Agents anesthésiques intraveineux

Pierre Beaulieu MD, PhD
Département d'anesthésiologie
et de pharmacologie
Faculté de Médecine
Université de Montréal

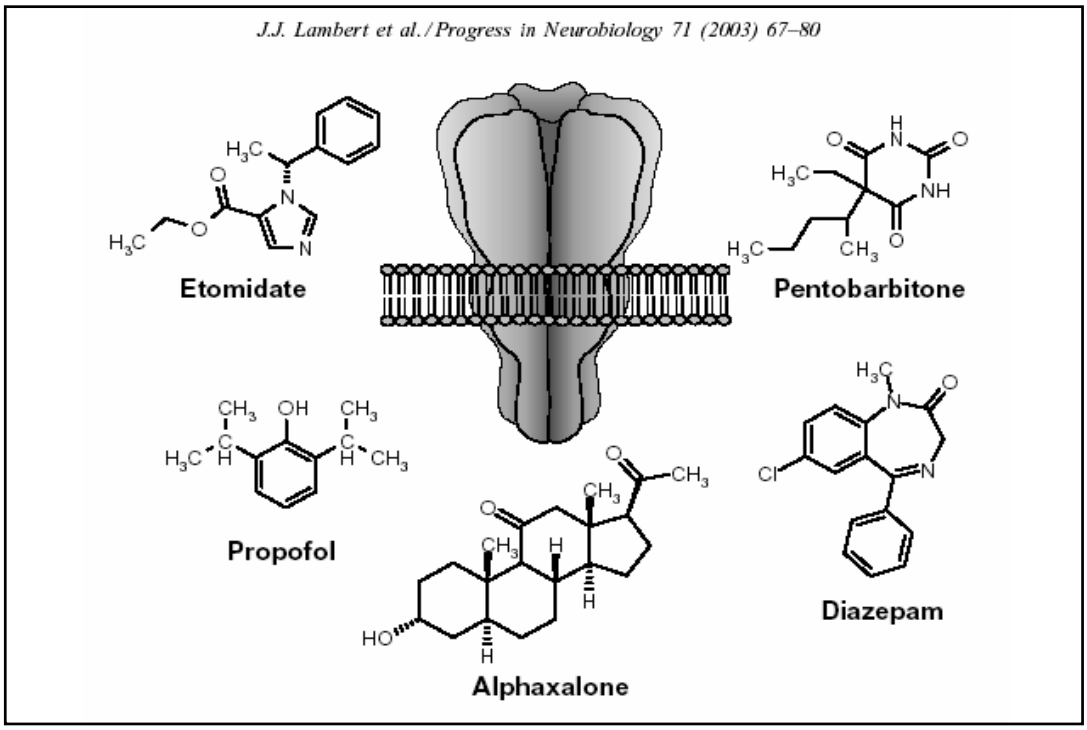
22 novembre 2006

PLAN

- **ANESTHÉSIQUES GÉNÉRAUX I.V.**
  - Barbituriques (thiopental)
  - Propofol (AIVOC)
  - étomidate
  - kétamine
  - benzodiazépines

OBJECTIFS

- Connaître les différentes familles d'anesthésiques généraux utilisées en pratique clinique
- Connaître en détail la pharmacologie spécifique à chaque agent
- AIVOC: définir les principes



Perspective historique

- **1665** Induction i.v. chez le chien
  Sir Christopher Wren (England)
- **1845** Trocart et canule
  Francis Rynd (Ireland)
- **1855** Seringue hypodermique
  Alexander Wood (Scotland)
- **1872** Chloral hydrate i.v.
  Pierre-Cyprien Oré (France)

Perspective historique

- **1930s** Barbituriques i.v.
- **1960s** Modèles pharmacocinétiques et équations pour perfusion i.v.
- **1980s** Perfusion i.v. contrôlée par ordinateur
- **1986** Propofol introduit

AGENTS ANESTHÉSIQUES INTRAVEINEUX

- Définition
- Histoire
- Différentes familles
  - Barbituriques → thiopental
  - Dérivé phénolique → propofol
  - Composé imidazole → étomidate
  - Dérivés de la phencyclidine → kétamine
  - Benzodiazépines → midazolam
  - *Stéroïdes* → *alphaloxone*

AGENTS ANESTHÉSIQUES INTRAVEINEUX PHARMACOCINÉTIQUE

- miscibles dans le plasma
- partiellement non-ionisés et liposolubles pour traverser la barrière hémato-encéphalique
- anesthésie = diffusion du médicament du sang artériel dans le cerveau
- Administration intraveineuse - concentration plasmatique – concentration dans la biophase (Keo)

AGENTS ANESTHÉSIQUES INTRAVEINEUX PHARMACOCINÉTIQUE (2)

- TAUX DE TRANSFERT AU CERVEAU
  - liaison protéique
  - flot sanguin au cerveau
  - pH et pKa du médicament
  - solubilité lipide / eau du médicament
  - vitesse d'injection

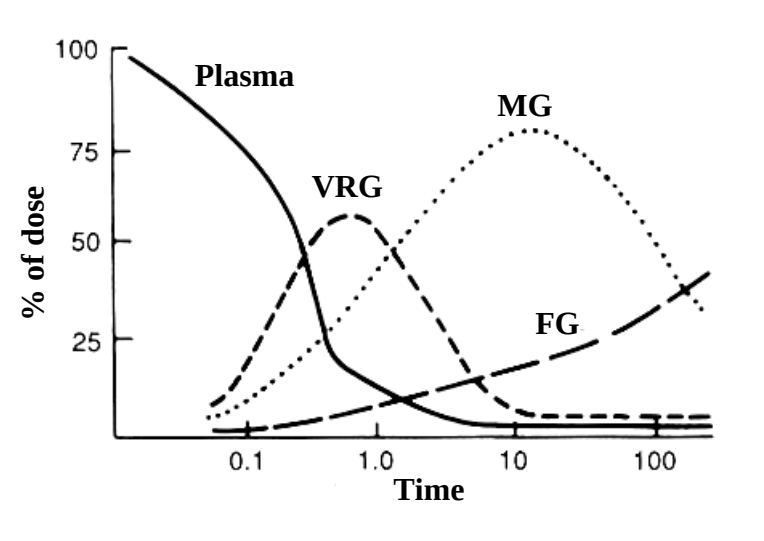
AGENTS ANESTHÉSIQUES INTRAVEINEUX

- **POURQUOI LE PATIENT SE RÉVEILLE-T-IL?**

= REDISTRIBUTION À PARTIR DES ORGANES BIEN PERFUSÉS

Type d'organe et de tissus	% du poids corporel	% du débit cardiaque
Groupe richement vascularisé (cerveau, cœur, rein, viscères)	10	75
Groupe peau et muscles	50	19
Graisse	20	6
Groupe peu vascularisé	20	0

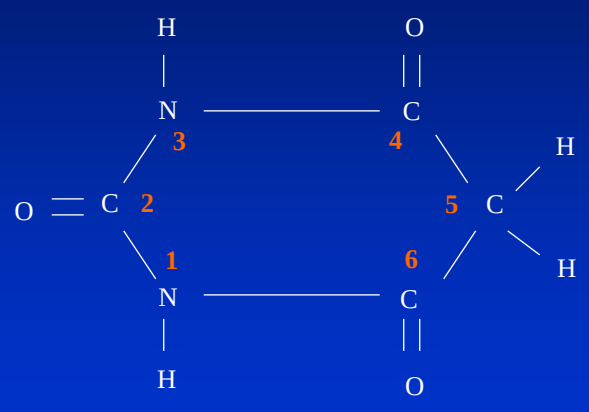
DISTRIBUTION DU THIOPENTAL APRÈS ADMINISTRATION D'UN BOLUS I.V.



THIOPENTAL

- Acide barbiturique découvert par Adolf von Baeyer en 1864
- Combinaison d'acide malonique et d'urée
- Pas de propriétés hypnotiques
- 1932 Hexobarbital - hypnotique intraveineux
- **Thiopental** (ou thiopentone en Europe)
  - Lundy et Waters 1934
  - Pearl Harbor 1943 « an ideal method of euthanasia »
  - 1955 utilisé pour 90% des anesthésies
- **Méthohexital** 1957 - récupération rapide - utilisé pour chirurgie dentaire et électroconvulsivothérapie (ECT)

ACIDE BARBITURIQUE



- Substitution sur C5
  - puissance hypnotique
  - activité anticonvulsivante
- Thiobarbituriques
  - remplacement O pour S en C2
  - ↑ solubilité lipidique
  - méthohexital CH_3 / H en N1

THIOPENTAL

- Barbiturique soufré (présenté en sel de sodium)
- Acide faible pKa = 7,6
- 85 - 90% lié à l'albumine
- Demi-vie d'élimination de 8 à 12h (présent 8 j après anesthésie)
- Clairance plasmatique (hépatique) faible
- Métabolisé par le foie en acide thiobarbiturique
- Redistribution > > > métabolisme
- Éliminé dans l'urine (30% sous forme inchangée)

Effets sur le système nerveux central

- Hypnotique
- Anticonvulsivant
- Désinhibition initiale ± agitation
- Peu amnésiant
- Antalgique à très forte dose
- Dépresseur centres respiratoires, vasomoteur, thermorégulation
- Baisse de la consommation d'oxygène
- Baisse parallèle du débit sanguin cérébral

Effets cardiovasculaires

- Veinodilatation avec séquestration veineuse périphérique
- Dépression de la contraction myocardique en fonction de la dose injectée
- Baisse de la PA et du DC de 10-25% avec tachycardie compensatoire et augmentation de la MVO2 myocardique

Effets respiratoires

- Hyperpnée / apnée transitoire de 20-30 s
- Dépression respiratoire fonction de la dose, origine centrale
- Diminution du volume courant et de la fréquence respiratoire
- Bronchospasme par effet cholinergique
- Toux, hoquet mais dépression réflexe de la toux à forte dose

THIOPENTAL: contre-indications

ABSOLUES

- Allergie aux barbituriques
- État de mal asthmatique
- Obstruction respiratoire
- Défaillance cardiocirculatoire
- Porphyrie aiguë intermittente (l'induction de l'acide aminolévulinique synthétase stimule la formation de porphyrine)

RELATIVES

- Anesthésie ambulatoire
- Insuffisance hépatique ou rénale
- Hypovolémie non compensée
- Insuffisance cardiaque sévère
- Anémie sévère
- Myasthénie

THIOPENTAL

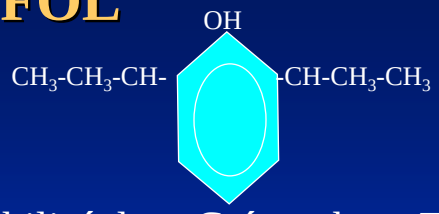
- Flacons à 0,5 g et 1 g
- Poudre blanche
  - dilution 2,5%
- Conservation 24 h à température ambiante et > 1 semaine si réfrigérateur
- Préparation de sel de sodium (carbonate) anhydre
- pH 10,5
  - irritation périveineuse
  - attention en cas d'injection intra-artérielle
  - effet bactériostatique
  - précipitations avec: opioïdes, curares, catécholamines, lactate Ringer

Haws et al Anesth Analg 1998

THIOPENTAL

- Induction de l'anesthésie: 3-5 mg/kg i.v.
- Effet maximum en 60 s et durée d'action de 7 à 15 min
- Pas de perfusion continue sinon réveil retardé ++
- Sauf si protection cérébrale
  - bolus puis 15 à 30 mg/kg/h
  - concentration de 50 - 100 µg/ml
  - demi-vie de 60 -70 heures à ces concentrations

PROPOFOL



- 2,6-diisopropyl phénol
- Insoluble dans l'eau et solubilisé dans Crémophore EL (1977) à l'origine (accidents anaphylactiques)
- Depuis 1985 dans émulsion lipidique contenant
  - 10% huile de soja
  - 1,2% de phosphatide d'œuf (lécithine) - pas CI si allergie aux œufs ?
  - 2,25% de glycérol

PROPOFOL

- pH 6 - 8,5 et pKa = 11
- Garder à température ‹ 25°C - Ne doit pas être congelé
- Flacon à agiter avant utilisation
- Contamination bactérienne possible - utilisation ‹ 6 h
- Propofol avec agent bactériostatique (EDTA)

- Demi-vie d'élimination rapide (55 min)
- Liaison protéine plasmatique 98%

PROPOFOL: Pharmacocinétique

- Très lipophile donc début d'action rapide (40 s)
- Modèle à 3 compartiments:
  - distribution initiale rapide vers les tissus
  - rapides redistribution et clairance métabolique
  - retour lent des organes mal perfusés vers le sang
- Profil pharmacocinétique linéaire
- À l'état d'équilibre, la clairance est dépendante du métabolisme et de la distribution dans les tissus périphériques
- Le volume de distribution est grand
- Voie extrahépatique d'élimination probable car clairance plasmatique est le double du débit sanguin hépatique

PROPOFOL

- Métabolisé par glucuro- et sulfoconjugaison
- Excrété à plus de 88% dans les urines (parfois coloration verte des urines)
- Effet hypnotique fonction de la dose
  - anesthésie: 2-2,5 mg/kg i.v.
  - sédation consciente: 20-50 µg/kg/min
- Utilisation en perfusion continue +++ (AIVOC) (conc. plasmatiques 4-8 µg/ml)

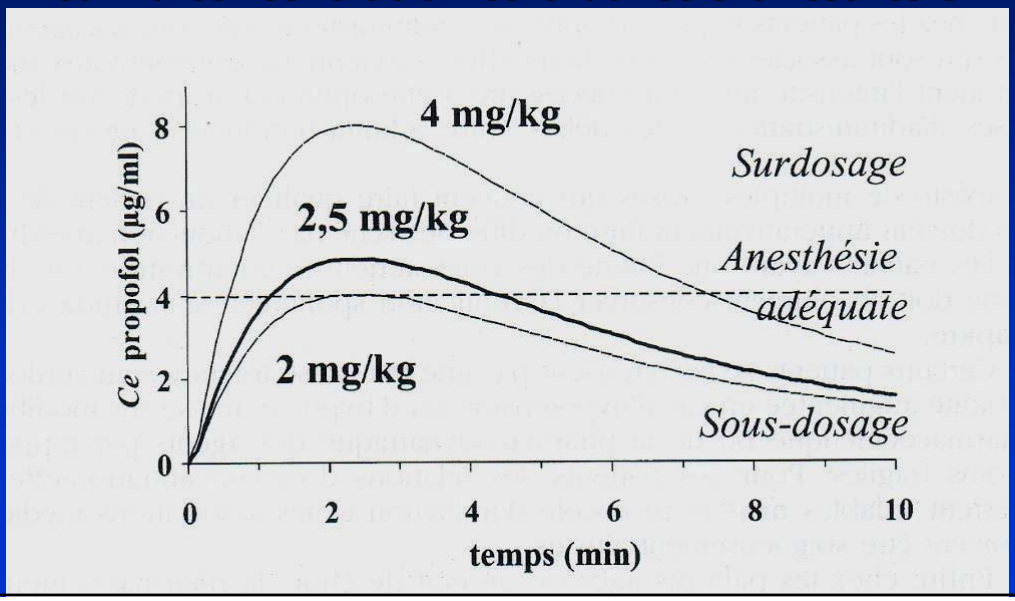
Table 1 Formulations of propofol

Characteristics	Trade name	Manufacturer
Propofol 1% and 2% in 10% soya oil with or without EDTA	Diprivan, Disoprivan	AstraZeneca
Propofol 6% in 10% soya oil		
Propofol 1% and 2% in 10% soya oil with or without sodium sulphite	Various	Various
Propofol 1% and 2% in 10% long and medium chain triglycerides	Propofol Lipuro	Braun medical
'A new galenic formulation of propofol'	AM149	Amrad
Propofol phosphate	Aquavan	Guildford Pharmaceuticals
Propofol polysorbate		
Propofol 1% in 5% soya oil with or without EDTA	Ampofol	Amphastar Pharmaceuticals
Propofol 1% in sulfobutyl ether-β-cyclodextrin (Captisol)		CyDex Corporation

Table 2 Methods to alleviate or modify pain on injection[97] with propofol which have been evaluated in randomized controlled trials

Local anaesthetics	Technique modifications	Antiemetics	Analgesics	Anaesthetic agents	Other drugs
Lidocaine	5 μm filter	Metoclopramide	Fentanyl	Nitrous oxide	Ephedrine
EMLA cream	Carrier fluid	Granisetron	Ketorolac	Thiopental	Magnesium sulphate
Prilocaine	Large vein	Dolasetron	Tramadol	Ketamine	Neostigmine
Lidocaine tape	Speed of injection	Ondansetron	Nafamostat mesilate		Clonidine
Lidocaine iontophoresis	Aspiration of blood	Metoclopramide	Alfentanil		Nitroglycerin

Influence de la dose d'un bolus de propofol sur la concentration et la durée d'anesthésie



Pourquoi utiliser l'AIVOC ?

- Avantages de l'anesthésie totale intraveineuse
  - Réalisation d'une véritable anesthésie balancée avec le contrôle séparé des effets hypnotiques et antinociceptifs
  - Propriétés des hypnotiques: propofol vs halogénés
- Avantages du mode d'administration à objectif de concentration

Objectifs de l'AIVOC

- Obtenir rapidement et maintenir constante une concentration plasmatique
- Modifier de façon rapide et prévisible cette concentration
- Adaptation précise de la profondeur d'anesthésie au niveau de stimulation chirurgicale ou autre

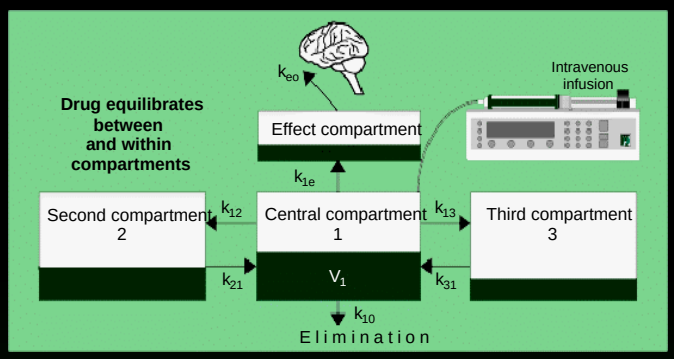
AIVOC: considérations théoriques

- Choix du meilleur modèle
  - le meilleur modèle est celui qui permet le calcul de concentrations théoriques proches de celles mesurées
  - détermination pratique par pharmacocinétique de population (prélèvements sur plusieurs sujets et régression globale sur l'ensemble des points)
- Performance d'un modèle
  - s'exprime en comparant les concentrations mesurées aux concentrations prédites par le modèle
  - PE = % prediction error = $((C_{measured} - C_{predicted}) / C_{predicted}) \times 100$
- Précision OK si entre 20 et 40%
- Biais

G. Janvier - CHU de Bordeaux

Pharmacokinetic properties of propofol

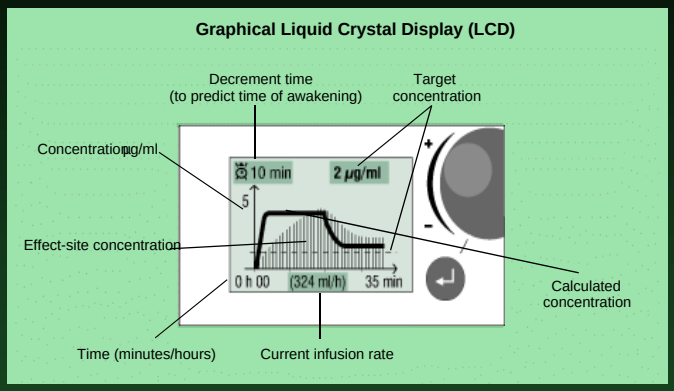
Open, three-compartment model



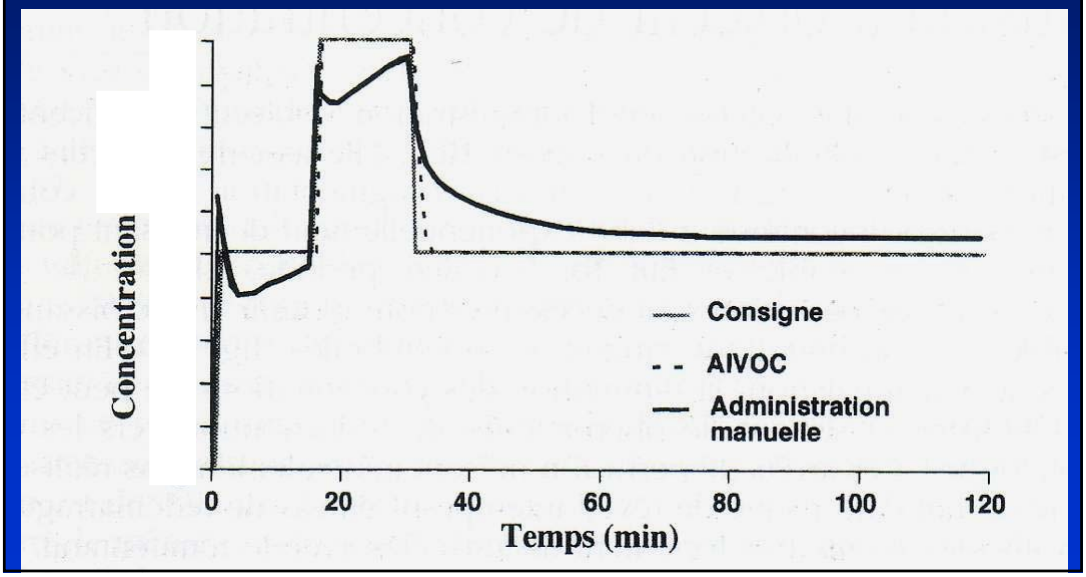
V_1 = volume du compartiment central = 228 ml/kg
k_{10} = constante du taux d'élimination du compartiment central = 0,119/min
k_{eo} = constante du taux d'élimination du compartiment effet = 0,26/min

Display panel of Vial Medical Master TCI

During propofol TCI



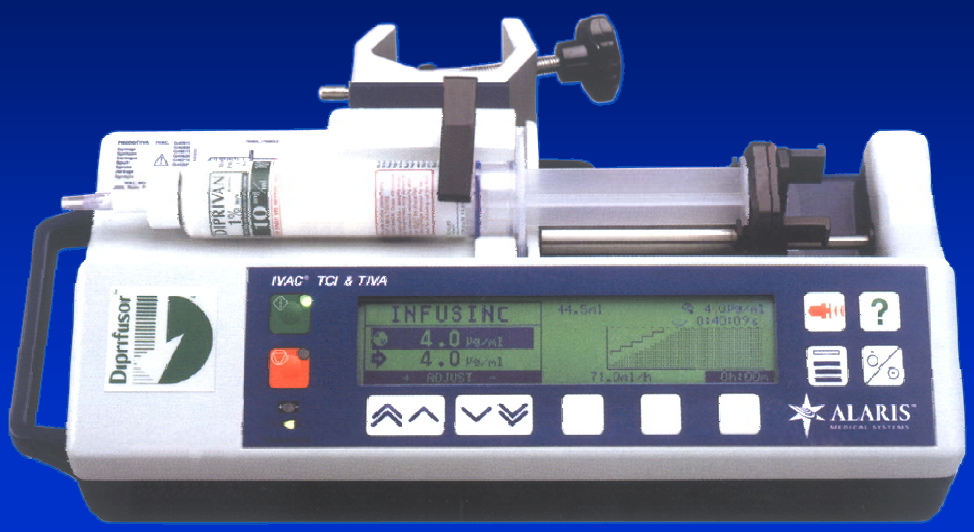
Comparaison d'une administration manuelle versus AIVOC



Dispositifs d'AIVOC

- **Les systèmes à éléments séparés**
  - Ordinateur
  - Logiciel (Stanpump…)
  - Câble de connexion
  - Pousse-seringue
- **Les systèmes à éléments intégrés**
  - 1ère génération: Diprifusor (Astra-Zeneca)
  - Nouvelle génération: Base Primea (Fresenius Vial), Asena PK (Alarys)

« DIPRIFUSOR »

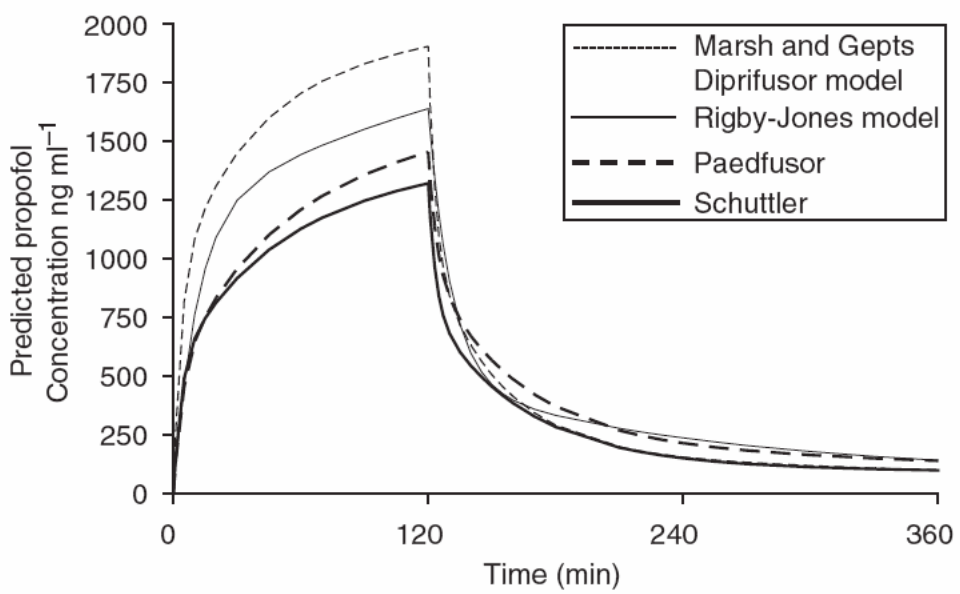


DIPRIFUSOR™

- Modèle de Gepts modifié par Marsh (poids)
- Paramètres du modèle correspondent à des adultes ASA 1 ou 2
- Non pondérés par l'âge ni le genre
- Anesthésie générale de patients adultes

- Perte de connaissance:
  - $C_{plasmatique}$ cible de 4 à 6 µg/ml
- Entretien:
  - $C_{plasmatique}$ cible de 2 à 8 µg/ml
- Ouverture des yeux:
  - $C_{plasmatique}$ cible de 0,8 à 1,5 µg/ml
- Titration par paliers de 0,5 à 1 µg/ml

G. Janvier - CHU de Bordeaux



Indications de l'AIVOC

- **Indications liées au terrain**
  - sujet âgé, fragile
  - stabilité hémodynamique
- **Indications liées aux contraintes chirurgicales ou anesthésiques**
  - maintien d'une ventilation spontanée (endoscopies…)
  - rapidité du réveil (ambulatoire, neurochirurgie…)
  - sédation peropératoire

G. Janvier - CHU de Bordeaux

AIVOC versus administration manuelle de propofol pour la laryngoscopie et la bronchoscopie

Table 2. Quality of Operating Conditions (n [%])

Variable	TCI (n = 27)	MAN (n = 27)
Surgeon's assessment		
Excellent	18 (67%)	15 (56%)
Fair	9 (33%)	10 (37%)
Poor	0 (0%)	1 (3.7%)
Bad	0 (0%)	1 (3.7%)
Movements (laryngoscope insertion)	4 (14.8%)	12 (44.4%)*

TCI = target-controlled infusion; MAN = manually controlled infusion.
* $P < 0.05$, Fisher's exact test.

Table 3. Evolution over Time of Arterial Blood Gases

Variable	TCI	MAN
pH Baseline	7.43 ± 0.03	7.43 ± 0.03
pH Bronchoscopy	7.33 ± 0.03	7.31 ± 0.07
pH Infusion end	7.37 ± 0.05	7.28 ± 0.06*
$Paco_2$ baseline	37 ± 4	37 ± 4
$Paco_2$ bronchoscopy	48 ± 5	52 ± 7*
$Paco_2$ infusion end	50 ± 7	58 ± 9*

TCI = target-controlled infusion; MAN = manually controlled infusion.
* $P < 0.05$.

27 patients dans chaque groupe

	AIVOC	MAN
Dose de propofol (mg/kg):	391	385
Ouverture des yeux (min):	4,6	10,8*
Apnée (nbre):	4	23*
Dmax PAM + (%):	6,8	19,0*
Dmax PAM - (%):	8,9	20,9*

Passot et al Anesth Analg 2002

AIVOC: conclusions et futur

- Intérêt du couplage AIVOC + monitorage de la profondeur d'anesthésie
- Connaître les limites des deux systèmes
- Perspectives:
  - nouveaux modèles pharmacocinétiques
  - monitorage de l'analgésie
  - boucle fermée

PROPOFOL

- Propriétés antiprurigineuses et antiémétiques
- Antiépileptique mais aussi associé à mouvements spontanés, contractures, opisthotonos, hoquet
- Douleurs à l'injection: incidence 70%
  - meilleure méthode = lidocaïne avec garrot pendant 30 à 120 s (NNT ‹ 2)
  - lidocaïne mélangée à propofol (NNT 2,4) mais problème de solubilisation
  - aussi mépéridine ou métoclopramide avec garrot
- Perfusion continue chez l'enfant associée à lipémie, acidose métabolique et décès
- Risque d'hypertriglycéridémie si perfusion continue pendant plus de 3 jours (risque réduit avec le propofol 2%)

ÉTOMIDATE

- Dérivé imidazolé liposoluble - développé en 1972
- Instable en solution aqueuse donc dans en solution dans du propylène glycol (35%)
- Seul isomère dextrogyre R(+) est actif
- 2 mg/ml - pH 4,25 à 37ºC
- 75% lié aux protéines plasmatiques
- Demi-vie d'élimination de 4,5 heures
- Métabolisme hépatique exclusif: hydrolysé par des estérases hépatiques en acide carboxylique inactif
- 85% éliminé par le rein

ÉTOMIDATE

- Induction anesthésique: 0,3 mg/kg i.v.
- Cinétique suit un modèle à 3 compartiments
- Concentrations plasmatiques permettant
  - l'hypnose: 300 à 500 ng/ml
  - le réveil: < 225 ng/ml
- Clairance hépatique élevée: 18 à 25 ml/kg/min
- Demi-vie de distribution courte
- Donc courte durée d'action (4 à 6 min)

ÉTOMIDATE et SNC

- Action anticonvulsivante
  - études animales
  - indication si état de mal convulsif résistant
- Le débit sanguin cérébral diminue par vasoconstriction directe + ↓ consommation d'O_2 de 48% donc ↓ de la pression intracrânienne
- Vasoréactivité au CO_2 conservée (autorégulation)
- Protection cérébrale supérieure ou égale au thiopental

ÉTOMIDATE et circulation coronarienne

- Bonne tolérance cardiovasculaire
- Augmentation du débit coronarien (19%)
- Diminution des résistances coronariennes
- Consommation d'O_2 du myocarde inchangée
- Pression de perfusion coronarienne constante

- Donc étomidate séduisant à utiliser en chirurgie cardiaque dans l'anesthésie du patient coronarien

ÉTOMIDATE: autres effets

- Pas d'histaminolibération
- Conservation des réflexes pharyngolaryngés
- Faible action dépressive sur la respiration
- **Inconvénients** à l'induction et au réveil:
  - douleur au site d'injection (30-80%) ± thrombophlébite (15%)
  - myoclonies (30-60%) touchant face et extrémités
  - toux, hoquet (10%)
  - nausées et vomissements (12-27%)

EFFET ENDOCRINIEN DE L'ÉTOMIDATE

- 1983 (Le Dingham): surcroît de mortalité aux SI à 5 jours comparé à une sédation par BDZ et opioïdes
- Absence de surmortalité dans un groupe recevant des corticoïdes
- Inhibition dose-dépendante de la synthèse du cortisol
- Action au niveau de la 11-β-hydroxylase et de la 17-α-hydroxylase dans la biosynthèse de cortisol et d'aldostérone
- Blocage sécrétion du cortisol de 6 heures si injection unique avec retour à la normale en 24 h

EFFET ENDOCRINIEN DE L'ÉTOMIDATE (2)

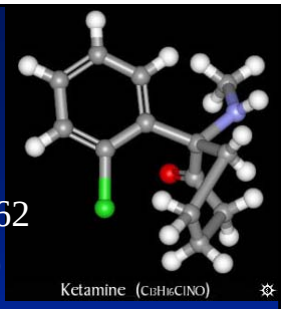
- Deux groupes (n=19) recevant soit étomidate soit thiopental
- Après une dose unique d'étomidate, la sécrétion n'est pas en fait supprimée mais après une baisse initiale après 30 min, le pic est retardé de 4 h comparé au thiopental (6 h pour les niveaux d'aldostérone)
- Par contre les taux d'ACTH sont très supérieurs à ceux après administration de thiopental
- Taux plasmatique du 11-désoxycortisol (précurseur du cortisol) est 20 fois supérieur à celui du groupe thiopental

De Coster et al. *Acta Endocrinol* 1985

EFFET ENDOCRINIEN DE L'ÉTOMIDATE (3)

- De nombreuses études confirment ces résultats sans jamais rapporter d'effet néfaste
- Aucune conséquence clinique de l'adréno-supression
- Principe de précaution:
  - impossibilité pour l'organisme de solliciter les cortico-surrénales
  - suppression de l'autorisation en administration prolongée

KÉTAMINE

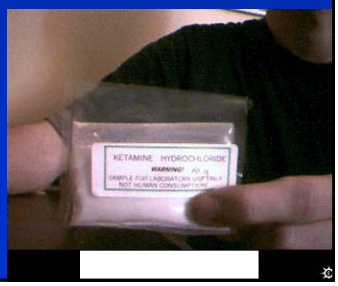


- Première utilisation 1958 - commercialisation 1962
- Dérivé de la phencyclidine (arylcycloalkylamine)
- Soluble en solution aqueuse - forte liposolubilité
- Racémique
  - la S(+) kétamine est 4 fois plus puissante que la R(-) kétamine et produit moins d'hallucinations
- 1/2 de distribution 7 -11 min - 1/2 vie d'élimination 2 heures
- Liaison protéines plasmatiques négligeable (12% à l'albumine)
  - métabolisée en composé actif, la norkétamine (activité 1/3 à 1/5) par déméthylation puis hydroxylée et enfin glucuroconjuguée

KÉTAMINE

- **Propriétés anesthésiques et analgésiques**
  - anesthésie dissociative (dissociation entre systèmes thalamocortical et limbique à l'EEG)
  - effet analgésique par inhibition des récepteurs NMDA
  - interactions avec d'autres neurotransmetteurs (acétylcholine, opioïdes)
  - utilisée i.v. (2-3 mg/kg) ou i.m. (5-10 mg/kg)
  - prémédication conseillée: atropine + benzodiazépine

    (car augmentation sécrétions salivaires et bronchiques)



- **Effets hallucinogènes**
  - «mauvais rêves» (5 à 30%)
  - épisodes psychotiques
  - «near death experience»

KÉTAMINE

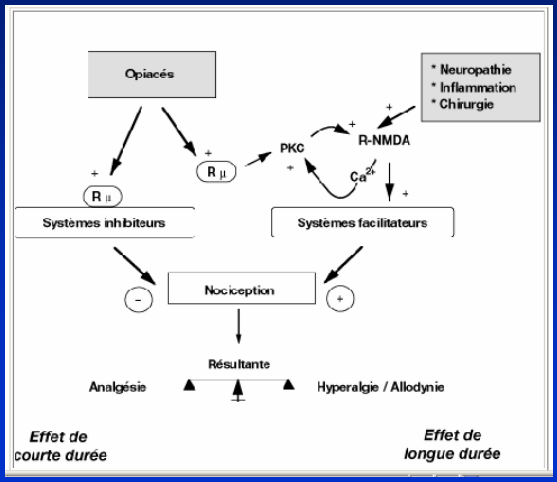
- **Effets cardiovasculaires**
  - action sympathomimétique centrale
  - inhibition du recaptage des catécholamines
  - effet inotrope positif
  - effet vasodilatateur direct
- Maintien de la ventilation minute + CRF mais ↓ réponse ventilatoire au CO_2
- Bronchodilatateur - réflexes oropharyngés conservés
- Augmentation de la pression intraoculaire et intracranienne
- Augmentation de tonus musculaire squelettique + tonus utérin
- **Utilisation en pratique:**
  - conditions environnementales difficiles
  - états de choc, tamponnade, asthme

KÉTAMINE: aujourd'hui
3 découvertes importantes

- Sensibilisation du SNC (plasticité neuronale)
  - Woolf et Wall *J Neurosci* 1986
- Récepteurs NMDA et douleur
  - Foster et Fagg *Nature* 1987
- Rôle des antagonistes NMDA
  - Coderre Katz *Pain* 1993

KÉTAMINE: aujourd'hui

- Anti-hyperalgique
- Anti-allodynique



G. Simonnet - Université de Bordeaux 2

KÉTAMINE: quelle dose ?

- Effets dysleptiques toujours présents si bolus de plus de 2 mg/kg ou si concentration plasmatique supérieure à 200 ng/ml
- Toujours absents si dose inférieure à 2,5 µg/kg/min ou si concentration plasmatique inférieure à 50 ng/ml

P. Maurette - CHU de Bordeaux 2

KÉTAMINE: quelle dose ?

Schmid *Pain* 1999

- Dose de charge indispensable
  - 300 à 500 µg/kg (18 à 30 mg si 60 kg)
- Puis perfusion de 1 à 6 µg/kg/min (3,6 à 20 mg/h)

↓

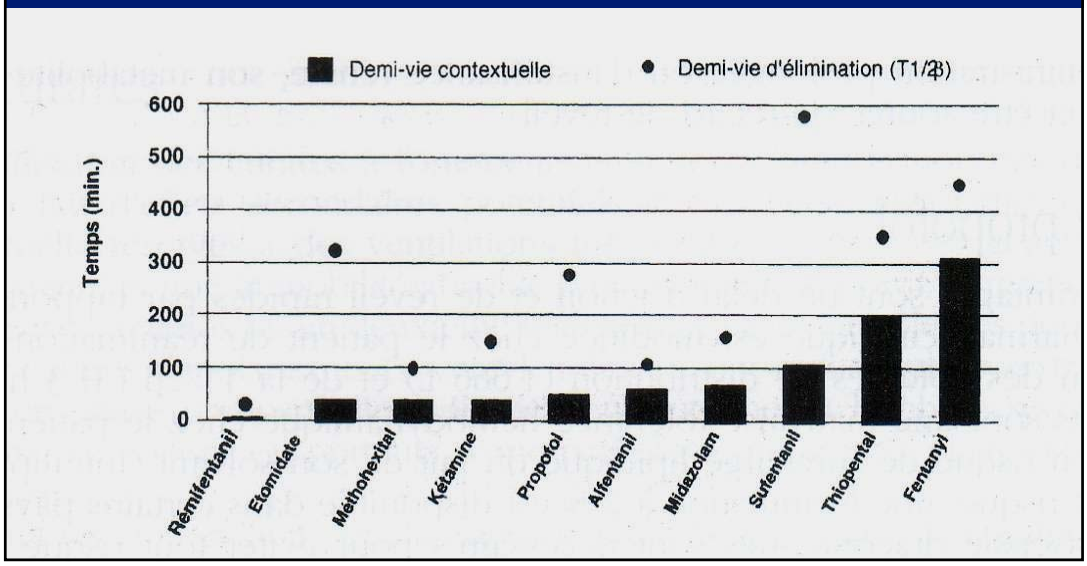
Épargne morphinique de 36 à 50%

Quand ? - avant la sensibilisation à la douleur
- avant l'injection des opioïdes

AGENTS ANESTHÉSIQUES INTRAVEINEUX: EFFETS SUR LES DIFFÉRENTS ORGANES

	Fréq. card.	Pression artérielle	Ventilation	Broncho-dilatation	Pression intracranienne
THIOPENTAL	↑	↓	↓↓	↓	↓↓
PROPOFOL	0	↓↓	↓↓	0	↓↓
ÉTOMIDATE	0	↓	↓	0	↓↓
KÉTAMINE	↑	↑	↓	↑↑	↑↑

Comparaison $t_{1/2\beta}$ et $t_{1/2}$ contextuelle



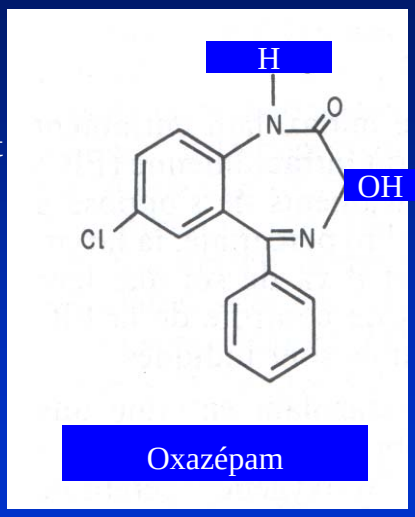
BENZODIAZÉPINES

BENZODIAZÉPINES HISTORIQUE

- Découverte par hasard
- **Chlordiazépoxide** synthétisée en 1957 par Sternbach puis utilisation clinique en 1961
- **Diazepam** synthétisé en 1959
- **Oxazépam** synthétisé en 1961 par Bell
- **Lorazépam** en 1971
- **Récepteur des benzodiazépines** postulé en 1971
- **Midazolam** synthétisé en 1976 par Fryer et Walser
- **Flumazénil** identifié en 1981

STRUCTURE des BENZODIAZÉPINES

- Structure générale commune:
  - anneau à 7 côtés fusionné avec un noyau aromatique avec des groupes qui peuvent être substitués sans perte d'activité
- Des milliers de composés ont été synthétisés et testés dont une vingtaine utilisés en clinique
- Une molécule qui n'a pas la structure chimique BZD peut en avoir les propriétés



Oxazépam

MÉCANISME D'ACTION

- Les BZD sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl^- par le GABA
- Elles agissent en augmentant la fréquence d'ouverture du canal
- Elles ont donc un effet inhibiteur
- Elles ont des propriétés pharmacologiques communes

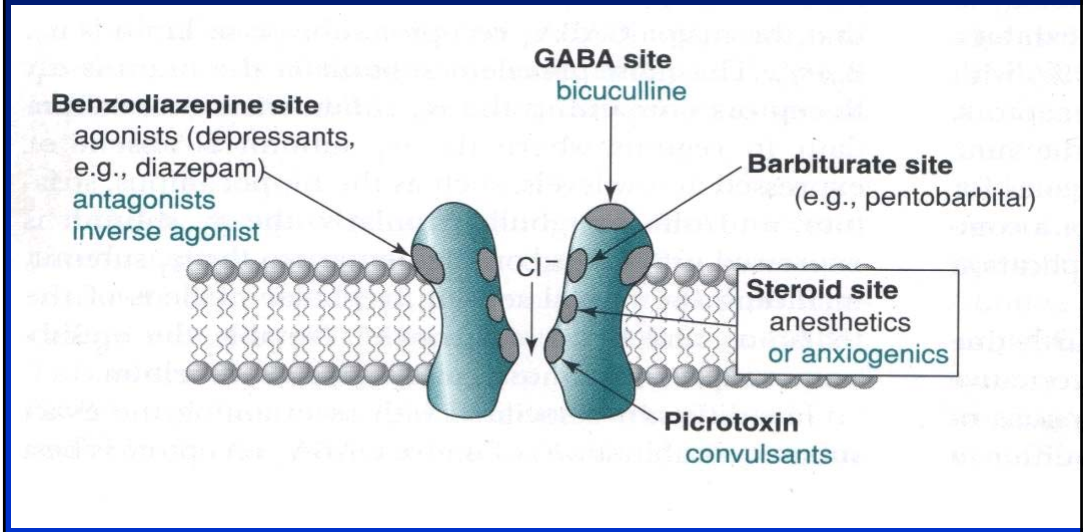
RÉCEPTEUR $GABA_A$

Récepteur $GABA_A$

- ionotrope
- canal Cl^-
- agonistes: benzodiazépines;agoniste inverse (β-carboline)
- antagoniste: flumazénil, bicuculline (site GABA)

- Complexe macromoléculaire
- Pénétration des ions Cl^- et hyperpolarisation cellulaire
- Sites de fixation:
  - GABA
  - benzodiazépines
  - barbituriques
  - certains stéroïdes (alloprégnanolone)
- Modulation allostérique par d'autres récepteurs

RÉCEPTEUR $GABA_A$



PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- 5 propriétés fondamentales:
  - amnésiantes
  - anxiolytiques
  - sédatives et hypnotiques
  - myorelaxantes
  - anticonvulsivantes

Classification des BZD en fonction des indications

- **BZD anxiolytiques**
  - diazépam, oxazépam, bromazépam, clobazam, alprazolam, chlorazépate…
- **BZD hypnotiques**
  - nitrazépam, flunitrazépam, témazepam, loprazolam, triazolam… et aussi zopiclone et zolpidem
- **BZD antiépileptiques**
  - clonazépam
- **BZD anesthésiques**
  - midazolam

CARACTÉRISTIQUES INDIVIDUELLES DES BENZODIAZÉPINES

Table 33.1 Characteristics of benzodiazepines in man

Drug	Half-life of parent compound (h)	Active metabolite	Half-life of metabolite (h)	Overall duration of action	Main uses
Triazolam*	2–4	Hydroxylated derivative	2	Ultra-short (< 6 h)	Hypnotic*
Midazolam					Midazolam used as intravenous anaesthetic
Zolpidem†	2	No		Ultra-short (~ 4 h)	Hypnotic
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8–12	No		Short (12–18 h)	Anxiolytic, hypnotic
Alprazolam	6–12	Hydroxylated derivative	6	Medium (24 h)	Anxiolytic, antidepressant
Nitrazepam	16–40	No		Medium	Hypnotic, anxiolytic
Diazepam, chlordiazepoxide	20–40	Nordazepam	60	Long (24–48 h)	Anxiolytic, muscle relaxant
					Diazepam used i.v. as anticonvulsant
Flurazepam	1	Desmethyl-flurazepam	60	Long	Anxiolytic
Chlonazepam	50	No		Long	Anticonvulsant, anxiolytic (especially mania)

*Triazolam has been withdrawn from use in UK on account of side-effects.
†Zolpidem is not a benzodiazepine, but acts at the same site.

EFFETS CLINIQUES DES BZD

- **SNC**
  - ↓ $CMRO_2$ et flôt sanguin cérébral
  - ↑ seuil épileptogène
- **Système respiratoire**
  - dépression respiratoire / dose
  - ↓ réponse ventilatoire au CO_2
- **Système cardiovasculaire**
  - légère ↓ de la pression artérielle par diminution des résistances vasculaires périphériques (midazolam > diazépam)
  - fréquence cardiaque et débit cardiaque sont maintenus

EFFETS SECONDAIRES DES BZD

- **Toxicité aiguë**
  - moins dangereuse que les autres psychotropes
  - sommeil sans dépression respiratoire ou cardiovasculaire importante
  - problèmes quand associées à d'autres substances (alcool et antidépresseurs tricycliques)
- **Effets secondaires classiques**
  - somnolence, amnésie, incoordination
- **Tolérance et dépendance**

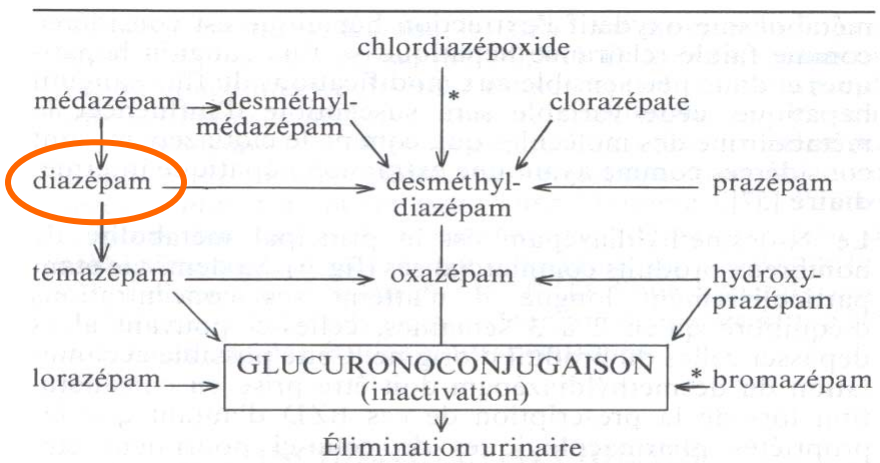
RÉACTION PARADOXALE AUX BENZODIAZÉPINES

- Décrit en 1961 par Boyle et Tobin: comportement agressif après chlordiazepoxide par voie orale
- **Signes cliniques:** anxiété, agitation, agressivité et autres comportements non-contrôlés
- **Incidence** de 10% avec midazolam (Weinbroum et coll., 2001), plus fréquent chez sujet âgé
- **Traitement** par le flumazénil 0.2 - 0.3 mg
- **Diagnostic différentiel:** hypoxie, hypoperfusion cérébrale, intoxication par anesthésiques locaux, hypothermie, douleur

PHARMACOCINÉTIQUE

Paramètre	Diazépam	Midazolam	Flumazénil
EH (%)	2	41	# 100
Cl (ml/min)	20-35	500	1300
Liaison prot. (%)	97	96	50
V (l/kg)	0.3	0.4	
V_{ss} (l/kg)	1	1	1.2
Solubilité dans eau	non	oui	oui
Passage placent.	oui	oui	
T1/2 E (h)	35	2-4	1
Métabolite actif	desméthyl diazépam	4–OH midazolam	non
pKa	3.3	6.2	7.0

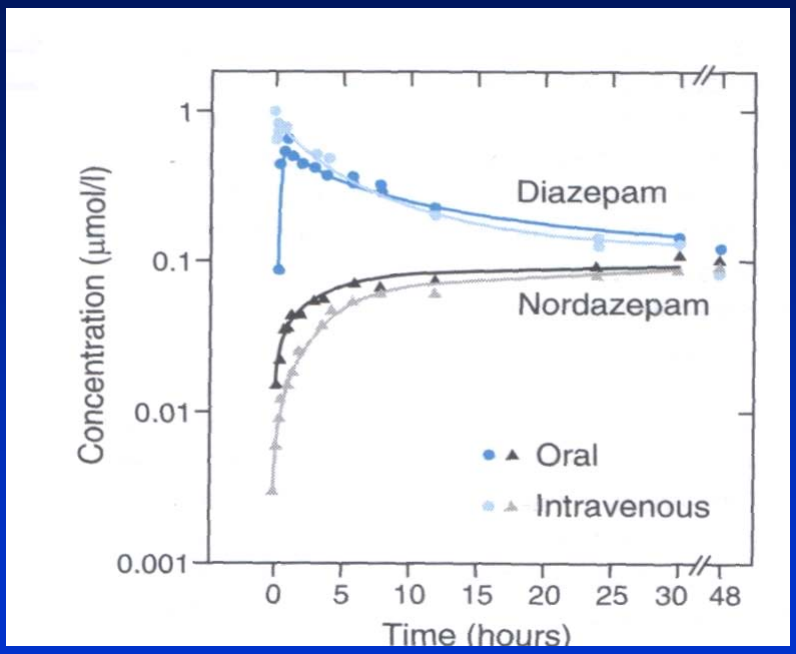
MÉTABOLISME DES BENZODIAZÉPINES: oxidation et glucuronoconjugaison



MÉTABOLISME DES BENZODIAZÉPINES

- **Midazolam** est transformé en hydroxymidazolams
  - 1-OH midazolam
  - 4-OH midazolam = métabolite actif

par CYP 3A4 ± CYP 3A5



INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES BENZODIAZÉPINES

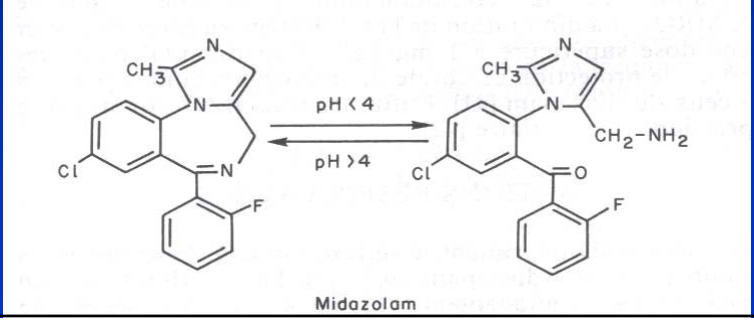
Médicaments	Effet pharmacologique	Mécanismes
Lithium, cimétidine, érythromycine, intoxication éthylique aiguë	Majoration des effets sédatifs	Interaction pharmacocinétique Inhibition du CYP
Morphiniques	Majoration de la dépression respiratoire	Interactions pharmacodynamiques
Phénobarbital, rifampicine, alcoolisme chronique	Diminution de l'activité	Activation du CYP Induction enzymatique
Autres benzodiazépines	Diminution de l'activité	Antagonisme compétitif

BENZODIAZÉPINES EN ANESTHÉSIE

- **MIDAZOLAM**
  - propriétés
  - utilisation clinique
- Autres benzodiazépines utilisées pour la prémédication
- Antiépileptiques: diazépam et clonazepam

MIDAZOLAM

- Imidazo benzodiazépine
- Métabolite hydroxylé actif (CYP3A4)
- Chute pression artérielle et débit cardiaque si patient instable
- Bolus i.v. à l'induction: 0.02 à 0.1 mg/kg
- Perfusion continue: 0.04-0.1 mg/kg/h

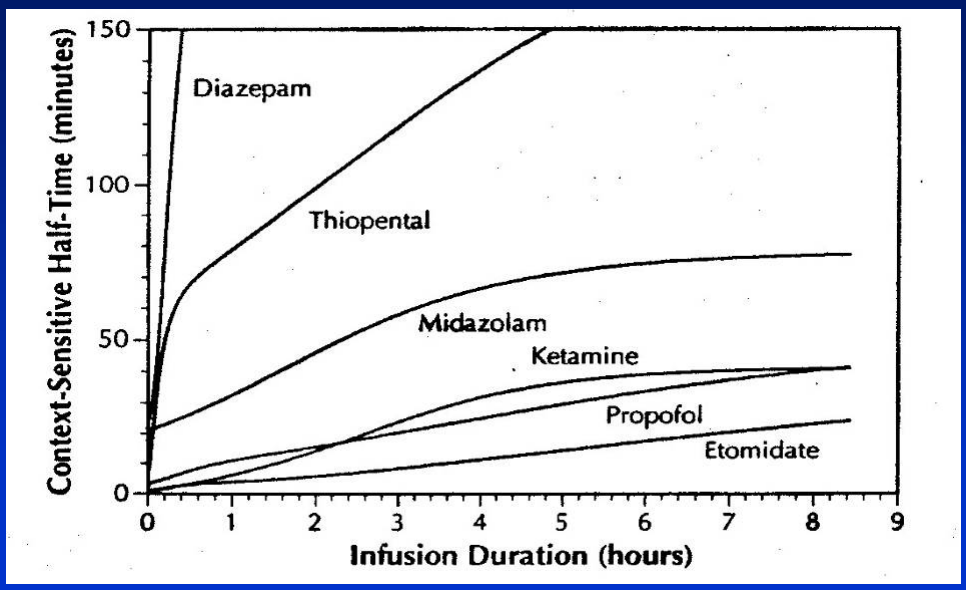


MIDAZOLAM ET CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

- Sédation 40 ng/ml
- Somnolence 50-75 ng/ml
- Perte de conscience 300-400 ng/ml
- + morphinique 50-250 ng/ml

- Temps de décroissance pour que sa concentration chute de 50% après perfusion continue de 2, 4 et 8 heures est de 40, 60 et 80 minutes

DEMI-VIE CONTEXTUELLE DES AGENTS DE LA SÉDATION



MIDAZOLAM AUX SOINS INTENSIFS

- comme agent de sédation (hypnotique)
- demi-vie d'élimination courte, puissance adéquate, bonne tolérance veineuse
- malade des SI / volontaire sain (24-48h):
  - T1/2β double (5.4h)
  - V_d triple (3.1 l/kg)
  - clairance # (6.3 ml/kg/min)
- doses nécessaires = 0.04 à 0.1 mg/kg/h
- concentration plasmatique moyenne adéquate = 350 ng/ml avec grande variabilité interindividuelle
- retard de réveil si administration prolongée ou insuffisance rénale par accumulation métabolite actif

MIDAZOLAM CHEZ L'ENFANT

- Comme agent de sédation
  - 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
- mais absorption cutanée rapide
  - 0.2 mg/kg par voie sublinguale = sédation en 5 min
  - 0.3 mg/kg par voie intranasale mais volumes plus grand avec toux et éternuement

FLUMAZÉNIL

- Structure chimique # midazolam
- Antagoniste spécifique des benzodiazépines
- Indications:
  - pour renverser ou atténuer sédation induite par les BZD
  - diagnostic d'un patient comateux par absorption de BZD
  - traitement de l'encéphalopathie hépatique ?
- T1/2β d'environ 1h donc attention avec les indications

ADMINISTRATION DU FLUMAZÉNIL

- Pour obtenir un niveau de conscience donné:
  - initialement 0,2 mg i.v. en 15 secondes
  - 0,2 mg répétés toutes les minutes jusqu'à un maximum de 1 mg
- En cas d'intoxication aiguë aux BZD:
  - même titration que précédemment
  - éventuellement augmenter les doses 0,3-0,5 mg jusqu'à un maximum de 1-3 mg

EFFETS INDÉSIRABLES DU FLUMAZÉNIL

- anxiété, dysphorie, agitation, faible douleur à l'injection
- re-sédation +++
- convulsions quand:
  - traitement chronique avec des BZD
  - overdose BZD + antidépresseurs tricycliques

CONCLUSIONS SUR LES BZD

- Utiles en anesthésie pour:
  - prémédication
  - induction ou co-induction de l'anesthésie
  - maintenance de l'anesthésie
  - sédation
    - complément d'anesthésie locale
    - exploration endoscopique
    - soins intensifs
  - traitement d'états convulsifs
- Bonne tolérance et peu d'effets secondaires