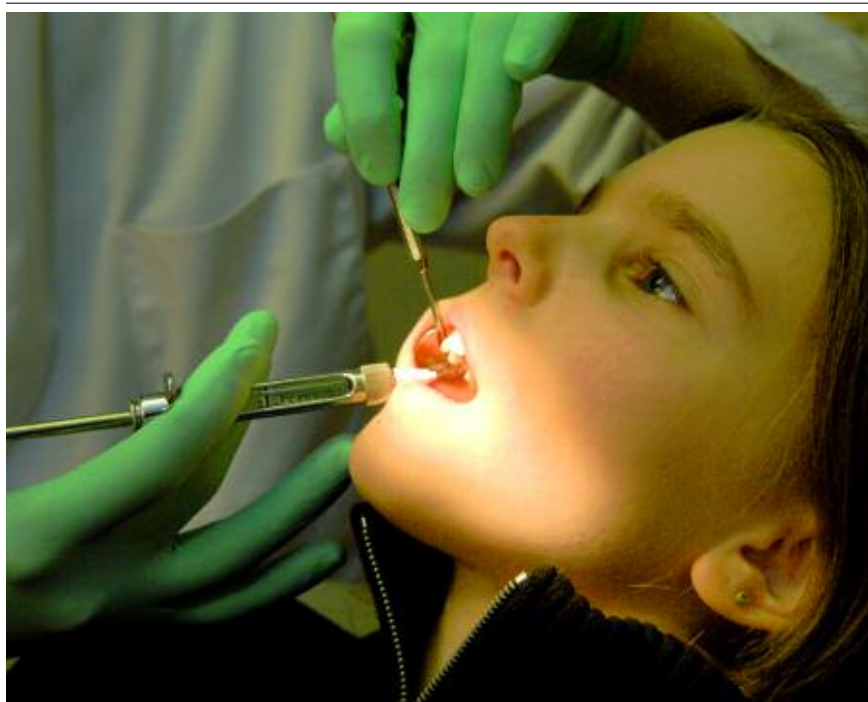


Anesthésie

Qu'est-ce que l'anesthésie?

L'anesthésie est un processus par lequel la perception de la douleur ou la sensibilité corporelle est supprimée ou bloquée par des médicaments (anesthésiques) ou en association avec des mesures complémentaires. Elle permet de subir sans détresse ni douleurs des interventions chirurgicales et d'autres actes médicaux que le patient aurait éprouvés sans celle-ci. L'anesthésie figure parmi les avancées les plus importantes de la médecine moderne; elle permet en effet d'administrer des traitements qui impliquent une souffrance insupportable, pendant que le malade est détendu, endormi et ne gardera aucun souvenir de l'intervention.

Le terme « anesthésie » vient d'un mot grec qui signifie absence ou perte de sensation. Au premier siècle, le médecin grec Dioscoride a décrit l'utilisation de vin à partir d'une plante, la mandragore, pour provoquer un sommeil profond chez les patients devant subir une intervention chirurgicale. Il utilise dans ses écrits, le terme « anesthesia » pour qualifier cet état d'inconscience. Ce nom a été remis en usage en 1846 par un professeur américain d'anatomie, le Dr. Oliver Wendell Holmes, à la suite d'une



démonstration publique faite par les chirurgiens de Boston qui avaient utilisés avec succès pour la première fois, de l'éther pour rendre un patient inconscient avant une intervention chirurgicale.

L'anesthésie peut être (i) **locale**, lorsque le sujet perd la sensibilité de la partie du corps au niveau de laquelle le médicament a été administré tout en restant parfaitement conscient: par exemple, une injection précédant une extraction dentaire, la suture d'une plaie ou l'ablation d'un grain de beauté; (ii) **loco-régionale** (par exemple rachidienne), lorsque l'anesthésique est injecté dans le canal rachidien de la colonne vertébrale, insensibilisant le corps à partir de la taille et permettant des interventions

Les différents types d'anesthésie

• Anesthésie locale

Cette méthode est utilisée pour insensibiliser une petite partie du corps, en empêchant les signaux de la douleur d'être envoyés au niveau corporel mais en permettant au patient de rester totalement conscient.

• Anesthésie loco-régionale

Ce type d'anesthésie est utilisé pour bloquer la sensibilité d'une région particulière du corps. L'anesthésique est injecté à proximité d'un seul nerf ou à proximité d'un réseau de nerfs plus étendu qui se ramifie ou qui dessert cette partie du corps, en empêchant les signaux de la douleur d'atteindre le cerveau.

La rachianesthésie, l'anesthésie péridurale impliquent d'injecter un anesthésique dans ou à proximité du liquide céphalo-rachidien pour insensibiliser avec efficacité les nerfs desservant la partie inférieure du corps. Ces formes d'anesthésie sont souvent utilisées pour des interventions pelviennes ainsi que pour la chirurgie des membres inférieurs.

• Anesthésie générale

Ce type d'anesthésie convient pour des interventions chirurgicales plus lourdes. Les médicaments sont généralement administrés par voie intraveineuse ou par inhalation. Ils agissent comme hypnotiques, antalgiques et myorelaxants; ils empêchent le patient de se souvenir de l'intervention chirurgicale. En raison de l'état inconscient du patient, le cerveau ne perçoit aucun signal de la douleur.

dans la région pelvienne; ou (iii) **épidurale**, dont la technique est identique à celle de la rachianesthésie, réalisée avec un tube plastique étroit (cathéter) laissé en place à proximité des nerfs au niveau lombaire. L'anesthésie permet d'injecter plusieurs doses successives d'anesthésiques locaux et d'antalgiques sans avoir besoin d'utiliser d'autres aiguilles, le cathéter pouvant être laissé en place plusieurs jours. Des techniques analogues d'anesthésie loco-régionale sont utilisées pour d'autres parties du corps; par exemple, il est possible d'anesthésier le bras par une injection effectuée dans la partie supérieure de celui-ci ou au niveau de l'aisselle pour traiter un bras fracturé; (iv) **générale** lorsque les médicaments et les gaz anesthésiques sont administrés pour des interventions chirurgicales lourdes nécessitant une immobilité totale pendant une durée prolongée. Le patient perd conscience puis se réveille une fois l'intervention terminée.

L'**anesthésie tumescence** est un type particulier d'anesthésie locale. Elle s'obtient en injectant des quantités plus importantes de liquides contenant en association un anesthésique local dilué et de l'adrénaline. Elle est utilisée en chirurgie plastique, esthétique et dermatologique, lorsqu'elle intervient sur de larges surfaces de peau, comme la liposuction.

L'**anesthésie générale** débute habituellement lorsque l'anesthésique est injecté dans un cathéter inséré dans la veine du bras ou du dos de la main. Ce procédé rapide et paisible d'endormir une personne est connu sous le nom « d'induction » de l'anesthésie. Il est également possible d'induire une anesthésie avec des gaz anesthésiques inhalés à l'aide d'un masque. Ces gaz anesthésiques volatiles ont en commun le fait d'être liquides à température ambiante mais de pouvoir facilement passer à l'état de vapeur.

Afin de maintenir le patient inconscient, un mélange d'oxygène et de gaz anesthésiques est administré par inhalation. On peut aussi administrer à la place de ceux-ci un médicament en perfusion intraveineuse lente. Cette partie de l'anesthésie est connue sous le nom « d'entretien » de l'anesthésie. Au cours de cette période, tous les paramètres vitaux du patient tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la température corporelle, la saturation d'oxygène du sang et la respiration sont surveillés.

L'anesthésie permet de pratiquer des interventions chirurgicales pendant que le patient est endormi et donc sans souffrir de l'opération. L'industrie pharmaceutique recherche des produits anesthésiques nouveaux et meilleurs.

Il est parfois nécessaire de recourir à des myorelaxants pour permettre au chirurgien de relâcher le tonus musculaire normal qui existe même lorsqu'une personne est endormie. Le mode d'action des myorelaxants encore appelés agents paralysants (inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants), consiste d'empêcher temporairement le passage de l'influx nerveux entre un nerf et un muscle. Ils ont été introduits en pratique clinique en 1942. Le premier myorelaxant connu a été le curare, déjà utilisé au 14^{ème} siècle par les Indiens d'Amérique du Sud, au niveau de la pointe de leurs flèches pour paralyser leurs proies.



Lors de l'utilisation d'un myorelaxant, comme les muscles respiratoires sont en fait paralysés, il convient de mettre sous contrôle la respiration du patient. A cet effet, un tube est introduit dans la trachée et un appareil appelé insufflateur gonfle et dégonfle les poumons du patient, suivant un rythme précis et contrôlé.

Un anesthésique général peut entraver le réflexe naturel de la toux qui normalement empêche le passage de corps étrangers dans les voies respiratoires. Lorsqu'un tel réflexe est aboli, le contenu de l'estomac peut remonter dans la gorge au cours de l'intervention et être inhalé, entraînant des lésions au niveau du tissu pulmonaire. C'est une des raisons pour laquelle les personnes ne sont pas autorisées à manger ou boire avant une intervention chirurgicale.

Quand une anesthésie est-elle nécessaire?

Il ne faut pas avoir beaucoup d'imagination pour concevoir qu'une personne non anesthésiée et souffrant d'une blessure chirurgicale ou d'autres traumatismes est en proie à une douleur violente et à une grande détresse ainsi qu'à une tension extrême des muscles squelettiques. L'augmentation massive du tonus du système nerveux autonome entraîne notamment des sueurs, une tachycardie et de l'hypertension. Une telle expérience laisse pour toujours dans la mémoire le souvenir d'un événement aigu et désagréable pour celui qui l'a subi.

D'après les derniers chiffres disponibles, le nombre d'anesthésistes diplômés en Europe est estimé à environ 60.000, dont 1.100 en République Tchèque, 800 en Finlande, 8900 en France, 11.600 en Allemagne, 1.500 en Grèce, 500 en Hongrie, 9.500 en Italie, 350 en Lettonie, 225 en Slovénie, 4.800 en Espagne, 950 en Suède et 3.000 au Royaume-Uni. En supposant qu'un anesthésiste réalise en moyenne entre 5 à 10 interventions par jour ouvré, on estime à 90 millions le nombre d'interventions impliquant une anesthésie en Europe par an.

Quels sont les traitements actuels?

Une anesthésie est souvent précédée par une prémédication. L'objectif d'une prémédication est de permettre au patient d'arriver dans la salle d'opération dans de bonnes conditions sans que ce traitement ne provoque d'interférences sur son état respiratoire et cardiovasculaire. Les médicaments les plus fréquemment utilisés en prémédication sont des tranquillisants à courte durée d'action. Afin d'anticiper la douleur chirurgicale, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'autres antidouleurs peuvent être administrés à titre préventif.

Depuis cinquante ans, les produits d'induction les plus couramment utilisés sont les barbituriques hydrosolubles à action rapide. Ces médicaments sont toujours utilisés aujourd'hui et jouissent d'un long passé de tolérance et de fiabilité.

Plus récemment, un médicament administré par voie intraveineuse n'appartenant pas à la classe des barbituriques les a supplantés. L'utilisation de ce produit offre en effet l'avantage d'être suivie de moins de nausées et de vomissements post-opératoires et

d'un réveil plus rapide et plus serein. Cette molécule peut aussi être administrée en perfusion lente pour maintenir l'anesthésie à la place des gaz. Elle est également utilisée pour induire une sédation chez les patients en unité de soins intensifs ainsi qu'une sédation générale au cours d'actes diagnostiques ou d'interventions chirurgicales.

L'anesthésie peut aussi être induite par inhalation de gaz. Autrefois, tous les anesthésiques étaient administrés par cette voie. Elle demeure aujourd'hui une technique utile et souvent utilisée pour les malades peu coopératifs. Les chlorofluorocarbones et les composés éthers sont les plus fréquemment utilisés à cette fin.

Les deux dernières décennies ont vu la chirurgie "de jour" prendre de plus en plus d'essor, une évolution qui a marqué l'orée d'une nouvelle ère pour la pratique chirurgicale. L'anesthésie régionale, qu'elle soit épidurale, spinale ou par des voies périphériques offre un certain nombre d'avantages dont peuvent bénéficier les patients ambulatoires car ces techniques réussissent désormais à les libérer de la douleur et cela sans sédation. Elles dispensent d'un long séjour en hôpital et d'une antalgie post-opératoire prolongée.

S'agissant des anesthésies locales ou loco-régionales, des solutions injectables d'anesthésiques, d'acides aminés ou d'amino-esters ont été utilisées depuis le milieu des années 1950. Le besoin en anesthésiques locaux à longue durée d'action et possédant un bon profil de tolérance a été à l'origine du développement d'autres molécules. Les tout derniers médicaments introduits ont une structure moléculaire spécifique qui leur confère des caractéristiques différentes, par exemple une solubilité lipidique réduite qui entraîne une durée d'action de l'anesthésie légèrement plus courte et un blocage plus court des nerfs moteurs.

Les solutions de molécules plus récentes à différentes concentrations sont indiquées dans l'anesthésie péridurale, pour une administration au niveau des articulations, pour un blocage de certains nerfs et pour une anesthésie locale d'infiltration chez l'adulte et l'enfant. Elles sont également recommandées pour des rachianesthésies et pour le traitement de la douleur post-opératoire ou au cours du travail, lors de l'accouchement, via une administration intermittente ou continue grâce à un cathéter à demeure. Des groupes de recherche ont également montré qu'une perfusion péridurale de tels médicaments peut apporter un soulagement suffisant pendant une durée pouvant atteindre 72 heures après une intervention chirurgicale abdominale lourde. L'ajout d'un opiacé améliore le contrôle de la douleur de manière dose-dépendante.

Dans l'anesthésie loco-régionale, différents médicaments adjuvants sont utilisés en association avec les anesthésiques locaux permettant de diminuer la dose de chacun de ces médicaments et de maintenir une efficacité antalgique, tout en diminuant l'incidence et la sévérité des effets non souhaités.

Les molécules ayant une activité agoniste alpha-2 partielle engendrent un effet antalgique, en activant le système inhibiteur noradrénergique des nerfs descendants et en inhibant la transmission d'un nerf à l'autre. De telles molécules agissent de manière synergique avec les anesthésiques locaux par ouverture des canaux potassiques, la cellule n'étant alors plus réceptive aux stimuli.



Le récepteur N-méthyl-d-aspartate joue un rôle important dans le développement de la douleur neuropathique. Administrées en même temps que des anesthésiques locaux, les molécules agissant comme des antagonistes du récepteur N-méthyl-d-aspartate diminuent le délai d'apparition de l'effet de blocage sensitif et améliorent le soulagement de la douleur post-opératoire.



Il a été montré que les molécules inhibant l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur, également connus sous le nom d'anticholinergiques, retardaient la durée du blocage de la sensibilité et du blocage moteur. Ils sont également administrés systématiquement par exemple, en prévision d'une laryngoscopie par fibre optique.

Les agonistes alpha-adrénergiques, médicaments vasoconstricteurs, sont administrés pour retarder l'absorption par l'organisme des anesthésiques locaux. Ceci entraîne une augmentation de la capture neuronale avec une amélioration de la profondeur de l'anesthésie locale ainsi qu'une prolongation de sa durée. L'association d'opiacés bien adaptés à des anesthésiques locaux permet de diminuer les doses de ces deux catégories de médicaments. Le choix de l'opiacé est effectué en fonction du début de l'action, de sa durée et de sa propension à induire des effets non souhaités.

Un effet antalgique post-opératoire suffisant est un préalable à la réussite de toute chirurgie ambulatoire. Environ 30 à 40 pour cent des patients sortant de l'hôpital souffriraient de douleur modérées à sévères au

cours des deux premiers jours suivant l'intervention. La douleur post-opératoire est souvent responsable d'un retard à la sortie du patient. Les antalgiques oraux, comme les opiacés faibles ou les AINS, constituent la base de la poursuite du contrôle de la douleur à domicile. Il est important d'exhorter les patients à prendre leurs médicaments à titre de précaution et régulièrement, avant que l'effet anesthésique local n'ait disparu.

Chez les patients ayant des nausées et vomissements rebelles post-opératoires, des agonistes des récepteurs 5HT₃ sont administrés. Généralement, ils assurent une bonne prévention, en évitant les nausées.

Dans certains cas, un anesthésique à usage local, sous forme d'une émulsion constituée de deux anesthésiques locaux, peut être appliqué. Ce médicament permet d'insensibiliser une peau intacte avant l'introduction d'une aiguille ou la réalisation des actes chirurgicaux superficiels. Il s'applique sur une peau intacte, sur des muqueuses génitales ou des ulcères des jambes. Appliqué sur une peau intacte ou sur des ulcères des jambes, il est recouvert d'un pansement occlusif, ce qui en facilite l'absorption.

Quels sont les traitements en développement?

Les recherches sur les médicaments myorelaxants se sont concentrées sur le délai d'action des agents bloquants neuromusculaires et sur sa levée. Depuis plus de 20 ans, des tentatives ont été faites pour développer des agents bloquants neuromusculaires à action rapide qui permettraient aux patients sous anesthésie générale d'avoir une levée rapide d'un blocage neuromusculaire total. Les produits actuels permettant de lever le blocage neuromusculaire ne peuvent être administrés que lorsque le relâchement musculaire commence à se dissiper naturellement, retardant la levée du blocage d'une durée pouvant atteindre 30 minutes.

Des méthodes en cours de développement plus récentes incluent le « wrapping », c'est-à-dire un enrobage chimique des agents bloquants neuromusculaires par des molé-

cules hôtes exogènes qui réduisent la quantité des agents bloquants neuromusculaires actifs à la jonction neuromusculaire. Des tests effectués utilisant l'encapsulation dans certaines cyclodextrines ont montré la formation rapide et efficace d'un complexe avec des agents bloquants neuromusculaires stéroïdiens.

Dans l'intervalle, un groupe d'investigateurs a poursuivi dans cette voie et a développé le premier antagoniste sélectif des agents bloquants neuromusculaires (SRBA/ selective relaxant binding agent) qui permet d'obtenir une levée du blocage induit par les agents bloquants neuromusculaires stéroïdiens dans les trois minutes suivant l'administration, permettant de recouvrer une respiration normale plus rapidement. Ce nouvel SRBA fait l'objet d'essais cliniques de phase III.

Un nouveau groupe de myorelaxants ayant un début d'action rapide et une durée d'action très courte composé de tropinyl diesters quaternaires, est actuellement en cours d'essais chez l'animal. Un autre agent bloquant neuromusculaire est en cours d'études cliniques de phase I/II. Il a montré un début d'action rapide et une durée d'action comparable aux molécules déjà existantes, sans phénomène d'accumulation.

L'anesthésie par voie intraveineuse continue encore à évoluer. On comprend mieux la distribution, le métabolisme et l'action des anesthésiques dans l'organisme, ce qui conduit à développer des modèles mieux adaptés et plus exacts. Les scientifiques développent actuellement un nouvel hypnotique intraveineux qui possède certaines des caractéristiques des molécules existantes mais dont la durée d'élimination est plus rapide et qui ne s'accumule pas après perfusion prolongée. En raison des différences dans son profil pharmacocinétique, il pourrait devenir un autre anesthésique possible. Des études n'ont pas encore été réalisées chez l'homme. Un tel progrès aura non seulement des conséquences sur la pratique clinique de l'anesthésie intraveineuse mais sur toutes les anesthésies générales.

Les chercheurs travaillent aussi sur de nouveaux systèmes de libération de médicaments. Divers groupes portent leurs efforts sur le développement d'un dispositif transdermique de contrôle de la douleur activé par le patient et permettant la libération d'un anesthésique opiacé, sans recours à une aiguille, grâce à une technique spéciale dite iontophorétique. Ces dispositifs pourraient être utilisés dans le traitement de la douleur après chirurgie abdominale, orthopédique et thoracique.

Le dispositif transdermique de contrôle de la douleur activé par le patient consiste en un timbre (ou dispositif transdermique) de la taille d'une carte de crédit appliqué sur le bras ou sur la partie supérieure de la poitrine. Il est pré-programmé pour libérer chaque heure des doses déterminées à la demande du patient; il peut durer toute la journée. Les principaux bénéfices apportés par de tels dispositifs sont leur facilité d'emploi et la possibilité pour le patient de se déplacer. La diminution du travail des infirmières, du coût des soins et du risque d'erreurs d'administration pourraient également être portés au crédit de tels systèmes.

La voie d'administration intra-nasale et inhalée constituent d'autres modes de libération des opiacés ne nécessitant pas l'utilisation d'une aiguille. L'administration intranasale des opiacés peut être très utile en pédiatrie. D'autres études sont en cours sur des formulations liposomales d'opiacés pour des anesthésies péridurales de longue durée. Cette administration nécessitera toujours une aiguille et/ou un cathéter.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Les améliorations et les progrès réalisés en pharmacologie, couplés à des dispositifs de surveillance high-tech permettront d'aboutir à des processus anesthésiques sûrs et efficaces. Le traitement des données en est un autre aspect. Les informations que l'on obtenait antérieurement uniquement grâce à une sonde introduite dans un vaisseau sanguin peuvent l'être aujourd'hui, grâce à une sonde cutanée appliquée facilement autour d'un doigt.

De telles méthodes réduisent les procédures complexes d'autrefois à des gestes moins coûteux et moins consommateurs de temps. De grands appareils d'anesthésie ont été développés; ils possèdent une mémoire permettant une analyse des tendances et un enregistrement sans papier.

Pour découvrir de meilleurs agents hypnotiques et sédatifs, trois principales stratégies semblent prometteuses: (i) une reformulation possible et une optimisation de molécules existantes; (ii) le développement de molécules précurseurs des médicaments déjà utilisés, et ce afin de diminuer les problèmes liés à leur administration et à leur posologie, par exemple l'hydrosolubilité; et (iii) la synthèse de nouvelles « molécules douces » qui sont rapidement dégradées en métabolites inactifs conduisant à un réveil rapide et à une moindre dépression respiratoire.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat