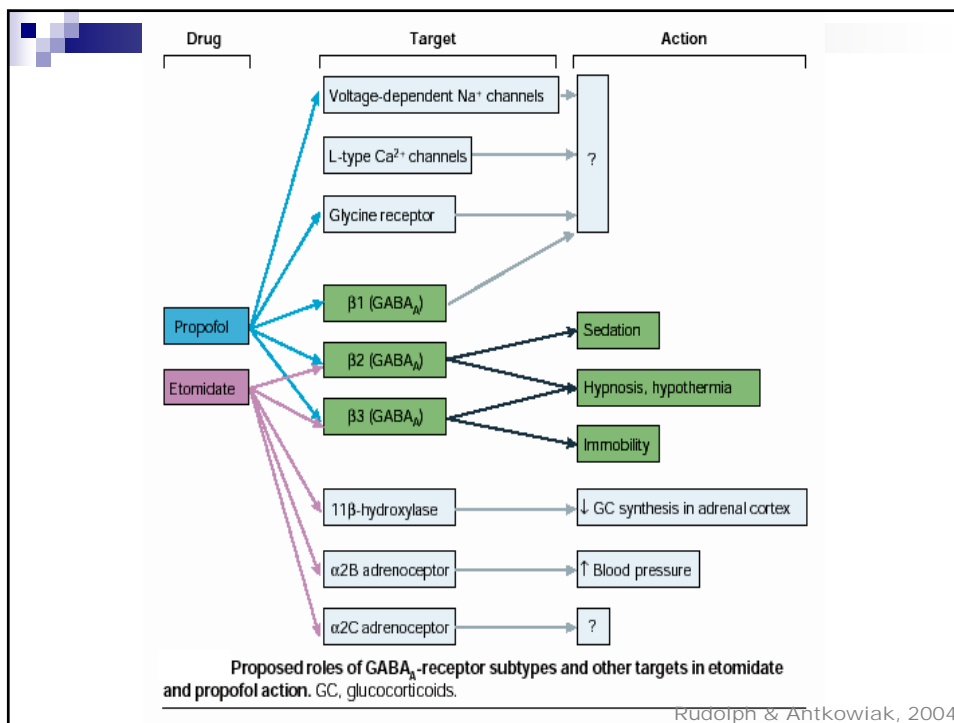
- Cibles bien identifiées dans l'action des agents anesthésiques
- Cibles impliquées
 - récepteurs α_2 -adrénergiques
 - canaux ioniques voltage-dépendants
 - sodiques
 - calciques
 - potassiques

Effects of general anaesthetics on ligand-gated ion channels

	GABA _A receptor	Glycine receptor	nACh (muscle) receptor	nACh (neuro) receptor	5-HT ₃ receptor	AMPA receptor	Kainate receptor	NMDA receptor
Etomidate	●	○	○	○	○			
Propofol	●	●	○	○	○	○	○	○
Barbiturates	●	○	○	○	○	○	○	○
Ketamine	○	○	○	○	●	○	○	○
Isoflurane	●	●	○	○	●	○	●	○
Sevoflurane	●	●	○	○				
Nitrous oxide	○	○	○	○	○	○	○	○

Vert = stimulation
Maive = inhibition

Rudolph & Antkowiak, 2004

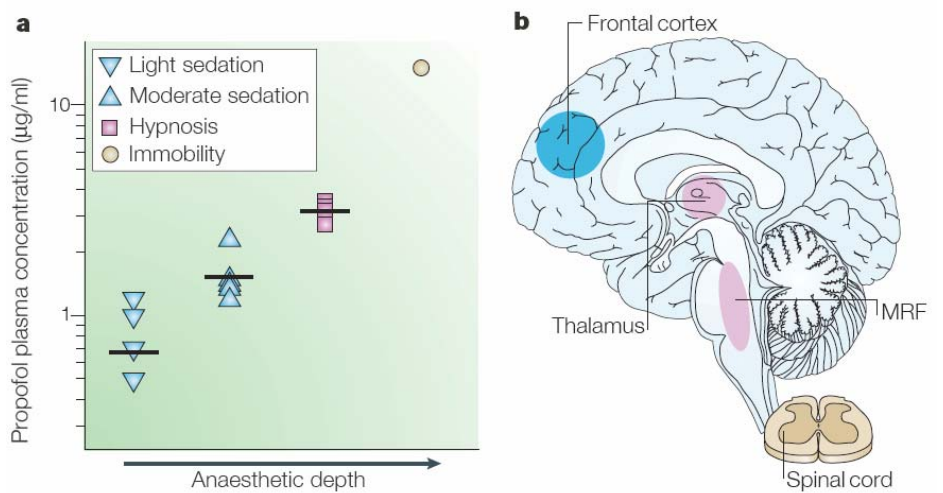


THÉORIES DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE: RECHERCHE ACTUELLE

■ MODE D'ACTION DU PROPOFOL

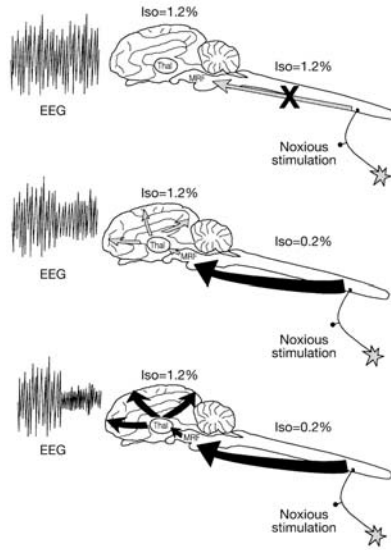
(Patel et al., *Br J Pharmacol* 2003)

- le propofol inhiberait une enzyme (la « fatty acid amidohydrolase » ou FAAH) qui participe au métabolisme des cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes) comme l'anandamide
- ainsi la concentration d'anandamide serait augmentée au niveau du cerveau et provoquerait le sommeil

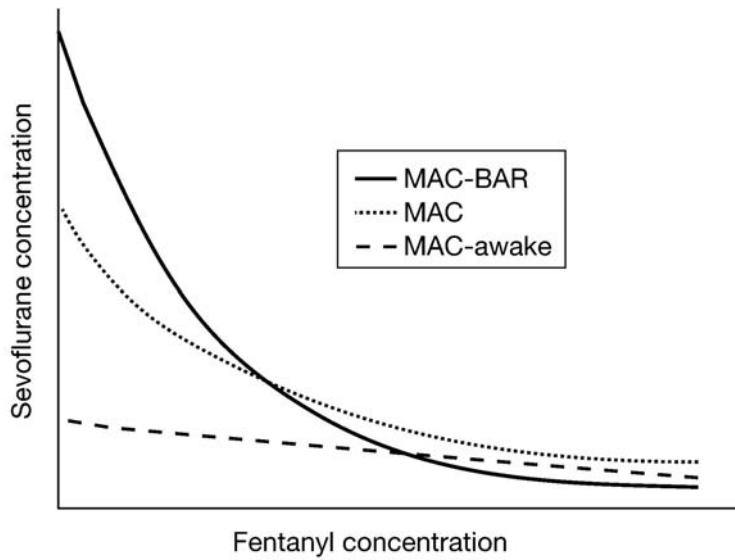


Rudolph & Antkowiak, 2004

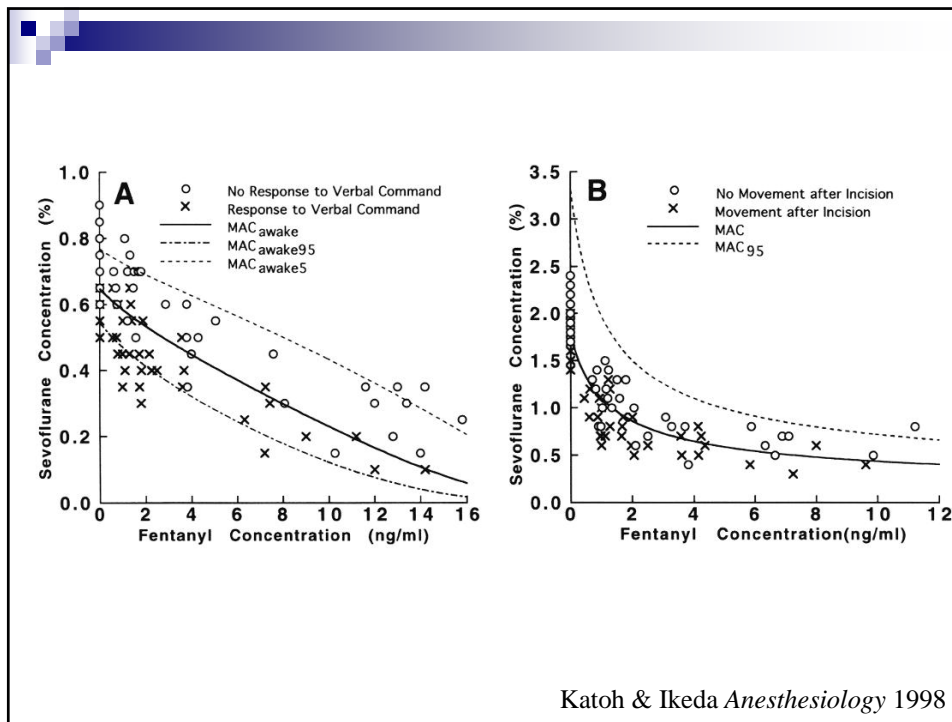
Differential anaesthetic delivery aids elucidation of how anaesthetic action in the spinal cord affects brain arousal



Antognini, J. F. et al. Br. J. Anaesth. 2002 89:156-166.



Antognini, J. F. et al. Br. J. Anaesth. 2002 89:156-166.



LES POINTS FONDAMENTAUX

- L'anesthésie générale comprend plusieurs composantes distinctes
- Les anesthésiques provoquent la perte de conscience en agissant sur des cibles moléculaires restreintes
- Les anesthésiques ont des effets amnésiants
- Les anesthésiques bloquent la réaction motrice à un stimulus nociceptif
- Il existe des similitudes entre sommeil physiologique et état anesthésique
- Les anesthésiques ont des effets neuroprotecteurs expérimentaux
- Les anesthésiques ont des effets à long terme sur le SNC

J. Mantz 2005

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Anesthésie « balancée »
- Maîtrise des effets secondaires
- Mémorisation per-opératoire
- Interactions avec le sommeil en post-opératoire
- Neuroprotection pharmacologique ?
- Dysfonction cognitive postopératoire ?

J. Mantz 2005

RÉFÉRENCES

- Arhem P, Klement G, Nilsson J. Mechanisms of anesthesia: towards integrating network, cellular and molecular level modeling. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 540-7.
- Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *BJA* 2002; 89: 156-66.
- Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *NEJM* 2003; 348: 2110-24.
- Dalens B. et coll. Chapitre 1. Modes d'action des anesthésiques généraux et théories de l'anesthésie générale
- Kress HG & Weigl L. The molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Recent Advances in Anaesthesia and Analgesia* 1998; 20: 1-20.
- Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nature Reviews Neuroscience* 2004; 5: 709-720.