



## Histoire et pharmacologie de l'alfaxalone (Alfaxan®), un agent d'induction et d'entretien de l'anesthésie générale



Jean-Jacques Kona-Boun, DMV, MSc, DACVA  
Service d'anesthésiologie  
Centre vétérinaire DMV

Plusieurs appellations:

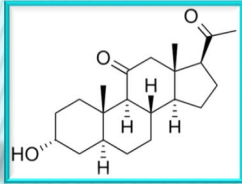
Alfaxalone CD: cyclodextrine

Alfaxalone HPCD: 2-hydroxypropyl- $\beta$  cyclodextrine

Alfaxalone RTU: ready to use

Alfaxalone BP: british pharmacopoeia

## Structure moléculaire

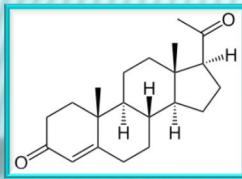


Alfaxalone

Alfaxalone = 3- $\alpha$ -hydroxy-5- $\alpha$ -pregnane-11,20-dione

Alfaxalone = stéroïde (neuroactif, ou neurostéroïde)

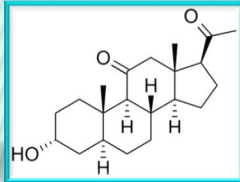
Autres noms: alphaxalone, alphaxolone, alfaxolone



Progesterone

Alfaxalone = analogue structural de la progestérone.

## Structure moléculaire

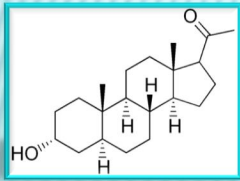


Alfaxalone

Alfaxalone = 3- $\alpha$ -hydroxy-5- $\alpha$ -pregnane-11,20-dione

Alfaxalone = stéroïde (neuroactif, ou neurostéroïde)

Autres noms: alphaxalone, alphaxolone, alfaxolone



Allopregnanolone

Alfaxalone = analogue structural de la progestérone

Neurostéroïdes endogènes: ex. allopregnanolone (dérivé de progestérone).

Image allopregnanolone: alfaxalone = neurostéroïde synthétique, exogène, mais il existe de nombreux stéroïdes neuroactifs naturels fabriqués par l'organisme, ex. allopregnanolone.

L'allopregnanolone, ou 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -prégnan-20-one ou 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tétrahydroprogestérone ou THP, est une hormone retrouvée dans le sang et le cerveau. Elle provient du métabolisme de la progestérone.

De récentes études ont montré qu'elle exerçait un effet anxiolytique au niveau central. Cet effet est dû à la fixation de l'hormone au récepteurs GABA-A. Par conséquent, on lui associe aussi des effets anticonvulsivants, hypnotiques, sédatifs, analgésiques et anesthésiques<sup>[2]</sup>.

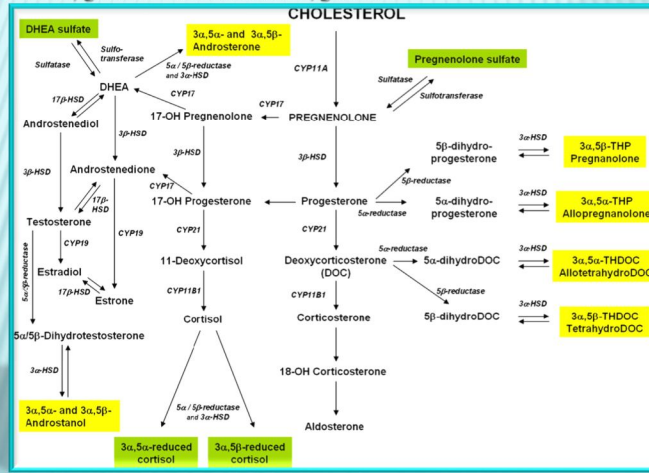
On a aussi pu montrer qu'un déficit en allopregnanolone était corrélé à un risque majoré de dépression, ainsi qu'à des troubles de l'humeur<sup>[3]</sup>.

A la puberté, le cerveau des adolescents subirait encore de profonds remaniements au niveau de l'expression des récepteurs, notamment des récepteurs au GABA, remaniements qui se poursuivraient pendant la vingtaine. Ces changements semblent expliquer les modifications comportementales et cognitives associées à cette période de la croissance<sup>[4]</sup>.



## Démystification des neurostéroïdes: origines

Cerveau, glandes surrénaliennes, gonades



Plusieurs neurostéroïdes sont issus de la transformation de stéroïdes plus "classiques", tels que la progestérone, la testostérone ou la désoxycorticostérone.

Neurostéroïdes ayant un effet inhibiteur du SNC en jaune, excitateur en vert.



## Démystification des neurostéroïdes: origines

Cerveau, gonades, glandes surréaliennes

Synthèse dans le cerveau à partir du cholestérol ou à partir de stéroïdes circulants: progestérone, testostérone, 11-déoxycorticostérone (précurseur de cortisol et aldostérone).



## **Démystification des neurostéroïdes: mécanismes d'action**

Différent des stéroïdes "classiques"

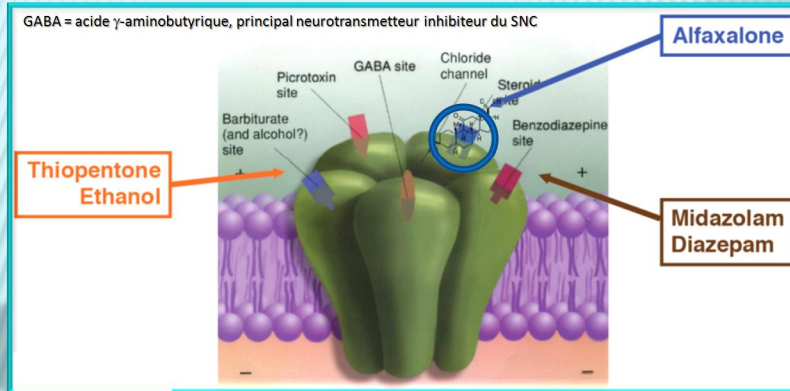
Pas d'effet sur des récepteurs nucléaires

Modulation de l'activité de certains neurotransmetteurs

Modification de la perméabilité de canaux ioniques

⇒ régulation d'influx inhibiteurs synaptiques et extrasynaptiques.

## Démystification des neurostéroïdes: mécanismes d'action



Liaison à un site allostérique

Représentation schématique d'un canal  $\text{Cl}^-$  dans une membrane plasmique neuronale. Plusieurs sites dans ce canal régulent sa perméabilité.

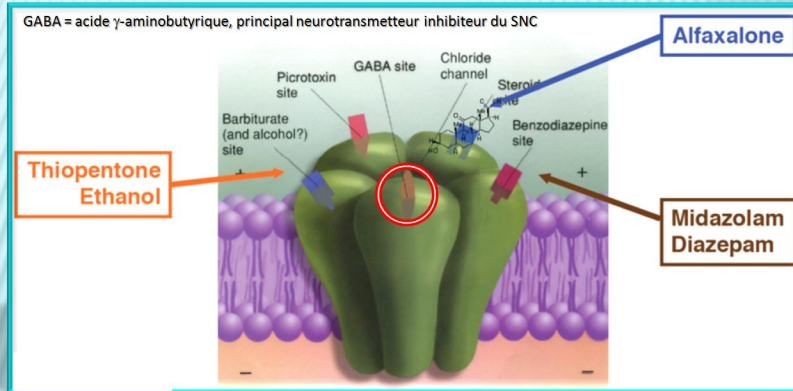
**Picrotoxine** = composé chimique extrait de la [coque du Levant](#) (*Anamirta cocculus*), un arbuste grimpant. Toxique pour l'homme, sa prise provoque des convulsions. L'extrait est un mélange équimoléculaire de picrotoxine et de picrotine, mais seule la picrotoxine est active biologiquement<sup>[2]</sup>.

La picrotoxine est un inhibiteur des [canaux ioniques  \$\text{GABA}\_A\$](#)  qui sont les principaux canaux inhibiteurs du système nerveux central des [vertébrés](#). Leur inhibition revient donc à une augmentation de l'activité électrique du cerveau, source des convulsions.

L'inhibition des canaux par la picrotoxine ne survient que si les canaux  $\text{GABA}_A$  sont activés. Les recherches montrent que la picrotoxine ferme le pore ionique par lequel s'engouffrent les ions chlorure dans le neurone. Le site de fixation de la picrotoxine n'est pas accessible dans l'état fermé, *quiescent*, du canal.

La picrotoxine peut être utilisée pour traiter une intoxication aiguë aux [barbituriques](#). Les barbituriques maintiennent les canaux  $\text{GABA}_A$  ouverts plus longtemps que la normale. Son action inhibitrice sur les canaux ouverts fait de la picrotoxine un traitement de choix pour ce type d'empoisonnement, qui peut survenir au cours d'une [anesthésie générale](#) ou après une tentative de suicide médicamenteux (somnifères).

## Démystification des neurostéroïdes: mécanismes d'action



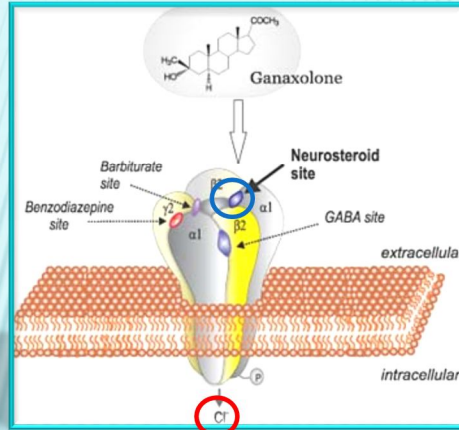
Liaison à un site allostérique modulant l'activité du récepteur GABA<sub>A</sub> sur les canaux Cl<sup>-</sup> des membranes plasmiques neuronales

Les effets du GABA se font par l'activation de 2 types de récepteurs membranaires:

- \* récepteurs **GABA<sub>A</sub>**, ionotropes (provoquant le mouvement transmembranaire d'ions);
- \* récepteurs **GABA<sub>B</sub>**, métabotropes (provoquant l'activation de protéines intervenant dans le métabolisme, souvent des protéines G).



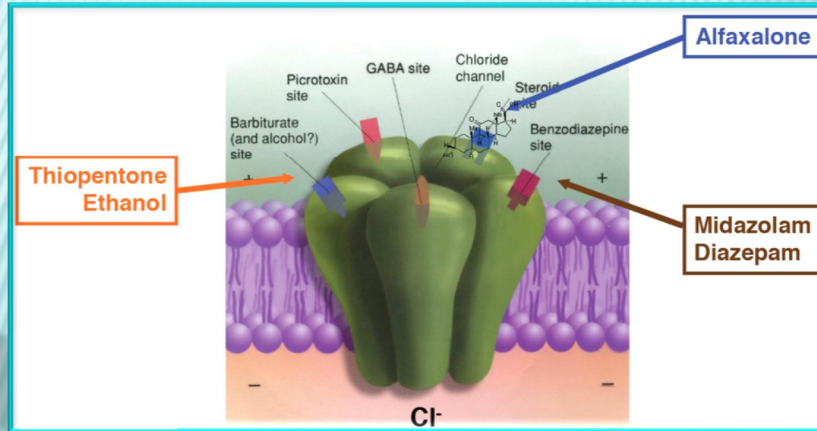
## Démystification des neurostéroïdes: mécanismes d'action



⇒ ↑ perméabilité à  $\text{Cl}^-$  (idem GABA, benzodiazépines, barbituriques, propofol, étomidate, possiblement éthanol) ⇒ hyperpolarisation membranaire neuronale

Et possiblement aussi de l'éthanol, ce qui expliquerait au moins en partie les effets de l'alcool sur le SNC.

### Démystification des neurostéroïdes: mécanismes d'action



⇒ ↓ potentiels d'action ⇒ hypoexcitabilité neuronale du SNC ⇒ anesthésie



## **Démystification des neurostéroïdes: propriétés pharmacologiques**

Modulateurs (inhibiteurs) de l'activité du SNC

Effet dépresseur SNC du cholestérol rapporté en 1927

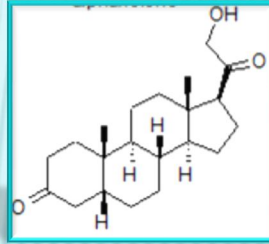
Années 40: Hans Selye, père du concept du "stress" en physiologie, a montré effets anesthésiques de stéroïdes apparentés à progestérone.



## Démystification des neurostéroïdes: propriétés pharmacologiques

Plusieurs molécules cliniques: abandonnées, utilisées, ou sous investigation

Hydroxydione



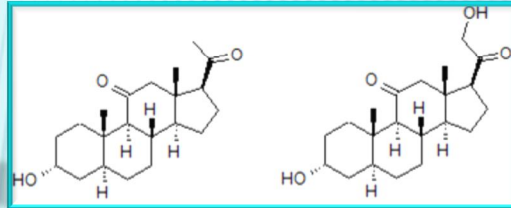
Hydroxydione: usage rapporté chez humain (par Murphy et coll.) au milieu des années 50 (1955). Agent anesth avec peu d'effets CV et respiratoires mais causait irritation veineuse ⇒ abandonné.

## Démystification des neurostéroïdes: propriétés pharmacologiques

Plusieurs molécules cliniques: abandonnées, utilisées, ou sous investigation

Hydroxydione

Alfaxalone-alfadolone  
(Saffan, Althesin)



Althesin a remplacé hydroxydione, mêmes effets mais sans irritation veineuse, agit plus rapidement et moins longtemps.

Index thérapeutique élevé. Alfadolone = aussi neurostéroïde, environ la moitié de la puissance de alfaxalone mais augmente de 3 fois sa solubilité dans le véhiculant.

Chez humain, métabolisme hépatique, métabolites inactifs éliminés dans bile et urine. Traverse barrière placentaire mais faibles concentrations dans fœtus vs mère.

Abandonné à cause de la toxicité du véhiculant (voir plus loin).



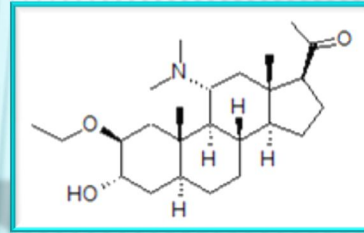
## Démystification des neurostéroïdes: propriétés pharmacologiques

Plusieurs molécules cliniques: abandonnées, utilisées, ou sous investigation

Hydroxydione

Alfaxalone-alfadolone

Minaxolone



The next neurosteroid anaesthetic introduced into human medicine was the newer **water-soluble drug minaxolone**, which is around 3 times more potent than Althesin (alfaxalone-alfadolone) and retains the favourable safety profile, without the toxicity problems seen with Althesin.

However this drug was also ultimately withdrawn, not because of problems in clinical use, but because **animal studies suggested potential carcinogenicity** and since alternative agents were available it was felt that the possible risk outweighed the benefit of keeping the drug on the market.



## Démystification des neurostéroïdes: propriétés pharmacologiques

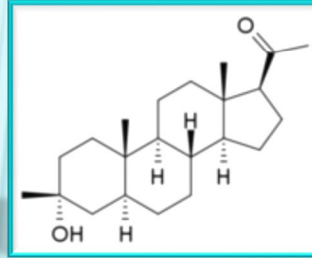
Plusieurs molécules cliniques: abandonnées, utilisées, ou sous investigation

Hydroxydione

Alfaxalone-alfadolone

Minaxolone

Ganaxolone.



The neurosteroid [ganaxolone](#), an analog of the progesterone metabolite allopregnanolone, has been extensively investigated in animal models and is currently in clinical trials for the treatment of [epilepsy](#).



## Démystification des neurostéroïdes: propriétés pharmacologiques

Effets comportementaux variables selon molécules et doses: anxiolytique (direct et indirect), sédatif, antiépileptique, anesthésique

Modulateurs du développement du SNC: neurogénèse, neurorégénération, myélinisation, neuroprotection, mémoire

Modulateurs de l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales, de la réponse de stress.

### Effets comportementaux:

Certain [antidépresseur](#) drugs such as [fluoxetine](#) and [fluvoxamine](#) which are generally thought to act primarily as [selective serotonin reuptake inhibitors](#) have also been found to **increase the levels of certain neurosteroids**. Based on these studies, it has been proposed that increased levels of neurosteroids induced by fluoxetine or fluvoxamine **may significantly contribute to or even be the predominant mechanism of action of these antidepressant drugs**. Diazépam agirait aussi possiblement en ↑ quantité de neurostéroïdes (en plus de action directe sur récepteur GABA<sub>A</sub>).

### Effets sur développement neuro:

↓ ou absence de neurostéroïdes durant développement peut ⇒ probl de développement nerveux, probl de comportement, probl psychiatriques.

### Effets sur réponse de stress:

Par exemple, un pic d'activité de l'alloprégnanolone (neurostéroïde dérivé de la progestérone) intervient environ une heure après un [stress](#).





## Démystification des neurostéroïdes: propriétés pharmacologiques

Pathologies comportementales/neuro associées à déficits de neurostéroïdes et même de stéroïdes "classiques", ex. dérivés de progestérone, selon cycle ovarien

Dépression post-partum

Epilepsie cataméniale

Tension prémenstruelle ("syndrome prémenstruel")

⇒ explication, en partie, de la plus grande sensibilité rapportée des femelles gestantes aux agents anesthésiques?.

Cataménial (from the Greek kata, by; men, month) : qui a rapport à la menstruation. Catamenial epilepsy refers to seizure exacerbation in relation to the menstrual cycle. Traditionally, the term has been used to refer to seizure exacerbation at the time of menstruation.

Il est très tentant d'expliquer, au moins en partie, ↑ sensibilité aux agents anesth chez femelles gestantes par ↑ neurostéroïdes (ex. alloprégnanolone dérivée de progestérone). Gestation ↑ également l'expression du récepteur GABA<sub>A</sub> et la sensibilité de ce récepteur pour ses ligands au niveau cérébral.



## Historique de l'usage clinique de l'alfaxalone

Début des années 70: alfaxalone comme alternative à hydroxydione

Alfadolone combinée à alfaxalone pour ↑ effets anesthésiques et ↑ solubilité dans le véhiculant

⇒ Althesin chez humain et Saffan ("Safe anesthesia") en méd. vét.





## Historique de l'usage clinique de l'alfaxalone



Alfaxalone et alfadolone pas hydrosolubles

⇒ solubilisés (émulsion lipidique) avec huile de ricin ("castor oil") polyéthoxylée = Cremophor EL (surfactant non ionique stabilisateur d'émulsion)

Cremophor EL = émulsifiant initial de propofol et diazépam.

**Cremophor EL** = polyethoxylated castor oil (huile de ricin). It is prepared by reacting 35 moles of [ethylene oxide](#) with each mole of [castor oil](#).

The resulting product is a mixture: the major component is the material in which the hydroxyl groups of the castor oil [triglyceride](#) have [ethoxylated](#) with ethylene oxide to form [polyethylene glycol ethers](#). Minor components are the polyethyleneglycol [esters](#) of [ricinoleic acid](#), polyethyleneglycols and polyethyleneglycol ethers of [glycerol](#).<sup>[1]</sup> Cremophor EL is a synthetic, [nonionic surfactant](#). Its utility comes from its ability to stabilize [emulsions](#) of nonpolar materials in [aqueous](#) systems.

Cremophor EL is an [excipient](#) or additive in drugs. Therapeutically, modern drugs are rarely given in a pure chemical state, so most active ingredients are combined with excipients or additives such as Cremophor EL

### Uses

[Miconazole](#), anti-fungal

[Paclitaxel](#), anti-cancer

[Docetaxel](#), anti-cancer

Aci-Jel (acetic acid / oxyquinoline / ricinoleic acid - vaginal)

[Sandimmune](#) (cyclosporine injection, USP)

[Nelfinavir mesylate](#), [HIV](#) protease inhibitor

[Propofol](#), intravenous anaesthetic agent, originally presented in Cremophor for trials; now presented in a lipid emulsion



## Historique de l'usage clinique de l'alfaxalone

Nombreux rapports de réactions d'hypersensibilité (jusqu'à la mort) chez humains, chiens et chats, dus à Cremophor EL

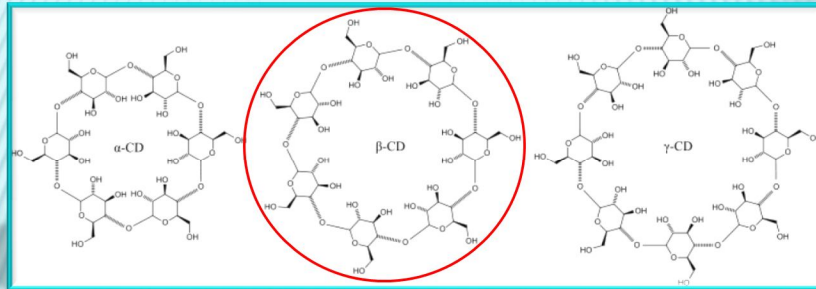
Chats: hyperémie des coussinets et des oreilles, œdème pulmonaire

Chiens et humains: réactions anaphylactoïdes ⇒ érythème, urticaire, hypotension

⇒ Althesin retiré du marché humain au début des années 80

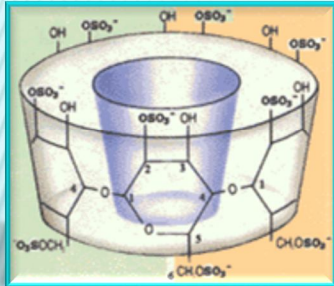
⇒ Saffan pas homologué chez chien et peu à peu abandonné en pratique vétérinaire.

## Nouvelle formulation de l'alfaxalone: $\beta$ -cyclodextrine



Cyclodextrines = famille d'oligosaccharides cycliques issus de la dégradation bactérienne de l'amidon.

## Nouvelle formulation de l'alfaxalone: $\beta$ -cyclodextrine



Cyclodextrines = "molécules-cages", forme de cône avec centre hydrophobe et extérieur hydrophile

Alfaxan = alfaxalone encapsulée dans HPCD (2-hydroxypropyl- $\beta$  cyclodextrine)

⇒ ↑ hydrosolubilité de l'alfaxalone

Cyclodextrines pas associées à histaminolibération.



### **Nouvelle formulation de l'alfaxalone: entreposage**

Conserver à température ambiante 15-30 °C

Ne pas réfrigérer ni congeler

Pas d'agent conservateur ⇒ jeter toute portion inutilisée (Canada, mais conservation jusqu'à 7 jours au réfrigérateur autorisée en Australie)

Protéger contre la lumière

Pas contrôlé ⇒ armoire fermée à clé pas obligatoire (mais bonne précaution!).

Alfaxan favorise la croissance bactérienne mais moins que le propofol.



## Bibliographie

- Belelli D, Lambert JJ (2005) Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA<sub>A</sub> receptor. *Nature Rev Neurosci* 6, 565-575
- Mellon SH, Griffin LD (2002) Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab* 13(1), 35-43
- Morrow AL (2007) Recent developments in the significance and therapeutic relevance of neuroactive steroids. Introduction to the special issue. *Pharmacol Ther* 116, 1-6
- Muir WW, Lerche P, Wiese A, et coll. (2008) Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaest Analg* 35, 451-462
- Muir WW, Lerche P, Wiese A, et coll. (2009) The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet Anaest Analg* 36, 42-54
- Murrell J (2009) Alfaxalone (Alfaxan® CD-RTU). *UK Vet* 14(5), 1-2
- Swerdlow M (1973) Althesin, a new intravenous anaesthetic. *Can Anaesth Soc J* 20(2), 186-191 .