



**HAL**  
open science

# Etude comparative du sufentanil versus remifentanil en anesthésie générale au Centre Hospitalier de Neufchâteau en termes de coût et d'efficacité

Viet-Cuong Nguyen

## ► To cite this version:

Viet-Cuong Nguyen. Etude comparative du sufentanil versus remifentanil en anesthésie générale au Centre Hospitalier de Neufchâteau en termes de coût et d'efficacité. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733576

**HAL Id: hal-01733576**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733576>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2012**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

***THESE***

Présentée et soutenue publiquement

le vendredi 8 juin 2012, sur un sujet dédié à :

**ETUDE COMPARATIVE DU SUFENTANIL VERSUS  
REMIFENTANIL EN ANESTHESIE GENERALE AU  
CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHÂTEAU EN  
TERMES DE COÛT ET D'EFFICACITE**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Viet-Cuong NGUYEN**  
né le 26 janvier 1982 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

Président :	M. Stéphane GIBAUD,	Pharmacien, Praticien Hospitalier
Juges :	M. David ATTIVI, Mme. Corinne MEREGNANI, Mme. Colette ZINUTTI,	Pharmacien, Praticien Hospitalier Anesthésiste-réanimateur, Praticien Hospitalier Maître de Conférences

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2011-2012**

***DOYEN***

Francine PAULUS

***Vice-Doyen***

Francine KEDZIEREWICZ

***Directeur des Etudes***

Virginie PICHON

***Président du Conseil de la Pédagogie***

Bertrand RIHN

***Président de la Commission de la Recherche***

Christophe GANTZER

***Président de la Commission Prospective Facultaire***

Jean-Yves JOUZEAU

***Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Responsable ERASMUS :***

***Responsable de la filière Officine :***

***Responsables de la filière Industrie :***

***Responsable du Collège d'Enseignement***

***Pharmaceutique Hospitalier :***

***Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :***

***Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :***

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

***ASSISTANT HONORAIRE***

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ <sup>3</sup>	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN <sup>3</sup>	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

<i>ENSEIGNANTS (suite)</i>	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV <sup>3</sup>	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT <sup>3</sup>	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
<b>PROFESSEUR AGREGÉ</b>		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

<sup>3</sup> En attente de nomination

\* Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A notre Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur Stéphane GIBAUD**

**Maître de conférences de pharmacie clinique à la Faculté de Pharmacie de Nancy  
et praticien hospitalier au centre hospitalier de Neufchâteau**

Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir présider ce travail et de nous conseiller tout au long de sa réalisation.

Nous avons eu la chance de profiter de ses fins jugements et de ses justes conseils toujours empreints de la plus grande délicatesse.

Nous lui témoignons notre gratitude et notre respect.

A nos juges,

**Monsieur le Docteur David ATTIVI**

**Pharmacien hospitalier au centre hospitalier de Neufchâteau**

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de diriger notre travail de thèse.

Que nous remercions sincèrement de nous avoir fait l'honneur de guider nos premiers pas dans le monde de la pharmacie hospitalière et d'avoir su encourager notre intérêt pour ce domaine.

Que nous admirons pour ses talents de pédagogue au cours de l'encadrement toujours attentif de nos travaux et pour son temps consacré toujours à l'écoute de ses étudiants. Votre soutien, vos conseils, votre disponibilité ont été précieux dans la réalisation et la rédaction de cette thèse.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

**Madame le Docteur Corinne MEREGNANI**

**Médecin Anesthésiste-réanimateur au centre hospitalier de Neufchâteau**

Que nous remercions vivement d'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A travers ce travail qui touche votre domaine, veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame le Professeur Colette ZINUTTI**

**Maître de conférences de pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de Nancy**

Que nous remercions sincèrement d'avoir accepté de siéger dans notre jury.

Qui a su nous encourager par son enthousiasme pour notre travail de thèse ainsi que dans nos projets personnels.

En témoignage d'affection et de respect.

*Nous tenons à remercier Madame BODIN Nicole, et Madame THOUVENIN Brigitte responsables des archives de l'hôpital de Neufchâteau, pour leurs accueils et le temps consacré à la constitution des dossiers patients.*

*Nous voulons également exprimer notre plus profonde gratitude au Docteur Blandine SCHRINNER et aux personnels soignants du service d'Anesthésie pour le temps qu'ils ont bien voulu consacrer à notre travail et notre formation.*

*Enfin, nous voudrions saluer l'ensemble de l'équipe de la pharmacie hospitalière, les préparatrices, le personnel technique, le secrétariat, les étudiants, les internes pour leurs conseils, leur convivialité et leur gentillesse.*

*A Blandine, ma femme pour m'avoir supporté durant toutes ces années, pour avoir été présente dans les moments les plus difficiles, pour m'avoir appris à aimer et pour m'avoir comblé de bonheur avec la venue de notre enfant qui fait le bonheur de son papa. Pour m'avoir également consacré ton temps dans la mise en page de cette thèse. Tu as ce pouvoir d'illuminer ma vie à chaque instant et tu me donnes chaque jour des raisons d'être fier de t'avoir comme épouse.*

*A Kylian, pour m'avoir donné ce sentiment de joie et de bonheur quand on devient papa. Ta venue au monde a complètement changé ma vie, elle est devenue encore plus belle. Je te dédie le fruit de ce travail, mon fils que j'aime.*

*A Maman, pour m'avoir donné cette force de réussir et de toujours aller au bout de ce qu'on entreprend. Pour m'avoir guidé et aidé à grandir, pour m'avoir montré ce qu'est le courage, la force, la ténacité et la persévérance. Ma vie est un enchantement, quand je m'endors, quand je m'éveille, ou quand je joue, à tout moment, une fée douce me surveille et m'entoure de soins charmants. Cette merveille : c'est ma maman.*

*A Papa, pour m'avoir donné cette volonté, cette rigueur dans mon travail, cet esprit de compétition afin de toujours me surpasser dans la vie dans tous les domaines. Ce jour est encore plus symbolique après ces derniers événements et ta présence me comble de bonheur.*

*A Sarah, sans qui ma vie aurait été triste et terne. Ce modèle de réussite que tu disposes est exemplaire et suscite bien des convoitises et de la jalousie mais tu me donnes chaque jour des raisons d'être fier de t'avoir pour sœur.*

*A Jeffrey, ce petit frère devenu mon confident et en qui je peux toujours compter. Tu ne manques pas de courage et de volonté, tu as le pouvoir de tout réaliser, ne cesse pas de rêver.*

*A mes grands-parents, un chapitre s'achève ici, et comme à tous les grands moments, je vous y dédie une place spéciale. De là-haut, vous me regardez et vous me protégez.*

*A Papy et Mamy, même éloignés je ressens votre présence qui m'entoure au quotidien au plus profond de mon cœur.*

*A mes oncles et tantes, pour tous les merveilleux moments de mon enfance et de ma jeune vie d'adulte qui n'auraient pas eu lieu sans votre soutien, votre attention et votre amour.*

*A mes cousins et cousines, et plus particulièrement Nicolas qui a su par son humour, sa joie de vivre et son courage me guider dans cette même voie.*

*A ma belle-famille qui a toujours cru en moi et qui a toujours apporté ce soutien dans les moments difficiles de ma vie. Je dédie en partie ce travail à Luc dont mon respect est infini.*

*A toi qui va arriver ...*

*Aux véritables amis, qui ont partagé une partie de ma vie et qui ont su m'encourager et m'accompagner.*

*Plus particulièrement :*

*Daniel mon plus fidèle ami des bancs universitaires. Ton humour et ta gentillesse reste inégalable. Parrain et ami, ne change jamais.*

*Christophe, malgré cette distance, notre rencontre restera inoubliable. Cette amitié sincère fait toute cette reconnaissance que j'ai pour toi.*

*Aux amis orléanais et plus particulièrement à Maxime, Mathieu et Baptiste dont l'amitié que je vous porte ne s'arrêtera jamais.*

*Abir dont le souvenir de nos années scolaires restera à jamais gravé au plus profond de mon cœur.*

*Jean-Baptiste pour sa bonne humeur qui n'a pas faibli pendant toutes ces années.*

*A mes amis pharmaciens, Florence, Aline, Emilie, Lucie, Anne-Laure, Maxime, Anne-Claire, Anne, Philippe, Elodie, Clémence, Charlotte, Nicolas, Sébastien, Benjamin...*

*A mon ami pharmacien, Patrick qui nous a quittés ce 29 avril, je te dédie ce fruit du travail, mes pensées vont pour toi et ta famille.*

*A la pharmacie Tabazza, la pharmacie des Cilleuls, la pharmacie Vilain et la Pharmacie Sztermer dont le personnel m'a gentiment accueilli et formé et dont j'ai passé les meilleurs moments de ma carrière officinale.*

*Aux amis qui partagent la même passion que moi à travers la création de notre association.*

*A tous ceux dont le prénom n'apparaît pas et qui ont partagé un moment de ma vie. Mes pensées et toute mon affection vont également pour vous.*

*"Fais de ta vie un rêve, et de ton rêve une réalité."*

*Antoine de Saint Exupéry*

*"Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas, c'est parce que nous n'osons pas qu'elles sont difficiles."*

*Sénèque*

*"Il n'y a rien de bon ni de mauvais sauf ces deux choses : la sagesse qui est un bien et l'ignorance qui est un mal."*

*Platon*

# **Table des matières**

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE THEORIQUE.....</b>	<b>17</b>
<b>I CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE .....</b>	<b>17</b>
<b>I.1 Historique.....</b>	<b>17</b>
<b>I.2 Définitions .....</b>	<b>18</b>
<b>I.3 Les différents types d'anesthésie.....</b>	<b>18</b>
I.3.1 L'anesthésie générale classique.....	18
I.3.2 L'anesthésie locorégionale (ALR) .....	19
I.3.3 L'anesthésie combinée .....	20
<b>I.4 Caractéristiques.....</b>	<b>20</b>
I.4.1 Les composantes de l'anesthésie générale .....	20
I.4.2 Inhibition des fonctions cérébrales.....	20
I.4.3 Signification clinique .....	21
<b>I.5 Modalités de la prise en charge anesthésique .....</b>	<b>21</b>
I.5.1 Principes et étapes .....	21
I.5.2 Aspect législatif.....	22
<b>I.6 La consultation d'anesthésie.....</b>	<b>24</b>

I.6.1	Préambule : .....	24
I.6.2	L'interrogatoire est la plaque tournante de la consultation. ....	24
I.6.3	L'examen clinique.....	24
I.6.4	Les examens complémentaires.....	25
I.6.5	Evaluation anesthésique et décision des modalités à suivre.....	25
I.6.6	Information du patient.....	25
<b>I.7</b>	<b>L'anesthésie générale .....</b>	<b>27</b>
I.7.1	Principes et les trois phases de l'anesthésie générale.....	27
I.7.1.1	Phase d'induction .....	27
I.7.1.2	Phase d'entretien .....	28
I.7.1.3	Phase de réveil.....	29
I.7.2	Objectifs .....	29
I.7.2.1	Effet analgésique .....	30
I.7.2.2	Effet hypnotique.....	34
I.7.2.3	Myorelaxation .....	35
<b>I.8</b>	<b>La salle de surveillance post-interventionnelle (salle de réveil ou SSPI).....</b>	<b>36</b>
I.8.1	Introduction .....	36
I.8.2	Définition .....	37
I.8.3	Organisation de la SSPI.....	38
I.8.4	Mesures générales .....	39
I.8.5	Score de réveil et critères de sortie.....	41
I.8.5.1	Délais de réveil.....	41
I.8.5.1.1	Anesthésiques intraveineux.....	41
I.8.5.1.2	Halogénés .....	41

I.8.5.1.3	Myorelaxants .....	42
I.8.5.2	Scores de réveil .....	42
I.8.5.3	Critères de sortie.....	44
<b>I.9</b>	<b>La surveillance.....</b>	<b>45</b>
I.9.1	Surveillance clinique .....	45
I.9.2	Surveillance instrumentale .....	46
I.9.3	Surveillance biologique.....	47
<b>I.10</b>	<b>Surveillance et traitement de l'hypoxémie post-opératoire.....</b>	<b>47</b>
I.10.1.1	Hypoxémie post-hyperventilation .....	47
I.10.1.2	Hypoxémie de diffusion .....	47
I.10.2	Effets dépresseurs résiduels des anesthésiques .....	48
I.10.2.1	Les mesures préventives de l'effet dépresseur respiratoire.....	48
I.10.2.2	La détection des sujets à risques.....	49
I.10.2.3	Les mesures curatives.....	50
<b>I.11</b>	<b>Traiter les effets secondaires de l'anesthésie.....</b>	<b>50</b>
I.11.1	Les nausées et vomissements.....	50
I.11.1.1	Prévention des NVPO .....	53
I.11.1.2	Traitements des NVPO en SSPI.....	53
I.11.2	L'hypothermie.....	54
<b>I.12</b>	<b>Dépister les complications précoces de l'acte chirurgical.....</b>	<b>55</b>
<b>I.13</b>	<b>Douleur postopératoire .....</b>	<b>55</b>
I.13.1	Classification .....	56
I.13.2	Conséquences physiopathologies de la douleur .....	57
I.13.2.1	De la douleur aiguë à la douleur chronique : l'algoneurodystrophie invalidante... 58	

I.13.3	Evaluation de la douleur post-opératoire.....	58
I.13.3.1	Méthodes d'auto-évaluation.....	59
I.13.3.1.1	L'échelle visuelle analogique (EVA).....	59
I.13.3.1.2	L'échelle numérique simple (ENS).....	59
I.13.3.1.3	L'échelle verbale simple (EVS).....	59
I.13.3.2	Méthodes d'hétéro-évaluation.....	59
I.13.3.3	Méthodes d'évaluation aux âges extrême de la vie.....	60
I.13.3.3.1	Evaluation de la douleur chez l'enfant.....	60
I.13.3.3.2	Evaluation chez le sujet âgé.....	61
I.13.4	Les moyens thérapeutiques.....	61
I.13.5	Conclusion sur la douleur post-opératoire.....	62
<b>I.14</b>	<b>Le risque anesthésique.....</b>	<b>63</b>
I.14.1	Facteurs déterminants.....	64
I.14.2	Classification du risque anesthésique.....	64
<b>I.15</b>	<b>Toxicité.....</b>	<b>66</b>
I.15.1	Toxicité des anesthésiques généraux.....	66
<b>II</b>	<b>LES PRODUITS UTILISÉS EN ANESTHÉSIE GÉNÉRALE.....</b>	<b>69</b>
<b>II.1</b>	<b>Les anesthésiques généraux.....</b>	<b>69</b>
II.1.1	Les anesthésiques inhalés.....	69
II.1.1.1	Pharmacocinétique.....	73
II.1.1.1.1	Absorption.....	75
II.1.1.1.2	Distribution.....	76
II.1.1.1.3	Élimination.....	77
II.1.1.2	Pharmacodynamie des agents anesthésiques par inhalation.....	78

II.1.1.3	Propriétés des différents agents volatils .....	78
II.1.1.3.1	Le protoxyde d'azote (N <sub>2</sub> O) .....	78
II.1.1.3.2	Xénon (Xe) .....	79
II.1.1.3.3	Les agents anesthésiques halogénés (AAH) .....	79
II.1.2	Les anesthésiques intraveineux .....	81
II.1.2.1	Propriétés des différentes substances .....	83
II.1.2.2	Les différents hypnotiques .....	83
II.1.2.2.1	Barbituriques .....	83
II.1.2.2.2	Propofol (Diprivan®) .....	85
II.1.2.2.3	Étomidate .....	87
II.1.2.2.4	Kétamine .....	88
II.1.2.2.5	Dropéridol .....	89
II.1.2.2.6	Les benzodiazépines (BZ) .....	90
<b>II.2</b>	<b>Les analgésiques .....</b>	<b>92</b>
II.2.1	Pharmacodynamie .....	92
II.2.2	Pharmacocinétique .....	93
II.2.3	Les effets secondaires .....	95
II.2.3.1	Respiration .....	95
II.2.3.2	Système cardiovasculaire .....	96
II.2.3.3	Divers .....	97
II.2.3.4	Dépendance .....	97
II.2.3.5	Hypothermie .....	97
II.2.3.6	Myosis .....	97
II.2.4	Place des opioïdes en anesthésie .....	98

II.2.5	Antagoniste morphinique .....	98
II.2.6	Les différents analgésiques centraux.....	99
II.2.6.1	Morphine .....	99
II.2.6.2	Mépidine (péthidine).....	100
II.2.6.3	Fentanyl.....	101
II.2.6.4	Sufentanil (Sufenta ®).....	103
II.2.6.5	Alfentanil.....	105
II.2.6.6	Rémifentanil .....	107
<b>II.3</b>	<b>Les myorelaxants : les agents curarisants .....</b>	<b>109</b>
II.3.1	Pharmacodynamie .....	109
II.3.1.1	Rappel sur la transmission neuromusculaire .....	109
II.3.2	Mode d'action.....	110
II.3.2.1	Curare dépolarisant : la succinylcholine.....	110
II.3.2.2	Curares non dépolarisants.....	112
II.3.2.2.1	Les benzyloquinolines : atracurium (Tracrium®), cis-atracurium (Nimbex®), mivacurium (Mivacron®). .....	112
II.3.2.2.2	Les aminostéroïdes : pancuronium (Pavulon®), vécuronium (Norcuron®), rocuronium (Esmeron®). .....	112
II.3.3	Classification des curares selon la durée .....	113
II.3.4	Place des curares en anesthésie .....	113
	<b>PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>115</b>
	<b>III PARTIE EXPÉRIMENTALE: ETUDE COMPARATIVE DU SUFENTANIL VERSUS RÉMIFENTANIL EN ANESTHÉSIE GÉNÉRALE AU CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHÂTEAU EN TERMES DE COÛT ET D'EFFICACITÉ.....</b>	<b>115</b>
III.1	<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>115</b>

<b>III.2</b>	<b>DEMARCHE SUIVIE .....</b>	<b>115</b>
III.2.1	Réalisation de l'étude comparative .....	115
III.2.1.1	Consultation du registre des stupéfiants .....	116
III.2.1.2	Consultation des dossiers patients et recueil d'informations.....	117
III.2.1.2.1	Présentation du dossier patient .....	117
III.2.1.2.2	Le recueil d'informations, outils d'exploitation et les problèmes rencontrés.....	118
III.2.2	Les critères d'exclusion de notre étude .....	119
III.2.3	Mise en œuvre pratique .....	120
III.2.3.1	Etude du profil des patients recrutés pour l'étude .....	120
III.2.3.1.1	Etude de l'efficacité pendant la phase d'anesthésie.....	121
III.2.3.1.2	Etude de l'efficacité en salle post-opératoire.....	121
III.2.3.2	Etude du coût sur un échantillon de 60 patients .....	121
III.2.3.2.1	Etude du coût pendant la phase d'anesthésie.....	122
III.2.3.2.2	Etude du coût en salle post-opératoire.....	124
<b>III.3</b>	<b>RESULTATS ET DISCUSSIONS .....</b>	<b>126</b>
III.3.1	Profil des patients recrutés pour l'étude au CH de Neufchâteau ( <i>tableau 12</i> ) .....	126
III.3.2	Critères d'efficacité .....	127
III.3.2.1	Critères d'efficacité en salle d'opération : Etude des paramètres hémodynamiques ..	127
III.3.2.1.1	La fréquence cardiaque.....	127
III.3.2.1.2	La pression artérielle .....	129
III.3.2.2	Critères d'efficacité en salle de surveillance post-interventionnelle .....	131
III.3.2.2.1	Etude du score d'Aldrete .....	131
III.3.2.2.2	Fréquence dans la survenue des nausées et vomissements.....	132
III.3.2.2.3	Délai de sortie de SSPI .....	134

III.3.3 Critères de coût.....	135
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>136</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>140</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>141</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Anesthésie par voie intraveineuse (à gauche) et anesthésie par inhalation (à droite) .....	28
Figure 2 : Circuit de l'influx nerveux de la douleur .....	31
Figure 3 : Les voies ascendantes de la douleur .....	32
Figure 4 : Circuit nociceptif .....	33
Figure 5 : Cinétique des agents par inhalation administrés en circuit ouvert à 0,5 CAM : évolution de leur concentration alvéolaire (FA) par rapport à leur concentration inspirée (FI) .....	72
Figure 6 : Décroissance de la concentration alvéolaire des agents halogénés après l'arrêt de leur administration.....	73
Figure 7 : Analogie hydraulique de Mapleson (A. agent anesthésique peu soluble, B. agent anesthésique très soluble).....	74
Figure 8 : Structure chimique des anesthésiques inhalés .....	81
Figure 9 : Structure chimique du thiopental.....	84
Figure 10 : Structure chimique du méthohexital .....	85
Figure 11 : Structure chimique du propofol .....	86
Figure 12 : Structure chimique de l'étomidate .....	87
Figure 13 : Structure chimique de la kétamine.....	88
Figure 14 : Structure chimique du Dropéridol .....	89
Figure 15 : Structure chimique du Midazolam.....	90
Figure 16 : Structure chimique du Flumazenil .....	91
Figure 17 : Structure chimique de la naloxone.....	99
Figure 18 : Structure chimique de la morphine .....	100
Figure 19 : Structure chimique de la mépéridine .....	101

Figure 20 : Structure chimique du fentanyl.....	102
Figure 21 : Structure chimique du sufentanil .....	104
Figure 22 : Structure chimique de l'alfentanil.....	106
Figure 23 : Structure chimique du rémifentanil .....	107
Figure 24 : Schéma de la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice.....	110
Figure 25 : Evolution du nombre de battements par minutes en fonction du temps pour l'Ultiva et le Sufenta.....	128
Figure 26 : Evolution de la pression artérielle en fonction du temps en salle opératoire groupe Ultiva et Sufenta.....	130
Figure 27 : Evolution graphique du score d'Aldrete en SSPI en fonction du temps.....	131
Figure 28 : Représentation graphique du pourcentage de survenue de N/V pour le groupe Ultiva et Sufenta.....	133
Figure 29 : Représentation graphique du délai de sortie de SSPI pour le groupe Sufenta et le groupe Ultiva.....	134

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différentes classes de médicament en anesthésie générale et leurs effets.....	30
Tableau 2 : Les sites de traitement de la stimulation nociceptive .....	34
Tableau 3 : Les différents stades de réveil .....	43
Tableau 4 : Score de réveil d'Aldrete modifié .....	44
Tableau 5 : Score ASA et classification .....	65
Tableau 6 : Fraction métabolisée des agents halogénés .....	67
Tableau 7 : Solubilité et puissance anesthésique des agents halogénés .....	70
Tableau 8 : Coefficient de partage des agents anesthésiques par inhalation et pourcentage de métabolisme .....	72
Tableau 9 : Récapitulatif sur les morphiniques .....	95
Tableau 10 : Classification des curares selon la durée .....	113
Tableau 11 : Critères d'efficacité et de coût sélectionnés .....	118
Tableau 12 : Profil patients de notre étude.....	126
Tableau 13 : Evolution de la fréquence cardiaque en fonction du temps, groupe Ultiva.....	127
Tableau 14 : Evolution de la fréquence cardiaque en fonction du temps, groupe Sufenta.....	127
Tableau 15 : Evolution de la pression artérielle systolique (Pas) et diastolique (Pad) en fonction du temps, groupe Ultiva .....	129
Tableau 16 : Evolution de la pression artérielle systolique (Pas) et diastolique (Pad) en fonction du temps, groupe Sufenta .....	129
Tableau 17 : Evolution du score d'aldrete pour les deux groupes en fonction du temps.....	131
Tableau 18 : Pourcentage de survenue de nausées (N) et vomissements (V) au sein du groupe Ultiva et Sufenta.....	133
Tableau 19 : Délai de sortie de SSPI pour le groupe Ultiva et Sufenta.....	134

Tableau 20 : Analyse des dépenses médicamenteuses en salle d'opération, en SSPI et coût global pour le groupe Ultiva et Sufenta .....	135
---	-----

## Liste des abréviations

AAH : **A**gents **A**nesthésiques **H**alogénés

ACh : **A**cétyl**C**holine

ADP : **A**ccès **D**ouloureux **P**aroxystiques

AG : **A**nesthésie **G**énérale

AINS : **A**nti-**I**nflammatoires **N**on **S**téroïdiens

AIVOC : **A**nesthésie **I**ntra**V**eineuse à **O**bjectif de **C**oncentration

AIVT : **A**nesthésie **I**ntraveineuse **T**otale

AL : **A**nesthésies **L**ocaux

ALR : **A**nesthésie **L**oco **R**égionale

AP-HP : **A**ssistance **P**ublique - **H**ôpitaux de **P**aris

A.S.A : **A**merican **S**ociety of **A**nesthesiology

AV : **A**nesthésiques **V**olatils

BPCO : **B**roncho**P**athie **C**hronique **O**bstructive

BZ : **B**en**Z**odiazépines

CAM : **C**oncentration **A**lvéolaire **M**inimum

CIDN : **C**ontrôle **I**nhibiteur **D**iffus **N**ociceptif

CPAP : **C**ontinuous **P**ositive **A**irway **P**ressure : **V**entilation en pression positive continue

CRF : **C**apacité **R**ésiduelle **F**onctionnelle

DSC : **D**ébit **S**anguin **C**érébral

ECG: **E**lectro**C**ardio**G**ramme

ENS : **E**chelle **N**umérique **S**imple

EVA : **E**chelle **V**isuelle **A**nalogique

EVS : **E**chelle **V**erbale **S**imple

FA : **F**raction **A**lvéolaire

FI : **F**raction **I**nspirée

GABA : **A**cide **G**amma-**A**mino**B**utirique

IASP: **I**nternational **A**ssociation to the **S**tudy of **P**ain

IMAO : **I**nhibiteurs de **M**ono**A**mine **O**xydase

INSERM : **I**nstitut **N**ational de la **S**anté **E**t de la **R**echerche **M**édicale

IV : **I**ntra**V**eineux

LCR : **L**iquide **C**éphalo-**R**achidien

NMDA : **N**-**M**éthyl-**D**-**A**spartate

NVPO : **N**ausées et **V**omissements **P**ost-**O**opératoires

OMS : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté

OPS : **O**bjective **P**ain **S**cale

PA : **P**ression **A**rtérielle

PCA : **P**atient **C**ontrol **A**nalgesia ou **ACP** : analgésie contrôlée par le patient

PSE : **P**ousse **S**eringue **E**lectrique

Qc : **D**ébit **C**ardiaque

SDRC : **S**yndrome **D**ouloureux **R**égional **C**omplexe

SFAR : **S**ociété **F**rançaise d'**A**nesthésie et de **R**éanimation

SNC : **S**ystème **N**erveux **C**entral

SRAA : **S**ystème **R**éticulé **A**scendant **A**ctivateur

SSPI : **S**alle de **S**urveillance **P**ost-**I**nterventionnelle

# **ETUDE COMPARATIVE DU SUFENTANIL VERSUS REMIFENTANIL EN ANESTHESIE GENERALE AU CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHÂTEAU EN TERMES DE COÛT ET D'EFFICACITÉ**

## **INTRODUCTION GENERALE**

Le centre hospitalier de Neufchâteau dispose d'un plateau technique constitué de deux blocs opératoires dont le nombre d'actes est d'environ 5000 par an.

- Un bloc polyvalent dédié à l'orthopédie, stomatologie, chirurgie digestive et autres.
- Un second bloc opératoire spécialisé dans la maternité et l'obstétrique.

L'utilisation de divers agents anesthésiques et dispositifs médicaux représentent un coût non négligeable dans le fonctionnement de ces deux blocs opératoires.

L'anesthésie moderne se caractérise par le souci primordial de la sécurité et les risques encourus nécessitent des professionnels compétents dont la seule préoccupation est de ramener leur patient à une récupération totale.

En 1980, en France, suite à des accidents anesthésiques mortels, il fallut la persévérance des syndicats et des sociétés savantes pour obtenir enfin en 1994 des pouvoirs publics non de simples circulaires incitatives mais des décrets obligeant les établissements publics autant que privés à adapter leur structure à cette exigence de sécurité.

Aujourd'hui, la recherche de la qualité et d'un rapport optimum coût/efficacité est devenue une thématique importante.

Quelle sera l'anesthésie de demain ? Plusieurs critères peuvent dès maintenant être définis :

- La mise au point de molécules dont l'élimination est de plus en plus rapide : c'est le cas des anesthésiques volatils, des analgésiques et des nouveaux myorelaxants. L'espoir réside dans la résolution de la quadrature du cercle des morphiniques puissants dont l'action analgésique serait dissociable de leur action dépressive respiratoire.
- L'automatisation : les progrès de l'informatique permettront de régler au plus juste par des boucles rétroactives le débit d'administration des anesthésiques inhalés ou injectés dans les veines. Cette démarche est déjà en cours de réalisation.

Elle posera alors le problème de la place de la surveillance clinique. Celle-ci pourrait être jugée superflue si l'on faisait trop confiance aux machines. Mais elle demeure primordiale. On peut dès à présent assurer que la machine gèrera tout ce qui est prévisible et qu'il reviendra à l'homme, l'anesthésiste, de traiter intelligemment tout ce qui est particulier (ce qui laisse encore un vaste champ d'intervention) et, sans délai, l'imprévisible.

- L'anesthésie « allégée » : les nouvelles tendances de la chirurgie (mini-incisions, laser, ultrasons, scalpel dirigé par ordinateur, etc.) réduisent la complexité et la durée de l'acte chirurgical. Cette évolution chirurgicale amènera l'anesthésiste à adapter ses techniques, à diminuer les doses d'anesthésiques et d'analgésiques, à se passer de plus en plus des curares.

Le référencement de nouveaux morphinomimétiques tel que le rémifentanil (ULTIVA) agoniste des récepteurs morphiniques  $\mu$ , de courte durée d'action, avec un effet " on-off "a permis un meilleur contrôle en salle de réveil. A l'achat, compte tenu du prix unitaire élevé de l'ULTIVA 1mg (4 euros HT) comparativement au SUFENTA 10  $\mu$ g/2mL (0,33 euros HT), il était nécessaire d'effectuer une étude comparative sur le coût et l'efficacité afin d'évaluer l'intérêt réel de l'ULTIVA tout en tenant compte des posologies utilisées.

Le centre Hospitalier de Neufchâteau, entre 2001 et 2007, a connu une augmentation des dépenses médicales et pharmaceutiques de l'ordre de 33% alors que l'activité médicale a baissé de 1,57%.

Dans le cadre de la maîtrise des dépenses pharmaceutiques au Centre Hospitalier de Neufchâteau, il était important de déterminer quel produit présentera le meilleur rapport bénéfice risque mais également le meilleur rapport coût et efficacité en anesthésie générale.

Dans cet objectif, une étude comparative des dépenses médico-pharmaceutiques entre le rémifentanil et le sufentanil a été réalisée sur un échantillon de 60 patients.

La première partie de notre étude présente quelques généralités concernant l'anesthésie générale ainsi que les différents produits utilisés. La seconde partie du sujet expose la partie pratique de notre travail par l'étude comparative des dépenses médico-pharmaceutiques du rémifentanil et sufentanil au Centre Hospitalier de Neufchâteau.

# PARTIE THEORIQUE

## I Caractères généraux de l'anesthésie générale

### *I.1 Historique*

Anesthésie vient de A, privatif, et de Esthésie, sensation. De tout temps, on s'est efforcé d'atténuer les sensations douloureuses liées à des actes thérapeutiques : des simples gestes ou des spiritueux, voire l'hypnotisme, plongeaient le malade dans un état d'engourdissement ou de sommeil, ou bien des applications sur le site de l'intervention, des emplâtres, le froid intense, diminuaient la sensibilité locale. Mais ces moyens étaient médiocres et parfois plus dangereux que la douleur elle-même. Si bien qu'il fallait se résigner, on ne pouvait abolir la douleur chirurgicale et cette résignation avait même conforté certains esprits dans l'idée que la douleur était utile ; quand elle n'était pas affirmée comme nécessaire [1].

L'anesthésie générale est connue depuis 1540, année où le chirurgien suisse Paracelse utilisa l'éther pour la première fois. L'anesthésie a commencé à se développer au XIX<sup>ème</sup> siècle lorsque fut réalisée la première anesthésie intraveineuse au chloral.

La véritable naissance de l'anesthésie chirurgicale date de 1846 lorsqu'en Amérique on utilisa pour la première fois en public l'éther en inhalation. Ce miracle auquel on ne croyait plus fut suivi massivement dans le monde entier et l'enthousiasme poussa à rechercher et adopter d'autres liquides volatils qu'on pût inhaler. C'est ainsi qu'un an plus tard, on en arriva au chloroforme qui devait régner sur la chirurgie pendant 60 ans, malgré les accidents mortels dont il fut indiscutablement responsable. A partir de 1860, la généralisation du protoxyde d'azote, dont les propriétés anesthésiantes étaient connues depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle, élargirent l'éventail des anesthésiques.

Depuis des progrès fondamentaux ont été réalisés avec l'emploi des barbituriques de courte durée d'action en 1927 et, à partir des années 50, avec l'apparition des anesthésiques volatiles halogénés (halothane), qui ont permis un renouveau de l'anesthésie par inhalation. S'y ajouta l'utilisation de la ventilation artificielle avec intubation endotrachéale (introduction d'un tube dans la trachée), rendue nécessaire par le recours de la curarisation, responsable d'un relâchement musculaire entravant la respiration spontanée [2].

## ***1.2 Définitions***

L'anesthésie générale, ou AG, est un acte médical dont l'objectif principal est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse, obtenue à l'aide de médicaments (drogues anesthésiques) administrés par voie intraveineuse et/ou inhalée. A cet objectif essentiel, permettant la réalisation sans mémorisation et sans douleur des interventions chirurgicales et de certains examens invasifs, s'associe la nécessité d'une surveillance continue et souvent d'un contrôle artificiel (physique et/ou pharmacologique) des fonctions vitales : respiration (fréquence et volumes respiratoires, oxymétrie), hémodynamique (fréquence et rythme cardiaques, pression artérielle), thermorégulation, tonus musculaire [3].

L'état d'anesthésie générale est défini par la combinaison d'une perte de conscience, d'une amnésie, d'une anxiolyse, d'une analgésie, d'une relaxation musculaire, et d'une atténuation des réflexes sensoriels, somatiques et hormonaux.

L'anesthésie générale est très largement utilisée lors des interventions chirurgicales. On y recourt également pour certains examens sophistiqués, long ou douloureux, afin d'améliorer le confort du patient ou d'assurer une qualité technique suffisante.

Elle s'obtient grâce à l'utilisation de divers agents anesthésiants administrés par voie respiratoire, ou parentérale (veineuse) qui entraînent une perte complète de la conscience.

Le choix de ces agents dépend de caractéristiques propres au patient (âge, poids, etc.), de ses antécédents médicaux (maladies cardiaques, rénales, hépatiques, etc.) et de la durée prévisible de l'examen ou de l'intervention chirurgicale.

En raison des spécificités de l'approche technique, physiopathologique et pharmacologique du patient anesthésié et de l'impératif de sécurité qui entourent cet acte à toutes les étapes, la pratique médicale de l'anesthésie n'est légalement possible en France que par un médecin anesthésiste-réanimateur (décret du 5 décembre 1994).

## ***1.3 Les différents types d'anesthésie***

Il existe plusieurs types d'anesthésie [4]. Classiquement, on distingue :

### **1.3.1 L'anesthésie générale classique**

L'anesthésie générale est synonyme de narcose et se démarque des techniques d'anesthésie locorégionale, entre autres, par l'abolition de l'état de conscience. Elle correspond à l'anesthésie de tout le corps. Elle s'accompagne toujours d'une abolition ou, au moins, d'une diminution nette de la conscience.

Elle comprend :

- L'anesthésie par inhalation consistant à l'administration de gaz par voie pulmonaire.
- L'anesthésie intraveineuse, par des substances injectables.

Tous ces agents ont leurs sites d'action principaux au niveau du système nerveux central (SNC = cerveau et moelle épinière).

Du fait de la limitation ou de l'abolition de l'activité respiratoire par l'AG, celle-ci nécessite des techniques d'abord et de protection des voies aériennes ainsi que de soutien ou de prise en charge mécanique de la ventilation.

### **I.3.2 L'anesthésie locorégionale (ALR)**

Elle est limitée à certaines parties du corps (« anesthésie topique ») qui comprend :

- L'anesthésie médullaire ou centrale :

-anesthésie rachidienne

-anesthésie péri-durale ou épidurale

-anesthésie caudale ou sacrée

- L'anesthésie périphérique :

-bloc de plexus (exemple : bloc interscalénique, bloc lombaire para-vertébral)

-bloc tronculaire (exemple : bloc du nerf fémoral, bloc du nerf sciatique)

-anesthésie par infiltrations intradermiques ou sous-cutanés (exemple : infiltration de l'incision après une cure de hernie inguinale)

-anesthésie topique

Dans toutes ces procédures, on applique des médicaments particuliers, les anesthésiques locaux (AL), non pas par voie systémique (inhalatoire ou intraveineuse), mais au contact de structures nerveuses, afin d'en abolir sélectivement la stimulation et la conduction. La conscience et la respiration sont ainsi maintenues.

### I.3.3 L'anesthésie combinée

Il s'agit de la combinaison d'une anesthésie générale et d'une anesthésie locorégionale.

Dans certaines circonstances, pour certaines interventions, l'AG et l'ALR peuvent être avantageusement associées (« anesthésie combinée »). Cette procédure est particulièrement indiquée lorsque le cathéter d'anesthésie locorégionale est utilisé pour une analgésie « sélective » post-opératoire dans le cadre d'une prise en charge anesthésique globale péri-opératoire.

Elle se différencie de l'anesthésie balancée dont cette dernière désigne l'utilisation simultanée de médicaments à action centrale, par exemple :

-un hypnotique IV pour l'abolition de la conscience, un morphinique pour l'analgésie et un curare pour la myorelaxation.

## I.4 Caractéristiques

### I.4.1 Les composantes de l'anesthésie générale

L'état d'anesthésie générale comporte la perte de conscience (*hypnose*) et l'abolition de sensation de douleur (*analgésie*). Pendant la période d'anesthésie, mais aussi pendant un certain délai après, il existe en règle générale une perte de mémoire (*amnésie antérograde*). Le plus souvent, la mémorisation de stimuli sensoriels de la phase précédent immédiatement l'hypnose ne se fait pas (*amnésie rétrograde*). L'abolition de la sensation de douleur s'accompagne de la perte des réactions volontaires et involontaires à la douleur. Cela entraîne une diminution ou une abolition de l'activité réflexe, empêchant les mouvements de défense et un ralentissement des fonctions végétatives (bloc sympathique). Au stade ultime de l'anesthésie, on obtient le relâchement (relaxation) des muscles striés squelettiques par limitation de l'activité motrice au niveau médullaire [4].

### I.4.2 Inhibition des fonctions cérébrales

L'anesthésie générale est le résultat d'une inhibition *généralisée* de l'activité du système nerveux central. Elle peut être obtenue par des substances pharmacologiques d'origine chimique diverse. Les premiers degrés d'une anesthésie sont la **sédation**, un état d'indifférence psychomotrice, lors duquel le sommeil est favorisé, mais où le patient reste en contact verbal ou en éveil. Apparaît ensuite à un degré plus profond, l'**hypnose** qui est un état de sommeil obligatoire non réversible par des stimuli externes.

Ces états se différencient de l'anesthésie générale par *l'absence de composantes somatiques analgésiques*. La sédation affecte la perception douloureuse en abolissant la composante psychique, l'angoisse (« la douleur ne me fait plus tellement mal ») ; sous hypnose, la perception douloureuse liée à la conscience est supprimée. Les mouvements de défense et les réactions circulatoires sont, en revanche, maintenus dans les deux cas. La sédation et l'hypnose peuvent être obtenues aussi bien par des substances spécifiques que par des anesthésiques au sens strict. Les agents anesthésiques ont dans ce cas un effet *dose-dépendant* permettant d'obtenir d'abord une sédation, puis une hypnose et enfin une anesthésie. En revanche, l'inverse n'est pas vrai : les agents purement sédatifs ou hypnotiques ne sont pas anesthésiants. La capacité de certaines substances à initier une anesthésie générale est donc d'abord une propriété pharmacologique [4].

### **I.4.3 Signification clinique**

L'intensité nécessaire d'une anesthésie générale dépend de l'importance du stimulus (chirurgical) sur le « système de la douleur » (système nociceptif). Comme des phases d'intensité douloureuse différentes se succèdent pendant une intervention, l'anesthésie générale doit être modulée de façon *dynamique par l'anesthésiste*.

## ***I.5 Modalités de la prise en charge anesthésique***

### **I.5.1 Principes et étapes**

En dehors des cas d'urgence, l'anesthésie générale est toujours réalisée à jeun (six heures minimum pour les adultes, quatre heures pour les enfants), car le relâchement corporel s'accompagne d'une perte des réflexes de protection des voies aériennes et d'un risque d'inhalation du contenu gastrique, dont les conséquences peuvent être gravissimes (pneumopathie d'inhalation).

Elle se déroule en **quatre étapes** :

- une consultation d'anesthésie
- une visite pré-anesthésique (la veille ou dans les heures précédant l'anesthésie)
- l'anesthésie en elle-même
- le réveil sous surveillance

La consultation d'anesthésie a **plusieurs buts** :

1. examiner le patient et évaluer son état
2. prescrire les examens complémentaires si nécessaire

3. décider de la technique anesthésique en fonction des éléments précédents voire contre-indiquer l'anesthésie si nécessaire
4. informer le patient de la procédure et des risques de l'anesthésie

Avant l'opération, une consultation du médecin anesthésiste avec le patient est essentielle. Pour le patient, l'information est un droit. Pour le médecin, c'est un devoir.

« L'information destinée à permettre au patient de donner son consentement aux soins qui lui sont proposés a toujours été au cœur de l'éthique médicale » [5].

La consultation d'anesthésie est un entretien privilégié, personnalisé entre l'anesthésiologiste et le patient, aboutissant à un engagement moral de l'un vis-à-vis de l'autre au terme d'une juste appréciation du risque anesthésico-chirurgical.

Elle permet au médecin d'établir un contact psychologique avec le patient (de lever éventuellement les angoisses de celui-ci en lui expliquant le déroulement de l'intervention), de connaître ses antécédents médico-chirurgicaux et familiaux (réactions aux anesthésies déjà subies par le patient ou par des membres de sa famille, traitements en cours, allergies, intoxication alcoolique, etc.), ainsi que d'effectuer un examen clinique complet. S'y ajoutent parfois des examens complémentaires tels que la prise de sang avec mesure de l'urée et de la glycémie, recherche de sucre et d'albumine dans les urines, électrocardiogramme et radiographie pulmonaire.

*La prémédication* consiste à la prise d'un tranquillisant (Hypnovel ®, Atarax ®) par voie orale qui commence à relaxer le patient (qui est souvent angoissé de subir une intervention chirurgicale).

### **I.5.2 Aspect législatif**

Devenue une obligation légale, elle est avant tout une consultation médicale à orientation anesthésique, suivie d'une information du patient pour aboutir à son consentement libre et éclairé des procédures médicales proposées. Ces procédures sont éditées par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), l'ordre national des médecins et le code de la santé publique.

- SFAR

Depuis 1989, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) travaille sur des « *normes de bonnes pratiques anesthésiques* » périodiquement remises à jour [6].

Ainsi en septembre 1990, ont été diffusées à l'ensemble des anesthésiologistes français « *Les Recommandations concernant l'Anesthésie du Patient Ambulatoire* » et, en septembre 1991, « *Les Recommandations concernant la Période Préanesthésique* ».

- Ordre national des médecins

En mai 1994, l'ordre publie des « *Recommandations concernant les relations entre anesthésistes-réanimateurs, chirurgiens et autres spécialistes ou professionnels de la santé* ».

- Code de la santé publique

Décret du 5 décembre 1994 paru au journal officiel le 8 décembre 1994 sur les conditions de fonctionnement relatives à la pratique de l'anesthésie.

Article D 712-40 : Pour tout patient dont l'état nécessite une anesthésie générale ou locorégionale, les établissements de santé doivent assurer les garanties suivantes :

- I Une consultation pré-anesthésique, lorsqu'il s'agit d'une intervention programmée ;
- II Les moyens nécessaires à la réalisation de cette anesthésie ;
- III Une surveillance continue après l'intervention ;
- IV Une organisation permettant de faire face à tout moment à une complication liée à l'intervention ou à l'anesthésie effectuée.

Article D 712-41 : La consultation pré-anesthésique mentionnée au 1) de l'article 712-40 a lieu *plusieurs jours avant l'intervention*. Si le patient n'est pas encore hospitalisé, elle est effectuée :

- a) Pour les établissements de santé assurant le service public hospitalier : *dans le cadre des consultations externes* relevant des dispositions du décret n°826634 du 8 juillet 1982 ;
- b) Pour les établissements de santé privés, soit au cabinet du médecin anesthésiste-réanimateur, soit dans les locaux de l'établissement.

Cette consultation est faite par un médecin anesthésiste-réanimateur. Ses résultats sont consignés dans un document écrit, incluant les résultats des examens complémentaires et des éventuelles consultations spécialisées. Ce document est inséré dans le dossier médical du patient.

La consultation pré-anesthésique ne se substitue pas à la visite pré-anesthésique qui doit être effectuée par un médecin anesthésiste-réanimateur dans les heures précédant le moment prévu pour l'intervention.

## ***I.6 La consultation d'anesthésie***

### **I.6.1 Préambule :**

- ✓ Le médecin se présente à son patient : nom, qualité...
- ✓ Il l'informe que les résultats de cet entretien vont être colligés dans un document écrit qui fera partie inhérente du dossier médical hospitalier.
- ✓ Il prend connaissance du dossier qui lui est présenté avec le patient.
- ✓ Une consultation téléphonique ne peut être qu'un complément de la consultation en présence des personnes physiques telle que pratiquée en France.

### **I.6.2 L'interrogatoire est la plaque tournante de la consultation.**

- ✓ Histoire de la maladie.
- ✓ Antécédents chirurgicaux ; les modalités anesthésiques avec lesquelles ils ont été pratiqués : générale, ou locale ; la survenue d'une éventuelle complication (intubation difficile, retard de réveil, réaction allergique, vomissements, douleur...).
- ✓ Antécédents médicaux (hépatite, ulcère gastrique...).
- ✓ Recherche de trouble de l'hémostase (ecchymoses cutanées, hémorragies des muqueuses).
- ✓ Recherche d'antécédents d'allergie (choc anaphylactiques, œdème de Quincke).
- ✓ Recherche de terrain atopique (eczéma, urticaire, asthme).
- ✓ Enquête en vue de l'intubation.
- ✓ Recherche des traitements suivis, leur posologie (anticoagulants, antibiotiques...).

### **I.6.3 L'examen clinique**

L'examen clinique en complément de l'interrogatoire précédent va nous permettre une évaluation du risque anesthésique. Lorsqu'on s'oriente vers une anesthésie ambulatoire, cette évaluation du patient sera unique, puisqu'il n'y aura pas de visite pré-anesthésique la veille de l'intervention.

Cet examen clinique a une double orientation :

- ✓ Orientation générale : examen des différents appareils avec une attention particulière pour le cœur et les poumons.
- ✓ Examen clinique en vue de gestes spécifiques à l'anesthésiste (de difficultés dans la prise des abords veineux, état dentaire...).

#### **I.6.4 Les examens complémentaires**

Les examens complémentaires au terme de l'étude du dossier médico-chirurgicales, de l'interrogatoire et de l'examen clinique, peuvent être demandés.

On ne peut faire une liste exhaustive car rien n'est de prescription systématique. En définitif, selon les points d'appel retrouvés à l'interrogatoire et à l'examen, selon la chirurgie et la modalité anesthésique retenues, selon le terrain du patient, le médecin anesthésiste demandera les examens complémentaires indispensables à une juste évaluation du risque encouru par son patient dans la période péri-opératoire.

#### **I.6.5 Evaluation anesthésique et décision des modalités à suivre**

L'évaluation du risque encouru par le patient est appréciée en première estimation avec la classification de l'American Society of Anesthesiology (A.S.A) développée au chapitre I.14.2 (*tableau 5*).

L'interrogatoire, l'examen clinique et les examens complémentaires appropriés, la chirurgie envisagée permettront à l'anesthésiste de choisir la modalité anesthésique qu'il jugera la plus sûre et la moins agressive pour son patient.

#### **I.6.6 Information du patient**

##### ➤ Information générale

La consultation d'anesthésie va permettre de donner au patient une information pertinente, d'écouter et de répondre aux questions qu'il se pose afin d'éclairer son consentement aux actes proposés. Un véritable rapport de confiance entre anesthésiste et patient va donc s'établir au cours de cet entretien. Cette information est d'ordre général et d'ordre particulier [7].

- Information, dans ses grandes lignes, de la procédure chirurgicale suivie, en s'assurant d'une compréhension suffisante.

- Information des modalités anesthésiques et celle retenue pour le patient en fonction de son état de santé et de l'acte chirurgical à réaliser.

- Information du déroulement de la période pré-opératoire.

- ✓ **La visite pré-anesthésique** qui a lieu, la veille, par le médecin qui réalisera l'anesthésie va permettre au patient de renouer un dialogue de confiance avant de faire le « grand pas ». Si le médecin qui assure la consultation n'est pas celui qui effectue la visite, le premier en aura informé le futur opéré tout en l'assurant d'une bonne transmission de toutes les informations écrites qui ont été réunies. C'est au cours de cette visite qu'est prescrite la prémédication dans un but essentiellement d'anxiolyse et, si nécessaire, de sédation et d'antalgie. Dans les heures précédant l'anesthésie on recherchera l'absence d'événements nouveaux, survenus depuis la consultation d'anesthésie, pouvant contre-indiquer l'anesthésie (infection en cours par exemple). La veille au soir, le patient est laissé à jeun pour éviter les vomissements pendant l'intervention. Une ou deux heures avant l'anesthésie, on lui administre souvent un sédatif.
- ✓ On décrit brièvement l'arrivée au bloc opératoire, l'induction anesthésique, les modalités du réveil en toute sécurité en salle de réveil ou en unité de soins intensifs. On évoque les suites et les inconvénients transitoires liés à tout acte chirurgical et anesthésique.
- ✓ On explique la nécessité qu'il y'aura d'évaluer, grâce à sa participation, la douleur postopératoire afin d'ajuster au mieux le traitement anti-douleur. L'information porte alors sur les techniques d'analgésie auto-administrée. L'appareillage est présenté et son mode de fonctionnement expliqué brièvement.
- ✓ Le risque doit être envisagé car, en anesthésie comme dans les autres disciplines, le risque nul n'existe pas. Informer le patient ne signifie pas inquiéter inutilement en faisant allusion à des éventualités exceptionnelles. Il doit savoir qu'au cours d'une anesthésie et de son réveil, il sera entouré d'un personnel compétent et attentif ainsi que d'appareils de surveillance cardio-respiratoires fiables destinés à minimiser ce risque.

On va ainsi, en s'adaptant au psychisme et au contexte socio-culturel du malade, créer un climat de confiance éclairé et susciter un dialogue rassurant.

Il est conseillé, quoique non obligatoire, de présenter un document écrit informant le patient de la procédure d'anesthésie, de réveil et de surveillance dont il sera entouré pour prévenir les risques éventuels encourus. Dans l'état actuel de la législation, en plus d'une contre-signature de ce document, la mention écrite dans le dossier d'observation du consentement éclairé du patient à l'information reçue lors de la consultation d'anesthésie est nécessaire.

## ***I.7 L'anesthésie générale***

### **I.7.1 Principes et les trois phases de l'anesthésie générale**

Lors de l'anesthésie (période dite péri-opératoire), le patient passe par des stades de narcose successifs :

- La première phase, dite de l'induction, vise à obtenir un sommeil suffisant pour réaliser l'intervention.
- Cette phase est suivie par une phase dite d'entretien, pendant laquelle l'intervention chirurgicale est réalisée.
- La période du réveil est difficile à cerner avec précision dans le temps : elle recouvre le délai allant du dernier acte obligeant la poursuite de l'anesthésie jusqu'à la disparition des effets des agents anesthésiques.

#### *I.7.1.1 Phase d'induction*

Pendant l'opération, lors de l'anesthésie générale, l'endormissement (ou induction de l'anesthésie) est réalisé par l'administration d'un agent anesthésique, plus souvent aujourd'hui par injection intraveineuse que par inhalation d'un anesthésique gazeux.

La vitesse d'induction de l'anesthésie comme la vitesse du réveil dépendent de la cinétique de l'agent anesthésique, de sa capacité à se fixer dans le système nerveux central et de sa cinétique d'élimination. La vitesse d'induction de l'anesthésie est ainsi inversement proportionnelle à la solubilité de l'anesthésique dans les tissus de l'organisme : plus il est lipophile, plus il se fixe dans le tissu adipeux, plus l'induction est prolongée, plus l'état d'équilibre est obtenu lentement et plus le réveil est retardé.

L'anesthésie par inhalation (*figure 1*) consiste en l'application sur le visage du patient d'un masque relié à un ballon contenant un mélange gazeux d'oxygène (30% minimum) et de protoxyde d'azote (70% maximum) associés à un anesthésique volatile. Le médicament anesthésiant administré par inhalation pénètre dans l'organisme par les voies aériennes. Véhiculé comme l'air respiré, il se dilue dans l'air présent dans les poumons au moment où l'on commence l'induction de l'anesthésie.

L'anesthésie par injection intraveineuse consiste à introduire dans la circulation sanguine un agent hypnotique anesthésique auquel on associe essentiellement un produit curarisant (supprimant l'action des nerfs moteurs sur les muscles) et un produit analgésique de type morphinique lorsqu'il est nécessaire de diminuer la douleur. Le maintien de l'anesthésie intraveineuse s'effectue soit par une réinjection périodique d'agents anesthésiques intraveineux, soit par inhalation d'un anesthésique volatile.



**Figure 1 :** Anesthésie par voie intraveineuse (à gauche) et anesthésie par inhalation (à droite)

L'anesthésie générale nécessite une surveillance permanente des fonctions vitales, respiratoires et circulatoires du patient durant toute la durée de l'intervention. Ce suivi s'effectue à plusieurs niveaux. La pose d'un cathéter dans une voie veineuse permet la perfusion de divers produits : sérum glucosé ou salé, soluté de remplissage vasculaire, curarisant, etc.

L'anesthésiste contrôle la pression artérielle et pratique si nécessaire une perfusion adaptée. Il surveille la profondeur du sommeil, qui doit rester au stade chirurgical, c'est-à-dire avec respiration régulière et relâchement musculaire.

#### *1.7.1.2 Phase d'entretien*

La phase d'entretien prolonge la phase d'induction pour se poursuivre jusqu'à la mise en œuvre de la procédure de réveil.

Sa durée est conditionnée par la durée de l'acte chirurgical. Elle expose à de nombreux risques d'incidents et accidents limités par un choix de la molécule anesthésique adapté.

L'anesthésie du patient est entretenue par la technique dite de l'anesthésie «balancée » ou « équilibrée », assurant des apports modulés en temps réel du narcotique, de l'analgésique et du curare.

L'association du protoxyde d'azote à l'oxygène administré en permanence potentialise l'action de l'anesthésique comme celle de l'analgésique. Toutefois, les doses de chaque médicament sont augmentées lors des temps douloureux et/ou réflexogènes de l'intervention chirurgicale.

Il est particulièrement intéressant pour l'anesthésiste de disposer de molécules d'action brève, ne s'accumulant pas dans l'organisme et dont l'action se révèle aisément réversible, ce qui permet de faire alterner des séquences successives que caractérisent des doses relatives variables d'anesthésique et d'analgésique.

### *I.7.1.3 Phase de réveil*

La phase de réveil reste toujours une période délicate de l'anesthésie, car c'est à ce moment que l'effet résiduel déprimeur respiratoire des anesthésiques peut être à l'origine d'incidents ou d'accidents.

Après l'intervention, l'anesthésiste :

- programme un réveil immédiat ou progressif selon la nature de l'acte chirurgical
- assure un relais progressif de l'analgésie per-opératoire par une analgésie postopératoire
- veille à l'élimination totale du curare avant de procéder à l'extubation ou à l'enlèvement du masque
- surveille la levée de la narcose selon les dispositions du décret du 5 décembre 1994.

En supprimant l'apport d'anesthésique halogéné, l'anesthésiste remplace le gaz alvéolaire par le gaz frais et ce d'autant plus rapidement que le débit est important ou que le circuit est muni de valve sans possibilité de réinhalation. Le gradient de concentration s'inverse au niveau du système nerveux central comme au niveau des organes et des tissus périphériques. L'agent anesthésique est ainsi éliminé par voie pulmonaire.

C'est pendant la phase de réveil qu'il faut prévenir les nausées et/ou vomissements post-opératoires, maintenir une température interne correcte, dépister des complications chirurgicales précoces (hémorragies par exemple), corriger d'éventuels troubles du rythme cardiaque, un déséquilibre glycémique et maintenir, si besoin, une ventilation assistée.

## **I.7.2 Objectifs**

*L'anesthésie générale* repose ainsi sur l'association d'une narcose (sommeil) et d'une analgésie (lutte contre la douleur), suivant le type de chirurgie une curarisation peut être associée.

Une anesthésie générale repose sur **trois objectifs** (*tableau 1*) permettant l'acte chirurgical:

- L'analgésie assurée par des morphinomimétiques
- L'hypnose du patient par des hypnotiques
- La myorelaxation par des curares

Ces principaux effets de l'anesthésie générale sont obtenus par l'action sur différentes structures du système nerveux central.

<b>Classe de médicament</b>	<b>Effet recherché</b>
Analgésiques	Analgésie pour diminuer le retentissement des actes douloureux
Hypnotiques	Perte de conscience, maintien de l'inconscience
Curares	Blocage neuromusculaire, autrement dit paralysie. Pour empêcher les mouvements nuisibles à la chirurgie ou faciliter celle-ci en relâchant les muscles.

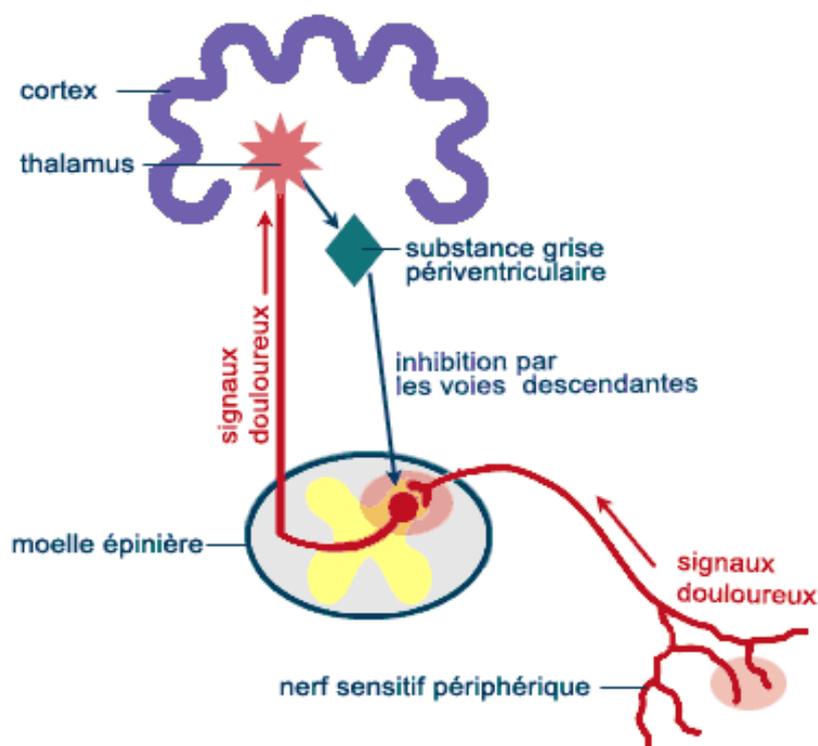
**Tableau 1 : Les différentes classes de médicament en anesthésie générale et leurs effets.**

#### *1.7.2.1 Effet analgésique*

La douleur est le résultat de l'intégration d'une atteinte potentiellement menaçante pour l'intégrité corporelle et exerce ainsi naturellement une fonction d'alarme. L'évolution phylogénétique (La phylogénie est l'étude des parentés entre différents êtres vivants en vue de comprendre l'évolution des organismes vivants) a abouti au développement d'un système finement régulé, comprenant la transmission du signal douloureux, son traitement et une réponse (« système nociceptif »).

Une douleur prend naissance en un point de l'organisme, elle est ensuite conduite par voie nerveuse au cerveau où elle est intégrée (*figure 2*).

A toutes les étapes, il existe un filtrage plus ou moins efficace, ainsi s'explique son caractère individuel de la douleur.

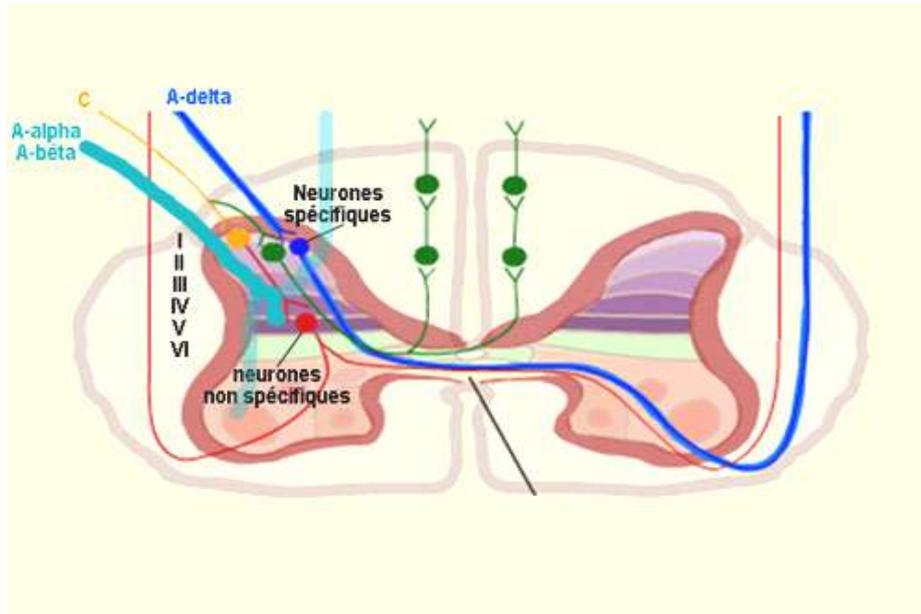


**Figure 2** : Circuit de l'influx nerveux de la douleur

La douleur, stimulus nociceptif, est véhiculée par des *voies afférentes*, depuis les récepteurs périphériques jusqu'au cortex (prise de conscience de la douleur), en empruntant plusieurs relais neuronaux. Le premier se situe dans la *corne postérieure* de la moelle épinière. A ce niveau, les stimuli douloureux véhiculés par les fibres à conduction rapide A $\delta$  et à conduction lente C sont transmis au deuxième neurone correspondant.

Du stimulus périphérique à la perception par le cerveau où s'élaborent différentes réponses comportementales, le circuit de la douleur emprunte plusieurs voies souvent redondantes. Ceci n'est pas surprenant vu l'importance de la douleur pour l'intégrité de l'organisme.

La zone particulière de la corne dorsale où les différentes fibres (A-alpha, bêta, delta et C) vont faire synapse n'est pas aléatoire et correspond à une organisation spatiale très précise (*figure 3*).

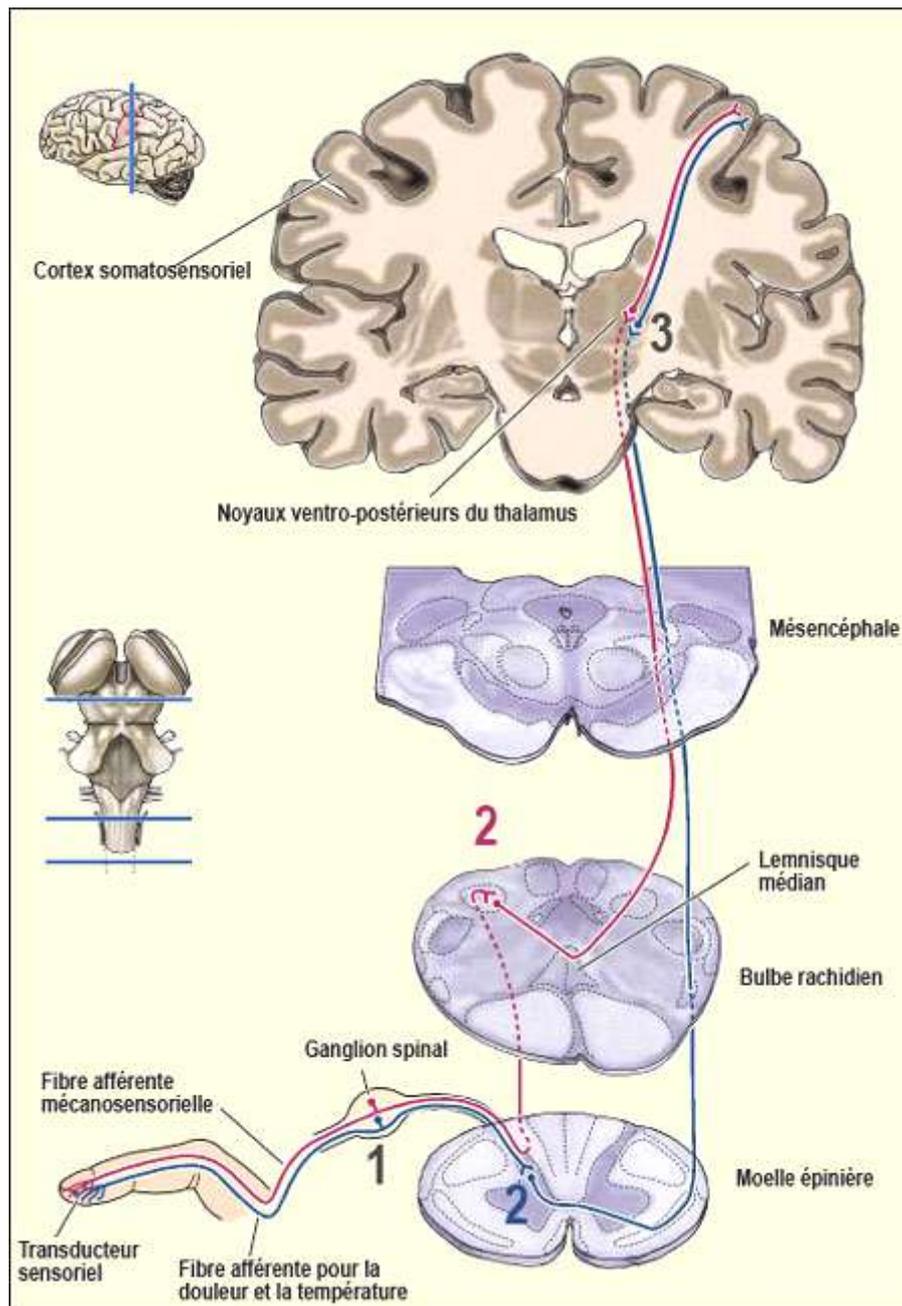


**Figure 3** : Les voies ascendantes de la douleur

Ainsi les fibres de gros calibre myélinisées (A-alpha pour le toucher et A-bêta pour la proprioception) qui montent directement dans la colonne dorsale ipsilatérale de la moelle épinière, vont envoyer certains axones dits " collatéraux " vers les couches profondes de la corne dorsale qui s'étendent jusqu'à la corne ventrale. C'est à ce niveau que se feront les connexions avec les motoneurones qui rendent possible le réflexe de retrait.

Pour ce qui est des fibres de plus petit calibre A delta et C qui transmettent la douleur, elles vont faire synapse sur deux principaux types de neurones, eux aussi localisés dans des couches précises de la racine dorsale de la moelle épinière :

- D'une part, des neurones nociceptifs dits " spécifiques " dont les corps cellulaires sont situés dans les couches I et II. Ces neurones reçoivent des fibres A-delta et C et sont donc exclusivement activés par des stimulations nociceptives cutanées, mécaniques et/ou thermiques. Les axones de ces neurones nociceptifs spécifiques se regrouperont pour former la voie néospinothalamique. Ses fibres constituent donc le faisceau ascendant spinothalamique.
- Et d'autre part, des neurones nociceptifs "non spécifiques" dont les corps cellulaires sont situés au niveau de la couche V. Ces neurones répondent de façon préférentielle mais non exclusive aux stimulations nociceptives. On les appelle aussi neurones " convergents ", " polymodaux " ou encore " à large gamme de réponse " car ils peuvent être activés autant par des fibres véhiculant des stimulations mécaniques non nociceptives que par des stimuli douloureux de nature tactile, musculaire ou viscérale. Ils sont également capables de coder l'intensité de la stimulation périphérique, c'est-à-dire d'augmenter la fréquence des influx nerveux émis en fonction de l'intensité du stimulus. Et à partir d'un certain seuil d'activité, le message devient nociceptif (*figure 4*).



**Figure 4** : Circuit nociceptif

Source : D'après : Neurosciences, Purves, Augustine, Fitzpatrick, Katz, LaMantia, McNamara, Williams, De Boeck Éd., 2003.

Le relais sous-cortical le plus important et de position centrale est le *thalamus*. C'est à ce niveau seulement que la douleur est reconnue en tant que telle (identification de la douleur) (tableau 2).

La douleur provoque ainsi l'activation du système sympatho-adrénergique avec augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire (en ventilation spontanée), sudation, dilatation pupillaire, etc. (« réaction de stress »). Il s'ensuit une augmentation significative des besoins énergétiques et de la consommation d'oxygène de l'organisme.

Le système extrêmement complexe d'intégration de la douleur explique que la seule abolition de la conscience ne suffise pas à obtenir une **analgésie** cliniquement satisfaisante, c'est-à-dire inhibant également les réactions à la douleur. Seuls des médicaments agissant sur l'intégration de la douleur par le SNC peuvent engendrer une analgésie adéquate, caractérisée par la notion d'« analgésie somatique ». Son mécanisme peut être *global* (anesthésiques) ou *sélectifs*, par action sur les mécanismes de contrôle des voies nociceptives (par exemple, les opioïdes). De plus, les anesthésiques locaux peuvent interrompre de façon *régionale* la conduction nerveuse des nerfs périphériques, des plexus ou de la moelle épinière (par exemple, les cellules de la corne postérieure).

<b>Localisation</b>	<b>effets</b>
Cortex sensoriel	Sensation douloureuse et localisation
Système limbique	Composante affective
Thalamus	Identification de la douleur
Hypothalamus	Activation du système sympathique
Formation réticulée	Augmentation de la vigilance
Noyaux moteurs du tronc cérébral	Réflexe de retrait

**Tableau 2 : Les sites de traitement de la stimulation nociceptive**

#### *1.7.2.2 Effet hypnotique*

Il n'existe jusqu'à présent pas d'explication neurophysiologique précise à l'origine de la conscience dans les réseaux neuronaux (conscience au sens de l'éveil et non pas de la connaissance du « soi »). Il est cependant acquis que l'éveil n'est pas un état en soi, clairement relié à une aire cérébrale bien délimitée, mais qu'elle est très complexe, dépendante de l'activation continue du cortex cérébrale associatif par des afférences sous-corticales. De plus, les champs neuronaux corticaux sont eux-mêmes capables d'influencer ou de coordonner leur propre état d'activité par des interconnexions rétrogrades avec les réseaux sous-corticaux. L'éveil se développe donc à partir d'interactions spécifiques entre différents centres cérébraux qui pourraient être considérées comme la résultante d'un équilibre entre entrée (*input*) et sortie (*output*) corticales [4].

Le **sommeil** résulte de l'arrêt direct ou indirect de l'activité du néocortex. Deux types de sommeil doivent être distingués :

- Le sommeil physiologique (par exemple, le sommeil nocturne).
- Le sommeil induit artificiellement (« hypnose »).

L'effet hypnotique indirecte provient d'une inhibition des voies afférentes des noyaux médians de la formation réticulée («sommeil réticulaire »), structure qui s'étend comme un réseau neuronal à travers tout le tronc cérébral et qui régule, entre autres, l'état d'activité corticale et, par conséquent, le niveau d'éveil et de vigilance (système réticulé ascendant activateur, SRAA). C'est la formation réticulée qui génère le cycle éveil-sommeil physiologique. La destruction de la formation réticulée, par exemple lors d'un traumatisme, entraîne la perte de conscience, c'est-à-dire le coma. Les agents sédatifs, hypnotiques et anesthésiques agissent sur ce système, en interrompant, à des niveaux d'expressions différents, la construction des stimulations d'éveil ascendantes (« déafférentation »). A la différence des sédatifs, les hypnotiques et les anesthésiques peuvent également entraîner une abolition de la conscience par un effet direct sur le cortex (« sommeil cortical »).

A l'inverse du sommeil cortical qui repose sur la suppression du traitement des informations, le sommeil physiologique, toujours d'origine réticulaire, résulte d'une inhibition de la transmission des informations. La période de sommeil artificiel est généralement accompagnée d'une amnésie ; les stimuli externes n'atteignent plus la conscience et ne peuvent donc plus être mémorisés. L'amnésie devrait donc faire partie intégrante de l'anesthésie [4].

### *1.7.2.3 Myorelaxation*

La myorelaxation peut être centrale et /ou périphérique.

Dans le cas de l'action centrale, le relâchement musculaire squelettique induit par les **anesthésiques** provient surtout de l'inhibition des centres moteurs supérieurs et des ganglions de la base qui interviennent dans le tonus musculaire, mais également de l'inhibition des voies médullaires ascendantes et de la motricité. De plus, les stades profonds de l'anesthésie sont caractérisés par une diminution directe de l'activité des cellules de la corne antérieure. Ces mécanismes résument le relâchement dit **central**. Le relâchement musculaire central comprend ainsi une diminution du tonus musculaire et une inhibition des réflexes polysynaptiques. Cet effet n'est pas seulement propre aux anesthésiques, mais également aux benzodiazépines essentiellement sédatives, en tant qu'effet secondaire.

Au contraire, les effets des agents dits **myorelaxants** spécifiques (agents curarisants) ne sont pas centraux mais **périphériques**. Ils inhibent la transmission neuromusculaire par une action sélective sur les récepteurs situés au niveau de la plaque motrice. Ce phénomène est décrit comme le relâchement musculaire *périphérique*. L'avantage de ces agents myorelaxants est de permettre une relaxation complète sans nécessiter l'obtention d'un stade profond d'anesthésie, réduisant ainsi les effets secondaires et les risques cardiocirculatoires. De plus, l'action des myorelaxants périphériques peut être antagonisée spécifiquement, si nécessaire, au niveau des récepteurs. En raison de mécanismes d'action différents, la combinaison d'anesthésiques à « relâchement central » et de myorelaxants périphériques permet d'obtenir une potentialisation de leurs effets (« action synergique ») [4].

## ***I.8 La salle de surveillance post-interventionnelle (salle de réveil ou SSPI)***

### **I.8.1 Introduction**

*Pendant les premières heures suivant un acte chirurgical ou diagnostique réalisé sous anesthésie générale ou locorégionale ou sous sédation, le patient court des risques liés aux effets résiduels de l'anesthésie, aux conséquences de l'acte pratiqué mais aussi à sa pathologie préexistante. La surveillance continue post-interventionnelle est légalement requise (décret n°94-1050 du 5.12.94). Les modalités d'équipement et de fonctionnement de la salle de surveillance post-interventionnelle sont également fixées par ce décret. La surveillance commence dès la fin de l'intervention et se poursuit jusqu'au retour et au maintien de l'autonomie respiratoire du patient, de son équilibre circulatoire et de sa récupération neurologique (article D 712.45).*

La phase de réveil anesthésique est une phase particulièrement critique pour le patient car, en règle générale, les mécanismes de régulation et de compensation de l'organisme ne sont pas encore totalement rétablis du fait du traumatisme chirurgical et des effets résiduels de l'anesthésie. Pendant cette phase, une surveillance minutieuse et sans faille des fonctions vitales est requise, pour prévenir les complications potentielles et, le cas échéant, pouvoir y remédier instantanément. La salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) doit répondre à cette exigence et offrir tous les moyens de surveillance et thérapeutique nécessaires à la réalisation de cet objectif.

Les enquêtes épidémiologiques ont bien montré que cette phase de l'anesthésie constituait une période à risque élevé de complications, respiratoire principalement, en raison de l'effet résiduel dépressur des agents anesthésiques [8,9].

Le décret du 5 décembre 1994 impose pour tout patient ayant subi une anesthésie générale, locale, ou une simple sédation, une prise en charge dans une salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI). Cette législation précise les modalités et les moyens de la surveillance post-interventionnelle mais ne donne pas les critères de sortie de la SSPI qui sont appréciés par le médecin anesthésiste-réanimateur.

Les éléments de la surveillance en SSPI doivent être consignés sur un document écrit où figurent les prescriptions et conduite à tenir. Ce document accompagne le patient en service d'hospitalisation et jusqu'à sa sortie.

### **I.8.2 Définition**

La salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) accueille durant une plus ou moins longue durée, l'ensemble des patients relevant d'une surveillance post-anesthésique et ayant bénéficié une intervention chirurgicale.

Elle consiste ainsi en la surveillance continue du patient en fin d'intervention. Après l'opération, le patient est conduit dans une salle spécialisée dite « salle de réveil ». La surveillance du réveil est très importante car c'est souvent à ce moment que se produisent les accidents anesthésiques (avablement de la langue) ou liés à l'acte opératoire. Le malade est ramené dans sa chambre que lorsqu'il a trouvé un état de conscience normal et des réflexes suffisants. Néanmoins, l'utilisation de certains calmants comme les benzodiazépines provoquent souvent une amnésie postopératoire, et le patient, ne se souvenant plus de ce premier réveil, a l'impression de ne s'être réveillé que dans sa chambre. Un délai de quelques heures est nécessaire avant que le patient puisse recommencer à boire puis à manger.

La période de réveil est une phase critique au cours de laquelle surviennent près de la moitié des accidents imputables à l'anesthésie. Une surveillance continue post-interventionnelle est recommandée en raison des risques qui peuvent être liés aux conséquences de l'acte pratiqué, aux effets résiduels de l'anesthésie et de la pathologie préexistante du patient.

Les objectifs sont alors :

- Accueil et installation du patient, en sécurité, confortablement et selon les prescriptions médicales et anesthésiques.
- Surveillance et maintien des grandes fonctions vitales.
- Prévenir et traiter toutes complications.
- Evaluation et prise en charge de la douleur.

### **I.8.3 Organisation de la SSPI**

La SSPI est à considérer comme le trait d'union entre le bloc opératoire et le service de soin traditionnel. C'est au plus tard dans ce lieu que se décide la destination du patient (unité de soins normale, service de soins intensifs ou de réanimation) et, pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie ambulatoire, qu'est validée la possibilité du retour à domicile. Tous les patients ayant bénéficié d'une anesthésie, à l'exception de ceux nécessitant une prise en charge en unité de réanimation, doivent obligatoirement transiter par une SSPI. Cela est indépendant de la durée et de la nature de l'anesthésie.

La SSPI doit disposer de moyens matériels regroupés dans une unité de lieu géographique que le législateur a défini comme devant être proche des salles d'opérations et servie par un personnel spécifiquement formé à la prise en charge de ce type de patients. Les horaires d'ouverture de la salle doivent permettre la prise en charge de tous les patients qui ont bénéficié d'un acte interventionnel, cette notion implique donc la permanence des soins post-interventionnels tant pour la chirurgie d'urgence réalisée la nuit ou les jours fériés.

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation a publié des recommandations concernant le nombre de lits, préconisant 1,5 lits par sites anesthésiques, ce nombre devant être augmenté si des actes courts sont pratiqués en succession rapide [10].

La surveillance habituelle comporte :

- Une surveillance clinique du patient : conscience, fréquence respiratoire, coloration, sueurs, état des pansements...etc.
- Une mesure en continu des paramètres vitaux par le biais d'un appareillage de monitoring permanent : fréquence cardiaque, pression artérielle, température centrale et saturation en oxygène du sang artériel.
- La possibilité de poursuivre si besoin la ventilation assistée avec un respirateur homologué pour cette fonction.
- La capacité à mesurer la fraction expirée de gaz carbonique et de monitorer le niveau de la curarisation résiduelle.
- Un recueil de paramètres spécifiques selon l'anesthésie, l'acte opératoire et la pathologie du patient.
- Enfin, la SSPI doit disposer de tous les médicaments et matériels nécessaires pour assurer la réanimation de détresse aiguë respiratoire ou circulatoire.

Selon le décret 94-1050 du 5 décembre 1994 :

- La SSPI doit se situer à proximité des sites opératoires et permettre l'admission de tous les patients dès la fin de l'intervention hormis les patients dont l'état de santé nécessite une admission directe en réanimation.
- Un infirmier diplômé d'état, si possible infirmier anesthésiste doit être présent en permanence et placé sous la responsabilité d'un médecin anesthésiste-réanimateur qui doit pouvoir intervenir sans délai. Parmi le personnel paramédical, au moins une personne doit être formée à ce type de surveillance (infirmier[ère] anesthésiste de préférence), deux si le nombre de lits est supérieur à 6.
- Le nombre de poste dans la SSPI dépend en partie de la nature des actes chirurgicaux et est estimé entre 1,5 à 3 par salle opération.
- Chaque poste doit être équipé d'une arrivée de fluides médicaux, d'une prise de vide, d'un cardioscope, d'un saturomètre, d'un appareil de mesure de la pression artérielle et d'un moyen de réchauffement du patient.
- La SSPI doit être pourvue d'un dispositif d'assistance ventilatoire muni d'alarmes, d'un défibrillateur et d'un curaromètre.
- L'intégralité des informations recueillies lors de la surveillance continue post-interventionnelle est transcrite dans un document classé dans le dossier médical du patient.

#### **I.8.4 Mesures générales**

La prise en charge en SSPI débute par une transmission correcte des données concernant le patient par le médecin anesthésiste, en charge du patient pendant l'intervention, aux personnels soignants de la SSPI. Ces derniers vont prendre le relais de la prise en charge jusqu'à la sortie du patient de la SSPI. Les informations suivantes sont essentielles :

- nom et âge du patient ;
- nature de l'intervention et procédure anesthésiques ;
- complications per opératoires ;
- paramètres vitaux actuel ;
- pertes liquidiennes et sanguines et leur compensation ;
- nombres et nature des abords veineux, drainages, sondes ;
- pathologies associées ;
- risques particuliers (par exemple, estomac plein) ;
- prescription d'une analgésie post-opératoire ;

- dispositions particulières (par exemple : investigations complémentaires, médication).

Après cette transmission, il faut veiller à la bonne installation du patient, en prêtant une attention particulière aux nécessités de l'intervention chirurgicale, mais aussi aux fonctions respiratoire et cardiocirculatoire ainsi qu'à la diminution de la douleur (en règle générale en position proclive). Après une anesthésie générale, une oxygénothérapie de principe est importante car il faut toujours compter sur des troubles transitoires des échanges gazeux (par exemple, du fait de micro-atélectasies). Les patients qui n'ont pas pu être extubés dès la fin de l'acte chirurgical bénéficient d'une ventilation en SSPI. Les paramètres vitaux sont à surveiller dans tous les cas. Hormis les interventions périphériques de courte durée, la perfusion de soluté est poursuivie, visant, en post-opératoire, à équilibrer le bilan hydro-électrolytique. Il est important, en particulier, de veiller, à une compensation adéquate des pertes liquidiennes par les drainages, la sonde gastrique et la sonde urinaire. Les médicaments sont administrés de principe par voie intraveineuse. Leur administration, comme celle des transfusions sanguines relèvent d'une prescription médicale.

Du fait du développement d'une hypothermie per opératoire, surtout en cas d'intervention longue et lourde, un réchauffement est souvent nécessaire. Les réactions de défense au froid comme les frissons sont à atténuer pharmacologiquement pour éviter une augmentation dangereuse de la consommation en oxygène. Toutes ces mesures doivent figurer dans des protocoles.

#### **Le passage en SPPI a plusieurs buts :**

- Dépister le plus rapidement possible l'hypoxémie postopératoire et les effets dépressifs résiduels des anesthésiques et en traiter les conséquences.
- Traiter les effets secondaires de l'anesthésie : nausées, vomissements, et hypothermie.
- Mettre en route les techniques d'analgésie postopératoire.
- Dépister les complications en rapport avec l'acte chirurgical.
- Dépister et traiter une décompensation d'une pathologie préexistante du patient.
- Procurer une « assistance au réveil » aux patients les plus fragiles.

## **I.8.5 Score de réveil et critères de sortie**

### *I.8.5.1 Délais de réveil*

Le réveil après une anesthésie générale correspond à la disparition des effets pharmacodynamiques des agents anesthésiques. Il survient lorsque les concentrations des différentes molécules, au niveau de leur site d'action, deviennent inférieures à leur concentration minimale efficace. Ainsi, le réveil de l'anesthésie dépend essentiellement des propriétés pharmacocinétiques qui régissent la sortie de l'agent du compartiment où il agit. La concentration minimale efficace peut varier selon le terrain (âge, pathologie ou traitements associés), les agents associés (interactions pharmacodynamiques) et au cours de certaines circonstances comme l'hypothermie.

#### *I.8.5.1.1 Anesthésiques intraveineux*

Pour les anesthésiques intraveineux, hypnotiques ou morphiniques, la décroissance des concentrations à l'arrêt de la perfusion est expliquée par les phénomènes conjugués d'élimination et de distribution. La demi-vie contextuelle est le temps mis par la concentration pour diminuer de moitié en fonction de la durée de perfusion ; une perfusion prolongée augmente considérablement la demi-vie contextuelle des agents les plus liposolubles (thiopental, fentanyl), alors qu'elle ne modifie pas celle du rémifentanyl [11]. En clinique, un paramètre plus utile est le temps de décroissance, qui est le délai nécessaire, au moment de l'arrêt de la perfusion, pour atteindre la concentration cible à laquelle le réveil est attendu. Le temps de décroissance, pour un agent donné, dépend de sa concentration à l'arrêt de la perfusion. Ce paramètre, à la fois pharmacocinétique et pharmacodynamique, permet surtout d'intégrer les notions de variabilité inter-individuelle et d'interaction pharmacologique dans le choix d'une concentration dite de réveil. Avec une association hypnotique-morphinique, le moment du réveil peut considérablement varier selon les concentrations de chacun des agents. Des concentrations optimales pour assurer le réveil le plus rapide ont été proposées selon le morphinique utilisé et la durée de l'anesthésie [12].

#### *I.8.5.1.2 Halogénés*

Avec les anesthésiques par inhalation, la cinétique d'endormissement ou de réveil dépend de la solubilité des molécules. Le desflurane et le sévoflurane, peu solubles dans les tissus et le sang, permettent un réveil rapide, notamment par rapport à l'isoflurane [13, 14].

Pour ces deux agents, le délai de réveil ne dépend pas de la durée d'anesthésie ni des concentrations utilisées [15].

### *1.8.5.1.3 Myorelaxants*

La curarisation per-opératoire n'a aucun effet sur la récupération de la conscience, mais l'absence de curarisation résiduelle est l'un des critères de « sortie » d'une anesthésie générale. Contrairement aux autres agents utilisés en anesthésie, on peut mesurer objectivement les effets pharmacodynamiques des curares.

### *1.8.5.2 Scores de réveil*

L'enquête épidémiologique menée par l'INSERM en France entre 1978 et 1982 [16] a montré que 42% des accidents de l'anesthésie survenaient au réveil.

Chez des patients ASA 1 (voir tableau 5 de l'American Society of Anesthesiologists), 63% des accidents graves liés à l'anesthésie étaient survenus au réveil, avec décès ou séquelles sévères (coma post-anoxiques) dans 40% des cas.

Le principal facteur de risques était une insuffisance de structure de surveillance postopératoire. Une enquête plus récente réalisée aux États-Unis entre 1986 et 1989, et portant sur plus de 18 000 patients, a montré que l'incidence des complications postopératoires était de 24% [17].

La période du réveil est donc une phase critique au cours de laquelle surviennent près de la moitié des accidents imputables à l'anesthésie [18]. Le réveil post-anesthésique peut être divisé en trois phases [19] :

- Le réveil immédiat caractérisé par le retour à la conscience avec récupération des réflexes laryngés, ouverture des yeux, réponse aux ordres simples et restauration des fonctions vitales (thermorégulation, respiration, circulation).
- Le réveil intermédiaire, avec récupération de la coordination sensomotrice permettant la position assise, la station debout et la marche sans vertige ; le patient est alors orienté dans le temps et l'espace.
- Le réveil complet, avec récupération de l'ensemble des fonctions cognitives comme la mémoire, l'attention, le raisonnement ou la capacité de planifier des tâches complexes.

Pour évaluer ces trois phases du réveil, on utilise des tests très différents (*Tableau 3*).

<b>Stade de réveil</b>	<b>Niveau de récupération</b>	<b>Méthodes d'évaluation</b>	<b>Objectifs</b>
Réveil Immédiat	Conscience et réflexes vitaux	Scores d'Aldrete	Sortie de SSPI
Réveil intermédiaire	Activité psychomotrice (coordination, station debout, marche ...)	Test psychomoteurs (test de traçage, temps de réaction)	Retour au domicile (chirurgie ambulatoire)
Réveil complet	Fonction cérébrales supérieures (activités cognitives)	Tests psychocognitifs (mémoire, attention, raisonnement, planification ...)	Activité sociale, prise de décision, conduite automobile ...

**Tableau 3 : Les différents stades de réveil**

Le réveil immédiat survient en SSPI et le transfert vers l'unité d'hospitalisation devient possible quand les paramètres physiologiques se sont normalisés. Aldrete a proposé des critères de sortie de la SSPI qui reposaient essentiellement sur la surveillance des fonctions neurologique, respiratoire, et circulatoire [20], mais ne tenaient pas compte des facteurs liés à la chirurgie ou au confort des patients.

La sortie de la SSPI était possible quand le score était maximal (de 10) ou, pour certains, de 8 ou 9. Avec l'avènement de nouvelles techniques de surveillance instrumentales, plus fiables et plus précises comme l'oxymétrie de pouls, les critères d'Aldrete ont par la suite été modifiés (Tableau 4) [21]. Ces scores, à visée sécuritaire, apparaissent aujourd'hui insuffisants, et on y ajoute des objectifs d'analgésie et de confort (absence de nausées ou vomissements, par exemple).

Score de réveil d'Aldrete modifié		
Critères	Score	Signes cliniques
Activité motrice	2	Mobilise ses quatre membres
	1	Mobilise deux membres
	0	Aucun mouvement
Respiration	2	Grands mouvements respiratoires
	1	Efforts respiratoires limités ou dyspnée
	0	Aucune activité respiratoire spontanée
Activité circulatoire	2	PA systolique +/- 20% valeur préopératoire
	1	PA systolique +/- 20-50% valeur préopératoire
	0	PA systolique +/- 50% valeur préopératoire
Conscience	2	Complètement réveillé
	1	Réveillé à l'appel de son nom
	0	Aucun réveil à l'appel
SpO <sub>2</sub> (saturation pulsée en oxygène)	2	> 92% à l'air
	1	Complément d'O <sub>2</sub> nécessaire pour SpO <sub>2</sub> >90%
	0	< 92% avec complément O <sub>2</sub>

**Tableau 4 : Score de réveil d'Aldrete modifié**

Ainsi, dans le cadre d'une démarche qualité, des critères de suivi et de sortie de la SSPI qui répondent à ces objectifs doivent être élaborés par les médecins et infirmiers de chaque centre [22].

#### *1.8.5.3 Critères de sortie*

A l'issue de son séjour en salle de réveil, le patient est autorisé à regagner sa chambre à condition que l'examen final conduit par le médecin anesthésiste satisfasse à une liste de critères définis.

- Absence de toute dépression résiduelle respiratoire ou circulatoire.
- Retour à un niveau de conscience normale.
- Contrôle satisfaisant des nausées et vomissements.
- Retour à une température centrale normale.
- Contrôle satisfaisant de la douleur.
- Absence de complication chirurgicale évolutive.

La totalité des éléments de surveillance est notée sur **une feuille récapitulative qui sera signée par le médecin anesthésiste** lors de la décision de sortie de la salle de réveil.

Cette feuille dont la tenue est médico-légalement obligatoire, est jointe au dossier médical du patient.

Parallèlement, une transmission de consignes de surveillance et de thérapeutique est faite par écrit à l'équipe paramédicale qui va assurer la suite de la surveillance dans le secteur d'hospitalisation.

Si le patient ne satisfait pas aux critères de sortie de la SSPI, son séjour peut être prolongé et son état médical réévalué secondairement.

## ***1.9 La surveillance***

De façon générale, l'étendue des moyens de surveillance de la phase post-opératoire est dictée par :

- les antécédents et l'âge du patient ;
- la nature et la durée de l'acte chirurgicale ;
- la procédure anesthésique ;
- les complications per opératoires éventuelles.

### ***1.9.1 Surveillance clinique***

L'examen clinique représente la base de la surveillance en SSPI. Il comprend entre autres :

- l'appréciation de l'état de conscience ;
- le contrôle de la fréquence respiratoire et de son amplitude ;
- l'auscultation pleuropulmonaire ;
- après utilisation de curare, l'appréciation grossière de la force musculaire.

L'appréciation de l'état de la circulation périphérique se fait sur la *coloration des téguments, la température cutanée et la qualité du pouls*. Ces paramètres sont particulièrement importants et régulièrement vérifiés en cas de chirurgie vasculaire ou de fracture de membre. Pour cette dernière il est aussi nécessaire, comme après les interventions neurochirurgicales, de contrôler périodiquement la *sensibilité* et la *motricité*, pour détecter précocement des déficits neurologiques. Après intervention intracrânienne, il convient d'effectuer un *examen pupillaire*, appréciant la *taille* (anisocorie) et la *réactivité à la lumière*. Le rétablissement des fonctions neurologiques est aussi à vérifier après anesthésie locorégionale.

Après anesthésie médullaire, l'état de remplissage de la vessie est de plus à contrôler (risque de globe urinaire). Les pansements et les drainages sont inspectés régulièrement à la recherche d'une complication hémorragique.

### **I.9.2 Surveillance instrumentale**

Parmi les mesures standards de surveillance figurent :

- le monitoring ECG continu ;
- la surveillance non invasive de la pression artérielle à intervalles réguliers (au minimum toutes les 15 minutes) ;
- hormis après les anesthésies locorégionales simples sans sédation, l'oxymétrie de pouls.

Après des interventions lourdes, *la mesure de la pression veineuse centrale*, pour l'appréciation du remplissage vasculaire et, en cas d'instabilité hémodynamique, *la mesure invasive* de la pression artérielle, sont souvent nécessaires. Le besoin d'un cathétérisme pulmonaire (débit cardiaque, pressions pulmonaires, évaluations des fonctions cardiaques gauches et droites) ne se rencontre en général pas en SSPI, car les patients concernés sont en principe transférés dans un service de réanimation.

La surveillance continue de la fréquence respiratoire est intégrée dans les moniteurs ECG modernes, détectant instantanément une apnée. La mesure du CO<sub>2</sub> de fin d'expiration chez un patient non intubé est en principe possible par un masque facial ou par un cathéter, mais ne présente qu'une précision faible (pollution par l'air environnant). Elle peut cependant être utile chez un patient à risque (avec BPCO sévère par exemple) pour optimiser l'oxygénothérapie, sans accroître la rétention de CO<sub>2</sub>.

D'autres procédures sont représentées par :

- la mesure de la température corporelle (en continu de préférence) et la surveillance de la diurèse après des interventions lourdes ou de longues durées ;
- la réalisation d'une radiographie thoracique standard, indiqué en cas de suspicion de complication pulmonaire ou cardiaque (par exemple, atélectasie, pneumothorax, épanchement pleural, œdème pulmonaire) ou pour la vérification de la position d'un cathéter veineux central ou artériel pulmonaire.

### **I.9.3 Surveillance biologique**

Il n'est pas rare de devoir recourir à un bilan sanguin en post-opératoire immédiat, essentiellement dans les interventions lourdes et chez les patients présentant un terrain particulier. Il s'agit principalement de contrôler l'hémoglobine, l'hématocrite, la glycémie et les électrolytes, la saturation en O<sub>2</sub> du sang veineux mêlé, les gaz du sang et l'hémostase.

#### ***I.10 Surveillance et traitement de l'hypoxémie post-opératoire***

L'hypoxémie post-opératoire est fréquente. D'après une étude prospective portant sur 200 patients adultes, 55% des patients avaient eu un ou plusieurs épisodes hypoxémiques en SSPI malgré l'apport d'oxygène (3L/min) par voie nasale [23] (69% des sujets ayant présenté plus d'un épisode). Dans cette étude, à la sortie de la SSPI, 22% des patients avaient une SpO<sub>2</sub><90% en l'absence d'oxygène. Dans une autre étude plus récente, réalisée par la même équipe et portant sur plus de 20 000 patients, on a noté un ou plusieurs épisodes de désaturation sévère <81% chez 13% des sujets [24].

Les facteurs prédisposant à l'hypoxémie post-opératoire sont la durée de l'anesthésie (>2h), l'anesthésie générale, l'âge, le tabagisme et l'obésité [24,25].

##### *I.10.1.1 Hypoxémie post-hyperventilation*

L'anesthésie générale est souvent associée à la ventilation contrôlée. Celle-ci s'accompagne volontiers d'une hyperventilation alvéolaire qui déplete le stock de l'organisme en CO<sub>2</sub>. Durant la phase de réveil le stock de CO<sub>2</sub> se régénère au prix d'une hypoventilation alvéolaire. Celle-ci peut être à l'origine d'une hypoxémie transitoire dont le traitement est simple : oxygéner.

##### *I.10.1.2 Hypoxémie de diffusion*

Lors de l'arrêt du protoxyde d'azote, il y'a dilution des gaz inspirés par retour au niveau alvéolaire de protoxyde d'azote. Cette dilution des gaz inspirés entraîne une diminution de la PaCO<sub>2</sub> dont le traitement est également très simple et consiste à enrichir en O<sub>2</sub> l'air inspiré.

## I.10.2 Effets déresseurs résiduels des anesthésiques

Cet effet résiduel de l'anesthésie sur la fonction respiratoire s'exerce à plusieurs niveaux [8,9].

Après une anesthésie générale, la crainte essentielle est la dépression respiratoire retardée en rapport avec la persistance ou la réapparition par phénomène de recirculation de l'effet déresseur des médicaments utilisés pendant la phase opératoire. L'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose qui accompagnent les formes graves peuvent conduire à l'arrêt circulatoire.

Ces effets peuvent se traduire par des signes cliniques :

- sédation, ronflement (hypnotiques) ;
- myosis, hypoventilation (morphiniques) ;
- obstruction des voies aériennes supérieures (curares).

Ils sont dépistés par la réalisation de score de réveil (score d'Aldrete ou score de Steward), la mesure de la fraction de gaz carbonique. Ils imposent la mise en œuvre de mesures thérapeutiques préventives ou curatives.

### I.10.2.1 Les mesures préventives de l'effet déresseur respiratoire.

Elles débutent dès la *période opératoire* par la sélection de médicaments à cinétique courte et à stockage tissulaire réduit. L'utilisation de ces produits implique le plus souvent une administration en continu à l'aide de pousse seringue électrique et un monitoring de leurs effets afin de pouvoir adapter l'administration aux caractéristiques cinétiques du patient (éviter le surdosage ou le sous-dosage). La pharmacopée anesthésique a vu ces dernières années la multiplication d'agents à cinétique d'élimination rapide et fiable, peu sensibles aux facteurs biologiques individuels.

Des progrès essentiels ont été réalisés dans tous les domaines :

- L'analgésie morphinique avec la mise au point de molécules très puissantes, mais à métabolisme rapide et indépendant des voies métaboliques classiques du rein et du foie.
- La narcose, avec le développement de nouveaux halogénés à cinétique rapide et de narcotiques veineux aux caractéristiques pharmacocinétiques compatibles avec l'administration continue qui réalise un niveau de concentration plasmatique stable et adapté à la phase chirurgicale (Anesthésie intraveineuse à Objectif de Concentration : AIVOC).
- La myorelaxation, avec des curares ne s'accumulant pas dans l'organisme au cours des réinjections et permettant aussi une administration continue. Un monitoring simple permet d'optimiser la myorelaxation désirée sans risque de surdosage.

### *I.10.2.2 La détection des sujets à risques*

On prévient leur risque de dépression respiratoire en poursuivant en salle de réveil de façon systématique une assistance ventilatoire par respirateur.

De nombreux facteurs sont susceptibles de majorer le risque de dépression respiratoire et d'hypoxémie au cours de la période postopératoire, essentiellement par le biais d'une augmentation de la sensibilité des centres respiratoires aux effets dépressifs des agents de l'anesthésie.

- L'âge : Les altérations de la mécanique respiratoire (modifications de propriétés mécaniques des muscles respiratoires et de la cage thoracique et modifications du parenchyme pulmonaire), la perturbation de la commande ventilatoire (la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie est réduite de près de 50 % chez les sujets de plus de 70 ans par rapport au sujet jeune) et la moindre sensibilité des centres respiratoires font que les sujets âgés sont relativement plus hypoxémiques au décours de l'anesthésie que les plus jeunes.
- L'obésité : Le travail respiratoire augmente de manière proportionnelle au surpoids, pour s'opposer aux effets de surcharges adipeuse pariétale qui réduit la compliance thoracique. Plus le poids augmente, plus la capacité vitale, la capacité résiduelle fonctionnelle et la compliance thoracique diminuent. Dans ces conditions, les agents de l'anesthésie et de la sédation contribuent à la genèse d'une hypoxémie postopératoire plus marquée.
- Les antécédents d'apnées du sommeil : Le risque de complications respiratoires par obstructions des voies aériennes supérieures est considérablement accru au décours de l'anesthésie. La détection peut se faire en consultation d'anesthésie par l'interrogatoire recherchant un ronflement particulièrement puissant pendant le sommeil. La prise en charge péri-opératoire, en particulier la mise en œuvre d'une ventilation nasale en pression continue (CPAP), réduit de manière sensible la morbidité respiratoire postopératoire.
- La pathologie respiratoire chronique : La réponse ventilatoire aux stimuli hypoxiques et hypercapniques est réduite chez l'insuffisant respiratoire chronique déjà hypercapnique. L'administration de narcotique ou de morphinique majore encore cet effet. Il est démontré que les benzodiazépines ont des effets dépressifs beaucoup plus prolongés en cas de bronchopathie chronique obstructive (BPCO) et il est donc probable que les effets résiduels respiratoires des agents de l'anesthésie chez le BPCO soient plus marqués, mais ils varient d'un produit à l'autre et dépendent de la sévérité de l'atteinte respiratoire.

### *I.10.2.3 Les mesures curatives.*

Elles s'imposent lorsque la persistance d'une dépression perturbe les mécanismes de l'hématose ou lorsque survient une dépression secondaire en rapport avec la remise en circulation de médicaments stockés dans les tissus les moins vascularisés (graisses...). Ce phénomène survient plus volontiers chez les sujets obèses au cours du réchauffement.

- ✓ Elles peuvent impliquer la poursuite ou la remise en route d'une assistance respiratoire après reprise du contrôle des voies aériennes supérieures par intubation.
- ✓ Il est possible pour les cas de dépression mineure d'utiliser des antidotes spécifiques du médicament responsable de la dépression :
  - Les anticholinestérasiques (Néostigmine) antagonisent les effets résiduels des curares utilisés pour la paralysie per-opératoire.
  - Les antagonistes de la morphine (Naloxone) peuvent neutraliser les effets dépresseurs des centres respiratoires secondaires aux effets résiduels des morphinomimétiques utilisés pendant l'intervention.
  - Les antagonistes spécifiques des benzodiazépines (Anexate) ou les analeptiques centraux peuvent réduire les effets hypnotiques persistants.

Cependant, mis à part les antagonistes des curares, l'utilisation de ces techniques reste exceptionnelles car ces médicaments risquent de rajouter leurs propres effets délétères, et leur pharmacocinétique souvent plus rapide que celle des produits qu'ils doivent neutraliser expose à un retour secondaire des effets que l'on voulait combattre.

- ✓ Après une anesthésie locorégionale, il faut de plus rechercher et traiter un déficit neurologique, un bloc moteur et sympathique résiduels (hypotension artérielle, rétention d'urine).

## ***I.11 Traiter les effets secondaires de l'anesthésie.***

### **I.11.1 Les nausées et vomissements.**

Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) sont devenus l'un des effets indésirables les plus fréquents et les plus désagréables observés en salle de réveil. Ils surviennent chez 10% des patients en SSPI [26].

Il est important de souligner :

- ✓ La nécessité de les prévenir et/ou de les traiter rapidement s'explique par les possibles conséquences délétères heureusement rares, de l'ordre de 1,2% telles que :
  - Inhalation bronchique.
  - Lâchage des sutures chirurgicales.
  - Hématomes, saignements intra-oculaires, cutanés (chirurgie plastique).
  - Syndrome de Mallory-Weiss (lésion du bas œsophage).
  - Alcalose métabolique et hypokaliémie.
  - Prolongation du séjour en salle de réveil.

Et aussi surtout par la détresse psychologique qu'ils provoquent, car non seulement ces manifestations désagréables restent pour le patient le souvenir négatif majeur de l'acte anesthésique mais aussi parce que ces patients présenteront une incidence de NVPO trois fois plus élevée lors d'une intervention chirurgicale future.

- ✓ La fréquence des NVPO est très variable et dépendante de facteurs extrêmement divers [27] comme :
  - Le sexe : l'incidence des NVPO est plus importante chez la femme en période d'activité génitale entre 11 et 55 ans [28]. Les variations des taux d'hormones féminines ont été impliquées comme facteur causal. Cependant, la relation entre période du cycle et NVPO est encore très controversée. Chez les patientes prenant des contraceptifs oraux on trouve un pic de NVPO entre les jours 9 et 15 du cycle.
  - L'âge : l'incidence des NVPO est plus grande dans la population pédiatrique avec un pic à la préadolescence [28].
  - Le morphotype : la surcharge pondérale est classiquement impliquée comme facteur favorisant les NVPO. La difficulté à ventiler ces patients au masque entraînant des insuffisances gastriques, le rôle de la masse adipeuse comme réservoir d'agents anesthésiques et les troubles de la sphère gastro-intestinale (volume gastrique résiduel augmenté, incidence élevée de reflux gastro-oesophagien) en sont les explications habituelles.
  - Maladie des transports et antécédents de NVPO : ce type de patient présente un seuil abaissé pour les NVPO. Il est suggéré que ces patients ont développé un arc réflexe hyperstimulé et/ou possèdent une sensibilité vestibulaire augmentée au niveau de l'oreille moyenne. Ces patients pourraient bénéficier de mesures prophylactiques. Mais dans ce contexte il est intéressant de noter que les antagonistes spécifiques de la sérotonine ne seraient pas efficaces.

- Anxiété : l'incidence augmentée des NVPO chez les patients présentant un degré élevé d'anxiété est un phénomène bien connu des anesthésiologistes. L'anxiété est associée à une augmentation des hormones de stress. Ces constatations suggèrent une relation causale avec la stimulation alpha-adrénergique et soulignent l'intérêt d'une bonne prémédication à visée anxiolytique.
- Affections associées : toute atteinte associée à un trouble de la motilité du tractus gastro-intestinal peut favoriser la survenue de NVPO. Dans ce contexte, la neuropathie végétative favorise ou provoque un pylorospasme et une hypomotilité antrale. Cette neuropathie s'observe chez les diabétiques, les parkinsoniens, etc.
- Le type de chirurgie : l'incidence des NVPO après anesthésie générale est directement influencée par le site opératoire. Bien qu'il soit difficile d'établir une corrélation directe entre incidence, sévérité des NVPO et type de chirurgie, il apparaît clairement que certaines procédures chirurgicales sont associées à une incidence de NVPO plus élevée :
  - La chirurgie sous coelioscopie tant en gynécologie qu'en digestif.
  - La chirurgie du strabisme.
  - La chirurgie otorhinolaryngologique.
  - La chirurgie cervico-faciale.
- Durée de la chirurgie : bien qu'il n'existe pas de certitude, il semble que dans certaines situations, l'incidence des NVPO augmente avec la durée de la procédure chirurgicale. L'accroissement progressif de la réponse au stress avec l'augmentation du taux de catécholamines, ainsi que l'accumulation d'agents anesthésiques potentiellement émettant pourraient favoriser l'apparition de ces effets indésirables.
- Le type d'anesthésie : le choix de la technique anesthésique va aussi influencer sur le taux de NVPO.  
Si les agents halogénés et les opiacés favorisent indiscutablement la fréquence des NVPO, d'autres méthodes au contraire la diminuent :
  - L'anesthésie rachidienne : l'incidence des NVPO après rachi-anesthésie est en général plus faible qu'après une anesthésie générale.
  - L'anesthésie locorégionale périphérique. Cette technique est associée à une incidence de NVPO la plus basse observée en comparaison avec l'anesthésie générale ou rachidienne et représente sans aucun doute la meilleure technique anesthésique pour la prévention de ces troubles.

- L'anesthésie intraveineuse totale : il s'agit d'une technique anesthésique n'utilisant que des agents administrés par voie veineuse à l'exclusion de tout agent inhalé qui semble entraîner une réduction des NVPO.

**La réduction de l'incidence des NVPO est aussi plurifactorielle et fait appel à des mesures préventives et curatives.**

#### *I.11.1.1 Prévention des NVPO*

Les mesures préventives débutent lors du choix de la prémédication qui peut avoir des effets favorables ou défavorables sur la survenue de NVPO.

Les anticholinergiques (atropine) ne sont plus utilisés de façon systématique, compte tenu de leurs effets désagréables (sécheresse de la bouche), même s'ils possèdent une action antiémétique centrale. Leur administration comme mesure préventive des NVPO ne se justifie que dans quelques situations particulières comme la chirurgie du strabisme.

Les benzodiazépines sont la classe de médicaments la plus utilisée en prémédication. Il n'existe aucune évidence que les benzodiazépines possèdent des propriétés antiémétiques intrinsèques mais il est bien établi que leur action anxiolytique peut s'avérer utile pour atténuer la libération des hormones du stress et donc jouer un rôle indirect dans la prévention des NVPO.

#### *I.11.1.2 Traitements des NVPO en SSPI*

En SSPI, il faudra prendre en charge les NVPO résiduels en appliquant un traitement curatif dès les premiers signes. La nature du traitement à appliquer fait actuellement l'objet de nombreux travaux de recherche mais aucun médicament disponible n'a actuellement fait la preuve de sa supériorité. Trois classes thérapeutiques sont en compétition :

- Les neuroleptiques à usage général comme le dropéridol (DROLEPTAN®).
- Les neuroleptiques spécifiques comme le métoclopramide (PRIMPERAN®).
- Les inhibiteurs de la sérotonine comme l'ondansétron (ZOPHREN®).

Les traitements médicamenteux comportent essentiellement des antagonistes dopaminergiques d'une part, en particulier le dropéridol et le métoclopramide, d'autre part les sétrons, antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine. Le dropéridol est efficace en traitement prophylactique à la dose de 50µg/kg et il faut éviter des doses plus élevées qui exposent à une sédation excessive ou à des effets extrapyramidaux [29].

Cet agent a en particulier été recommandé en prophylaxie, des vomissements induits par la morphine administrée par PCA [30,31]. Le métoclopramide est employé habituellement à la posologie de 0,25 mg/kg. Il semble moins efficace que le dropéridol ou les sétrons [32]. Plusieurs sétrons ont fait l'objet d'études dans la prophylaxie des NVPO. Ils semblent plus efficaces que le dropéridol et le métoclopramide [33,34], mais leur coût élevé ne permet pas de les recommander en prophylaxie. Le discret gain d'efficacité qu'ils apportent, ainsi que la faible incidence de leurs effets secondaires doivent être mis en balance avec le surcoût que représente leur emploi.

Malgré les mesures déjà prises et l'intérêt tout particulier que les anesthésistes réanimateurs portent à ce sujet, le problème des NVPO n'est pas réglé et la salle de réveil reste encore le lieu de séjour des estomacs agités.

### **I.11.2 L'hypothermie.**

Il s'agit de la seconde complication de l'anesthésie, relativement bénigne mais pouvant être désagréable ou génératrice de complications. Elle s'installe obligatoirement en per-opératoire si des mesures de prévention ne sont pas prises dès cette période.

On observe une hypothermie modérée, comprise entre 34 et 36 °C, chez 50 à 60 % des patients anesthésiés [35-37]. Les complications cardiaques sont trois fois plus nombreuses en cas d'hypothermie [38]. D'après le décret de décembre 94, la SSPI doit être équipée « des moyens nécessaires au retour à un équilibre thermique normal pour le patient ».

La lutte contre ce phénomène a été efficacement menée ces dernières années avec la mise en place dans les blocs opératoires de dispositifs de réchauffement par air pulsé chaud. Leur emploi, qui tend à se généraliser, ne permet pas cependant de réduire totalement la chute de température centrale en per-opératoire. Il est donc très courant que les patients admis en salle de réveil présentent une hypothermie entre 35°C et 36°C. Cette situation est génératrice d'inconfort, la sensation de froid étant très désagréable et entraînant une augmentation de la consommation d'oxygène secondaire au développement d'un frisson destiné à augmenter la thermogénèse. Cette intense activité musculaire est l'équivalent d'une épreuve d'effort pouvant entraîner chez des patients dont la fonction cardio-circulatoire est altérée par une pathologie préexistante ou par la persistance d'une dépression secondaire aux anesthésiques, l'apparition d'une ischémie myocardique.

On luttera contre l'hypothermie par un réchauffement actif au moyen d'une couverture chauffante à air pulsé tant que la température centrale n'est pas revenue à la normale. Le réchauffement spontané étant lent, 0,5°C par heure environ [39], il faut utiliser des couvertures chauffantes électriques ou des systèmes à convection d'air chaud, ce qui permet d'obtenir un gain de température centrale de 1 à 2°C par heure [40]. L'apport d'oxygène doit être systématique.

Il est à noter qu'il existe des cas possibles d'hyperthermies anesthésiques qui peuvent être prises en charge par le Dantrolène (Dantrium ®), un myorelaxant.

### ***I.12 Dépister les complications précoces de l'acte chirurgical.***

La surveillance en SSPI bien que destinée à observer l'évolution des effets de l'anesthésie, permet aussi de diagnostiquer précocement une complication d'ordre chirurgical, en particulier :

- Un syndrome hémorragique, que celui-ci soit de cause chirurgicale ou lié à un trouble de la coagulation.
- Une ischémie localisée surtout après une chirurgie vasculaire.
- Une gêne au retour veineux par compression après mise en place d'un appareil plâtré ou d'un pansement compressif.

### ***I.13 Douleur postopératoire***

#### *Considérations générales*

*« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en les termes d'une telle lésion ».*

Cette définition de la douleur a été établie par l'*International Association to the Study of Pain* (IASP), proposée par Merskey (1979) [41]. Expérience subjective, la douleur est un événement neuropsychologique pluridimensionnel.

La douleur postopératoire est une sensation résultant de l'intégration complexe de plusieurs composantes.

Phénomène aigu et transitoire en dehors de toute complication, la douleur postopératoire est souvent négligée. Son incidence, son intensité, sa durée sont mal connues. Variable d'une chirurgie à l'autre, pour une chirurgie donnée, d'un patient à l'autre, et pour un patient donné d'un instant à l'autre, la douleur postopératoire dure habituellement de 48h à 72h.

Ici plus qu'ailleurs, la nécessité de soulager la douleur s'impose indépendamment de toute autre considération qu'elle-même. Conséquence de l'acte chirurgical, elle est attendue et ne joue plus le rôle de signal d'alarme. Son évaluation, la quantification des besoins analgésiques qu'elle réclame suffisent à vérifier le cours normal ou suspect de son évolution. Lors de l'analgésie contrôlée par le patient, l'augmentation brutale du nombre de bolus demandés par le patient conduit le clinicien à rechercher une complication que d'autres données cliniques auront déjà fait suspecter : fièvre, hyperleucocytose...

Ainsi, le simple point de vue humain devrait, comme l'analgésie péridurale lors de l'accouchement, suffire à justifier la prise en charge et le traitement de la douleur postopératoire.

### I.13.1 Classification

- Selon la durée, on distingue les douleurs aiguës des douleurs chroniques dont la durée se prolonge au-delà de trois mois.

La principale caractéristique de la douleur aiguë [42], comme son nom l'indique, est la place qu'elle occupe dans le temps : elle est récente, transitoire et disparaît rapidement. Ressentie habituellement comme intense, elle est dans la grande majorité des cas secondaire à l'activation du système de transmission du message douloureux. Elle est provoquée par des agressions telle que la brûlure, la piqûre, les pincements. Dans la plupart des cas, elle persiste jusqu'à la fin du processus de cicatrisation. Elle disparaît en général avec le traitement de sa cause.

Bien plus importante que sa séquence dans le temps est sa signification : cette sensation douloureuse est un signal d'alarme. Elle va participer au diagnostic d'une lésion, témoigner de sa présence, et c'est elle qui va amener le patient à consulter.

La douleur chronique n'a plus aucune fonction, ni aucun objectif biologique : elle est devenue « maladie ». Elle va conditionner la vie de l'individu, envahir son univers affectif, retentir sur son vécu quotidien avec des répercussions sociales, professionnelles et familiales. Elle va mobiliser la totalité des structures nerveuses et va devenir la préoccupation dominante. On admet, de façon arbitraire, qu'une douleur devient chronique lorsqu'elle dure plus de six mois.

- Selon leurs mécanismes présumés, les douleurs sont regroupées en différents types :
  - *les douleurs somatiques* résultent d'un excès de nociception. Ce dernier est provoqué par une lésion. L'approche thérapeutique est alors double, traitement de la cause et blocage de la transmission du message nociceptif ;
  - *les douleurs neurogènes* résultent de l'atteinte d'une voie nerveuse. Une douleur neurogène peut être nociceptive, par exemple lors d'une compression de tronc nerveux. Ailleurs, il s'agit d'une neuropathie responsable d'un défaut d'inhibition. On parle alors de douleur de *désafférentation*. Elle peut survenir à distance, voire en l'absence d'un traumatisme initial. Elle se caractérise par ses accès spontanés fulgurants, comme dans la névralgie du trijumeau, parfois sur un fond permanent, comme dans les douleurs d'écrasement de membre.

Elle s'accompagne d'allodynie (douleur provoquée par un stimulus qui normalement ne provoque pas de douleur) et d'une zone d'anesthésie douloureuse. Les douleurs de désafférentation se rencontrent en particulier lorsqu'il y'a eu une section de nerf (amputation, paraplégie, chirurgie, zona...), neuropathie parachymateuse (altération de la myéline), neuropathie interstitielle (processus néoplasique), neuropathie vasculaire (diabète...);

- *les douleurs sine materia* (douleur sans cause décelable) posent le problème de leur étiologie. On parle de douleur idiopathique lorsque le mécanisme reste inconnu comme dans les céphalées ou les fibromyalgies. On ne retient le diagnostic de douleur psychogène, évoquée devant une douleur imprécise, atypique avec examen somatique et neurologique normal, que si on ne retrouve pas d'étiologie somatique et que l'enquête de psychopathologie le confirme.

Ainsi la douleur est une sensation complexe et une expérience émotionnelle, dont seul le patient peut connaître l'intensité.

La douleur postopératoire est une douleur aiguë par excès de nociception, liée à l'acte chirurgicale.

### **I.13.2 Conséquences physiopathologies de la douleur**

Il est logique de penser que la persistance d'un haut niveau de douleur postopératoire ne peut qu'augmenter la morbidité postopératoire.

La douleur stimule un ensemble de réponses neuroendocriniennes, responsable d'une cascade d'effets délétères sur l'organisme. Ses conséquences peuvent être la décompensation d'une pathologie sous-jacente en particulier cardiaque, pulmonaire ou infectieuse.

La douleur est une gêne respiratoire lors des chirurgies thoraciques et abdominales. Elle limite alors la kinésithérapie respiratoire et fait le lit des atelectasies, des surinfections pulmonaires.

La crainte des soins douloureux, associée à l'accentuation d'une réponse inflammatoire inadéquate, retarde la cicatrisation et favorise la surinfection. La contracture musculaire, la recherche de position antalgique, immobilise le patient dans son lit, retardant la déambulation, favorisant les complications du décubitus, en particulier thromboemboliques.

### *I.13.2.1 De la douleur aiguë à la douleur chronique : l'algoneurodystrophie invalidante.*

Au-delà de la morbidité postopératoire, il est de plus en plus admis que le non-traitement de la douleur post-opératoire peut être un facteur favorisant la survenue de douleur chronique voire d'algoneurodystrophie invalidante dont le traitement reste pour le moment décevant. L'ISMELINE® (guanéthidine monosulfate) fut proposée dans cette indication. Mais en l'absence de démonstration d'efficacité de la guanéthidine dans le SDRC alors qu'il existe un risque d'effets indésirables, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé considère que le rapport bénéfice/risque d'Ismeline®10 mg/ml, solution injectable en bloc intraveineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie) n'est plus favorable et ne délivre plus d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives de cette spécialité.

La douleur postopératoire doit être systématiquement traitée.

Les principaux effets de la douleur post-opératoire :

- cardiovasculaire : tachycardie ou bradycardie extrême pic hypertensif ;
- pulmonaire : tachypnée, gêne ventilatoire (cicatrice abdominale), encombrement, surinfection pulmonaire ;
- digestif : iléus reflexe, nausées, vomissements ;
- muscle : hypertonie musculaire, contractures ;
- système immunitaire : emballement de la réponse inflammatoire, baisse des défenses immunitaires ;
- psychique : insomnie, angoisse, crainte des soins, non coopération.

### **I.13.3 Evaluation de la douleur post-opératoire**

L'intensité de la douleur post-opératoire est difficilement prévisible. Son traitement doit être systématique mais il ne peut pas être standardisé. Tous les patients ne désirent pas le même soulagement. Tous les patients ne réagissent pas de la même manière aux différents traitements et à leurs effets secondaires. Les études de Louis Brasseur [43] montrent bien que le principal problème est la non concordance entre l'intensité douloureuse ressentie par le patient et celle perçue par les équipes soignantes. Il faut donc évaluer la douleur, l'efficacité et les effets secondaires de son traitement. Le bilan complet d'une douleur exige une grande quantité d'informations cliniques. Certaines sont évidentes et apparaissent dans les antécédents ou dès l'inspection ; d'autres devront être recherchées avec acharnement. L'évaluation de l'intensité de la douleur est une des informations essentielles de ce bilan [44].

### *I.13.3.1 Méthodes d'auto-évaluation*

#### ***I.13.3.1.1 L'échelle visuelle analogique (EVA)***

Facile à réaliser, reproductible, validée notamment dans la recherche clinique, l'EVA est la méthode de choix [45,49] et fait référence en la matière.

Elle consiste en une petite règle à double face. D'un côté figure un trait uniforme où la mention « pas de douleur » est inscrite à une extrémité et la mention « douleur extrême » à l'autre extrémité. Le patient déplace un curseur le long de ce trait jusqu'au niveau correspondant à l'intensité de la douleur qu'il ressent. Sur l'autre face de la règle figure une échelle graduée en centimètre (de 0 à 10) ou en millimètre (de 0 à 100). L'infirmière note la graduation correspondant au niveau où le patient a fixé le curseur. C'est l'évolution du score d'EVA qui importe, plus que sa valeur dans l'absolu, le patient étant sa propre référence.

#### ***I.13.3.1.2 L'échelle numérique simple (ENS)***

Dans le cas où la manipulation de l'EVA s'avère difficile (immobilisation des mains, malvoyant..., on a recours à l'ENS. Le patient donne une note de 0 à 10 (ou de 0 à 100), 0 étant l'absence de douleur, 10 (ou 100) étant la douleur la pire que l'on puisse imaginer.

#### ***I.13.3.1.3 L'échelle verbale simple (EVS)***

Elle propose au patient de qualifier sa douleur en absente, faible, modérée ou intense. A chaque adjectif, l'infirmière fait correspondre un chiffre de 0 à 3.

Ces techniques d'évaluation de la douleur sont expliquées au patient au cours de la consultation d'anesthésie, ou au plus tard la veille de l'intervention. Les auto-évaluations sont répétées au même rythme que l'ensemble de la surveillance clinique, au même titre que la température, la fréquence cardiaque ou la pression artérielle.

### *I.13.3.2 Méthodes d'hétéro-évaluation*

Les méthodes d'hétéro-évaluation ont l'inconvénient majeur de faire l'impasse sur la parole du patient. Elles font intervenir la subjectivité de celui qui la relève. En effet, les échelles d'hétéro-évaluation reposent sur l'appréciation de la douleur par une tierce personne avec le risque d'une sous-estimation de l'intensité douloureuse souvent démontrée en médecine d'urgence [46].

Cependant certaines échelles évaluent le comportement verbal (plaintes, réclamation d'antalgiques, etc.). Elles ne requièrent pas la coopération du malade et peuvent être utilisées

lorsque les échelles d'auto-évaluation sont difficilement accessibles (nourrissons, jeunes enfants, personnes âgées, difficultés de compréhension). L'échelle d'observation comportementale de Boureau a été évaluée en médecine d'urgence intra-hospitalière et a montré une moindre faisabilité par rapport aux échelles d'auto-évaluation de l'ordre de 70 % [47].

Cette échelle mesure quatre items, cotés en trois points (0 = absent, 1 = faible, 2 = marqué) avec un score maximal à huit :

- Gémississements, plaintes.
- Front plissé, crispation du visage.
- Attitude antalgique visant à la protection d'une zone en position de repos.
- Mouvements précautionneux.

Pour être les plus objectives possibles, ces méthodes d'hétéro-évaluation doivent donc prendre en compte plusieurs *items* comme l'attitude antalgique, l'expression du visage, les réactions comportementales. Pour être faciles d'utilisation et reproductibles, il faut au contraire un nombre minimum d'items. Elles sont cependant incontournables chaque fois que les moyens d'expression du patient sont réduits.

L'AP-HP, dans ses recommandations [48], propose chez l'adulte une échelle en trois niveaux :

- Niveau 1 : patient calme sans expression verbale ou comportementale de douleur.
- Niveau 2 : le patient exprime sa douleur verbalement ou par son comportement.
- Niveau 3 : manifestation extrême de douleur (agitation majeure, cris, pleurs ou, au contraire, prostration, immobilité, repli, faciès figé...).

### *1.13.3.3 Méthodes d'évaluation aux âges extrême de la vie*

Aux âges extrême de la vie, le problème posé par les difficultés de communication conduit à associer les méthodes auto- et hétéro-évaluatives.

#### ***1.13.3.3.1 Evaluation de la douleur chez l'enfant.***

Dès l'âge de 5 ans, l'EVA peut être utilisée. Il existe des réglottes adaptées remplaçant le trait par la juxtaposition de visages schématiques d'enfants allant du plus souriant au plus pleureur. L'EVS, quant à elle, nécessite un niveau suffisant de langage et de compréhension du vocabulaire qui n'est pas toujours atteint avant l'âge scolaire.

L'hétéro-évaluation fait appel, de la naissance à 3 mois, au score d'Amiel Tison, et au score Objective Pain Scale (OPS) pour les enfants de 1 à 5 ans.

#### ***I.13.3.3.2 Evaluation chez le sujet âgé***

Le sujet âgé, même ayant gardé en apparence toute son aptitude à la communication, est souvent mal armé pour exprimer sa douleur. Il la taira plus volontiers que l'adulte jeune, par fatalisme, par peur de déranger. Ailleurs, les facultés de communication sont altérées, soit de façon permanente, soit transitoirement par la période péri-opératoire. On propose, si cela est possible, une méthode d'autoévaluation. Elle est toujours doublée d'une hétéro-évaluation. Il n'y a pas d'hétéro-évaluation complètement validée chez le sujet âgé.

Les scores pédiatriques sont volontiers utilisés. On s'inspire également des échelles d'évaluation élaborées localement dans les services de gériatrie.

### **I.13.4 Les moyens thérapeutiques**

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a réparti les médicaments antalgiques en trois paliers de puissance d'action croissante. Ces paliers ont été établis pour une prise en charge progressive et rationnelle de la douleur en oncologie. Bien que la douleur post-opératoire soit dans ses mécanismes d'action et son mode de survenue différente de celle inhérente aux pathologies cancéreuses, il est tout à fait possible de s'en inspirer.

Il existe différents paliers de la douleur :

-Palier 1 : douleur faible : AINS, paracétamol, salicylés.

-Palier 2 : douleur modérée : morphiniques faibles : codéine, tramadol.

-Palier 3 : douleur intense : morphiniques puissants : agoniste-antagoniste, agoniste partiel, agoniste pur.

Le palier 1 correspond à une douleur légère pour laquelle on utilise des antalgiques non opiacés : AINS, salicylés, paracétamol.

Le palier 2 correspond à une douleur ne cédant pas à ces traitements ou d'emblée plus importante. Il est alors nécessaire d'associer aux médicaments de palier 1 des morphiniques faibles comme le tramadol (qui a la particularité d'être à la fois un agoniste des récepteurs morphiniques et un sérotoninergique) ou la codéine.

Néfopam (Acupan®) est un antalgique dérivé de la benzoxacine qui a une puissance d'action antalgique faible par rapport à la morphine (1 ampoule de 20 mg correspond à 0,5 mg de

morphine). Son mécanisme d'action reposerait sur une interférence avec le système sérotoninergique (inhibition du recaptage des amines sympathiques, notamment de la sérotonine, au niveau du système nerveux central).

Le palier 3 correspond à des douleurs d'emblée intenses ou résistantes aux associations du palier 2. Il faut alors introduire des morphiniques puissants, agonistes ou agonistes-antagonistes de la morphine. Il est de règle d'épuiser la posologie d'un palier avant de passer au palier supérieur.

Les phénomènes d'hyperalgésie dans les mécanismes de douleur post-opératoire plaident en faveur d'un traitement d'emblée efficace. La difficulté réside donc dans la prévision du palier qui sera nécessaire. Le choix des médicaments antalgiques doit privilégier ceux de délai d'action rapide. Dans le cas contraire, la règle est une posologie optimale quotidienne administrée systématiquement à intervalle de temps défini par la pharmacocinétique et non pas selon la plainte du patient.

L'association des différents paliers se justifie en postopératoire par les différentes composantes de cette douleur. Les morphiniques interviennent essentiellement sur la transmission du message nociceptif. On attend des anti-inflammatoires, qui bloquent la synthèse essentiellement périphériques des prostaglandines, qu'ils limitent les phénomènes d'hyperalgésie périphériques.

Le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas totalement connu, mais il semble qu'il soit essentiellement central, par inhibition de la synthèse des prostaglandines ou par activation des voies descendantes sérotoninergiques [50,51].

### **I.13.5 Conclusion sur la douleur post-opératoire**

Elle est attendue et doit être traitée systématiquement. Le médicament analgésique idéal n'existe pas. La complexité des mécanismes de la nociception, et des différents mécanismes de sa régulation interne le laisse entrevoir.

Traiter la douleur post-opératoire ne se résume pas à l'établissement d'un protocole standardisé en salle de réveil, appliqué à la lettre et indifféremment à tous les patients. Cela constitue cependant une garantie minimum de prise en charge de la douleur postopératoire. Mais le gain de temps attendu par cette manière de faire n'équivaut pas à la nécessaire prise en compte de la plainte du patient. On s'expose alors au retour à la situation décrite en 1993 par les enquêtes de Louis Brasseur [43]. Elles ont montré que la problématique centrale en matière de prise en charge de la douleur n'est ni la volonté des médecins ni la compétence des infirmières mais la reconnaissance et donc l'évaluation de la douleur. La prise en charge de la

douleur, quel que soit son contexte, relève d'un rapport individuel et unique entre patient et soignant. La standardisation permet une rationalisation des soins, mais elle ne remplace pas ce colloque singulier.

La prise en charge de la douleur post-opératoire commence bien avant l'intervention, dès la consultation d'anesthésie.

C'est là qu'est posée l'indication de telle ou telle technique d'analgésie post-opératoire, indication qui devrait toujours figurer sur le dossier d'anesthésie. Le passage en salle de réveil permet d'initier et d'évaluer le traitement de la douleur tel qu'il a été prévu, de l'adapter à la situation réelle et individuelle de chaque patient. Ainsi adaptée, la prise en charge de la douleur post-opératoire se poursuit dans les salles de chirurgie où elle sera réajustée si nécessaire, grâce à des équipes infirmières formées à l'évaluation et la surveillance des thérapeutiques entreprises.

La prise en charge de la douleur post-opératoire implique une écoute du patient et de tous les membres de l'équipe qui l'entourent. Elle suppose une collaboration de tous les maillons de la chaîne depuis la consultation préopératoire jusqu'à la sortie de chirurgie en passant par toutes les étapes que le patient va franchir de sa chambre au bloc, du bloc à la salle de réveil, de la salle de réveil à son retour dans sa chambre d'hospitalisation. Elle se traduit par une bien nécessaire humanisation des rapports soignants-soignés, redonnant la parole au patient seul à même d'évaluer sa souffrance et sa capacité à l'endurer. Elle nous rappelle à l'humilité [1].

### ***1.14 Le risque anesthésique***

L'amélioration de la sécurité du patient anesthésié est devenue un objectif prioritaire qui a conduit la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation à élaborer durant la dernière décennie des recommandations concernant la surveillance et les soins à dispenser.

En modifiant le code de la santé publique, le décret du 5 décembre 1994 [52] et l'arrêté du 3 octobre 1995 [53] ont confirmé cette nécessité d'amélioration de la sécurité en anesthésie. L'évaluation de nos pratiques est un préalable indispensable pour atteindre cet objectif. Au niveau de pays, d'établissements ou de groupes d'établissements, des enquêtes ont colligé les accidents sur de nombreuses années [54]. Les accidents graves, décès ou arrêts cardiaques, sont rares, d'où la nécessité d'études portant sur de grands nombres d'anesthésies (plus de 100 000). En France, l'enquête INSERM réalisée entre 1978 et 1982 à partir d'un échantillon représentatif des établissements de santé publics et privés, avait porté sur 200 000 dossiers pour un nombre d'anesthésies estimé alors à 3,6 millions [55]. L'enquête « 3 jours d'anesthésie », pilotée par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation, a montré que ce nombre avait plus que doublé en 1996 (7,9 millions d'anesthésies) [56] ; mais le nombre d'accidents correspondant au nombre actuel d'anesthésies reste à évaluer.

Le risque anesthésique est la probabilité pour un sujet anesthésié de subir une complication liée à l'acte anesthésique. *Le risque global* est l'ensemble des complications qu'elles aient ou non entraîné le décès. On peut donc partager en risque de mortalité et risque de morbidité.

La consultation pré-anesthésique, comme évoquée plus haut, doit être la plus précoce possible afin de permettre la préparation optimale du patient à l'anesthésie et à l'intervention. Seule l'évaluation globale de toutes les pathologies et circonstances indiquant l'intervention peut garantir la détermination précise du risque global péri-opératoire, comprenant le risque anesthésique et opératoire. Le risque anesthésique propre est difficilement individualisable du risque opératoire, ces deux éléments étant étroitement liés et interdépendants.

### **I.14.1 Facteurs déterminants**

Le risque anesthésique n'est pas seulement influencé par les pathologies associées, mais également par des facteurs spécifiques à l'intervention.

Parmi les éléments influençant le plus la morbidité et la mortalité péri-opératoires, on trouve :

- Les pathologies cardiovasculaires (en particulier, l'hypertension artérielle, la coronaropathie, l'insuffisance cardiaque).
- Les pathologies respiratoires (en particulier la broncho-pneumopathie chronique obstructive).
- Le type, l'importance et le caractère urgent de l'intervention.
- L'âge du patient.

### **I.14.2 Classification du risque anesthésique**

Plusieurs systèmes de classification permettant d'évaluer le risque ont été développés. Il s'agit soit de *check-lists* modifiées, soit de scores évaluant quantitativement le risque par l'attribution de points.

L'accent est mis sur les dysfonctionnements d'organes isolés ou de systèmes. La classification de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) [57], qui tient uniquement compte de l'état clinique du patient et ne permet qu'une évaluation grossière du risque, reste la plus utilisée.

L'ASA a établi une classification des patients devant subir une intervention chirurgicale en 5 catégories selon la gravité de leur pathologie pour quantifier le risque anesthésique. Le risque est croissant de la classe 1 à la classe 5.

<b>La classification de l'ASA</b>		
<b>Catégories</b>	<b>Degré de gravité</b>	<b>Exemples</b>
1	Patient en bonne santé	Hernie inguinale chez un patient par ailleurs en bonne santé
2	Patient avec une maladie générale modérée	Bronchite chronique Diabète contrôlé par le régime Obésité modérée Infarctus du myocarde ancien Hypertension artérielle modérée
3	Patient avec une maladie générale sévère mais non invalidante	Insuffisance coronaire avec angor Diabète insulino-dépendant Obésité pathologique Insuffisance respiratoire modérée
4	Patient avec une maladie générale invalidante mettant en jeu le pronostic vital	Insuffisance cardiaque sévère Angor rebelle Arythmie réfractaire au traitement Insuffisance respiratoire, rénale, hépatique, endocrinienne avancée
5	Patient moribond qui ne survivrait pas 24 heures, avec ou sans opération	Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale en grand état de choc

**Tableau 5 : Score ASA et classification**

Dans la pratique, plusieurs études ont toutefois permis d'établir une bonne corrélation entre ce score et la mortalité péri-opératoire.

L'évaluation du risque anesthésique amène toujours la question de la faisabilité (contre-indication) anesthésique. Il s'agit toutefois d'une notion relative. Elle est bien sûr étroitement liée au risque anesthésique objectif, mais doit être relativisée par la nécessité et l'urgence de l'intervention. Une intervention vitale pour le patient doit être réalisée même en cas de facteurs de risque (chroniques) importants, alors qu'à l'inverse il convient de récuser chez ce type de patient, par exemple, une chirurgie plastique à visée esthétique. A première vue, il n'existe pas de « contre-indication anesthésique » absolue. Dans la pratique, l'anesthésiste informera le chirurgien de ses doutes quant à la faisabilité de l'anesthésie à la vue de l'évaluation du risque anesthésique. S'il n'y a pas d'entente entre le chirurgien et

l'anesthésiste, tout doit être mis en œuvre pour parvenir à une conciliation dans un esprit de confraternité. Un arbitrage sera recherché au niveau des confrères, de la hiérarchie médicale, de la conférence médicale de la clinique ou de la commission médicale d'établissement de l'hôpital si la mésentente persiste.

## ***I.15 Toxicité***

### **I.15.1 Toxicité des anesthésiques généraux.**

**Les agents anesthésiques** inhalés ne sont pas biologiquement inertes mais une faible fraction seulement en est métabolisée, la plus grande étant éliminée inchangée à chaque expiration.

- **La toxicité hépatique** des anesthésiques volatils est soupçonnée depuis longtemps. Parmi les halogénés, il fut prouvé que le chloroforme  $\text{CHCl}_3$ , de même que le tétrachlorure de carbone  $\text{CCl}_4$ , présentait une hépatotoxicité dose-dépendante et était à l'origine d'ictères graves. C'est pour cette raison qu'il n'est plus utilisé.

L'halothane a pu provoquer des hépatites parfois mortelles. Dans une étude nationale américaine publiée en 1966, donc avant la découverte de l'antigène Australia, l'incidence de l'hépatite mortelle était estimée à 1/35000 [58,59]. Son mécanisme n'est pas certain. On pense que des métabolites intermédiaires fugaces formés dans des conditions particulières (hypoxie) pourraient altérer directement la membrane hépatocytaire. Ou encore, ils se fixeraient sur des protéines tissulaires, les dénaturant et entraînant une réponse immunologique : des anticorps contre des hépatocytes de lapin ayant été soumis à l'halothane ont été retrouvés chez des patients atteints d'une hépatite fulminante post-halothane.

En faveur de cette hypothèse immunologique, on a remarqué qu'une exposition préalable à l'halothane pouvait favoriser la survenue de l'hépatite et raccourcir son délai d'apparition. Il existe d'ailleurs une toxicité croisée avec d'autres halogénés tels que l'enflurane.

Plus l'anesthésique halogéné est métabolisé, plus il est susceptible d'entraîner ce type de réaction. Parmi les halogénés fluorés, c'est donc bien l'halothane qui expose à ce risque (*tableau 6*) alors qu'avec l'isoflurane et les derniers de la série, on n'a pas observé d'accidents. Les métabolites sont augmentés dans le cas d'induction enzymatique.

Il est à noter que l'halothane et l'enflurane ne sont plus utilisés en France.

<b>Agents</b>	<b>% métabolisé</b>
Halothane	20
Enflurane	2
Sévoflurane	1
Isoflurane	0,2
Desflurane	0,02

**Tableau 6 : Fraction métabolisée des agents halogénés**

- **La toxicité rénale.**

Celle-ci avait été reconnue avec le chloroforme et était parallèle à la toxicité hépatique. Les agents fluorés sont responsables d'un autre type de toxicité liée à la libération de l'ion fluorure.

Le fluorure est un inhibiteur de l'hormone antidiurétique et provoque une polyurie résistante à la vasopressine. Le méthoxyflurane utilisé dans les années soixante a été abandonné pour cette raison. On a rapporté une corrélation positive entre la fluorémie et l'apparition de signes de toxicité rénale après méthoxyflurane [60].

Avec les nouveaux produits de cette série, la libération des ions fluorures est beaucoup moins importante (la liaison  $CF_3$  est très stable) mais l'induction enzymatique qui augmente le pic de fluorures plasmatiques, accentuant une lésion rénale préexistante. L'association à des médicaments néphrotoxiques (gentamicine) peuvent également accroître la néphrotoxicité de l'halogéné.

- **Le protoxyde d'azote et les cellules souches.**

Longtemps estimé comme inerte, le protoxyde d'azote est à l'origine d'une inactivation de la méthionine-synthétase, enzyme qui intervient avec son coenzyme, la vitamine B 12, dans l'hématopoïèse. Le résultat est un syndrome neuro-anémique proche de la maladie de Biermer [61]. Mais il faut des expositions très prolongées pour l'observer [62-64]. Les premiers cas avaient été diagnostiqués chez des tétaniques curarisés et ventilés avec un mélange O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O pendant plusieurs semaines. Il est possible que des déficits en folates, comme on en voit chez les alcooliques, en précipitent l'installation.

- **Toxicité chromosomique.**

Les anesthésiques administrés par l'inhalation sont-ils susceptibles de modifier le capital chromosomique ? *In vitro*, seuls les anesthésiques à double liaison ont un pouvoir mutagène faible et ne sont plus sur le marché.

Il n'y a pas de preuve aujourd'hui que des anesthésiques inhalés puissent favoriser le développement des cancers. En ce qui concerne leur pouvoir tératogène, le protoxyde d'azote administré pendant plusieurs jours a des effets indéniables sur les embryons d'animaux d'expérience, avec des morts fœtales et des malformations. L'inactivation de la méthionine-synthétase, évoquée plus haut, est certainement responsable de tout ou partie de ces anomalies.

Chez l'homme, le problème non encore élucidé malgré de nombreuses enquêtes, est l'effet de très faibles doses, reçues pendant de longues périodes, c'est-à-dire les atteintes professionnelles [65].

Dans l'incertitude qui demeure, le principe de précaution doit être observé : aspiration et évacuation des gaz expirés et aération des locaux, voire suppression du N<sub>2</sub>O dans les anesthésies administrées à des femmes enceintes.

## II Les produits utilisés en anesthésie générale

Une anesthésie générale doit assurer la perte de conscience, une analgésie absolue et l'immobilité. Pour y parvenir, on associe trois types de médicaments : les **anesthésiques (hypnotiques)** proprement dits qui donnent le sommeil, les **morphiniques** qui bloquent la douleur et ses réactions, les **curares** qui provoquent la paralysie musculaire. Les anesthésiques généraux sont par eux-mêmes capables de procurer analgésie et immobilité en plus de la perte de conscience, mais il faut des doses proches de la zone toxique, c'est pourquoi le principe de l'anesthésie combinée est devenu la règle.

### II.1 Les anesthésiques généraux

Les anesthésiques généraux sont des substances qui suspendent de façon transitoire et réversible la conscience et plus généralement affectent toutes les cellules activables de l'organisme. A forte dose, par un mécanisme central, ils suppriment la sensibilité, la motricité, la réflexivité du système végétatif. Ils modifient, aussi par un effet direct, les fonctions de certains organes, en particulier le cœur.

On distingue deux grandes classes de médicaments anesthésiques :

- ceux qui sont inhalés ;
- ceux qui sont injectés dans les veines.

#### II.1.1 Les anesthésiques inhalés

Les anesthésiques par inhalation sont soit des liquides volatils avec un point d'ébullition voisin de la température ambiante (anesthésiques volatils, vapeurs anesthésiques), soit des gaz comme le protoxyde d'azote (gaz hilarant, N<sub>2</sub>O) et le xénon, qui ne s'est cependant pas encore imposé en pratique clinique. Le groupe des anesthésiques volatils comprend des substances développées à partir de composés de type éther comme l'*isoflurane* (Forène®), le *sévoflurane* (Sevorane®) et le *desflurane* (Suprane®). L'halothane, encore disponible en France, n'est plus guère utilisé et en arrêt de commercialisation dans de nombreux pays d'Europe occidentale.

Il s'agit de substances gazeuses ou de liquides très volatils, dont la pénétration dans l'organisme se fait à travers la surface des alvéoles pulmonaires. Le rythme de la respiration module le rythme de l'absorption et assure, en respiration régulière, une administration continue.

Après l'éther et le chloroforme, les premiers employés et qui ont été abandonnés, ont pris place des agents moins toxiques, plus rapides d'action, non explosifs, plus agréables à inhaler, en même temps que se perfectionnaient les systèmes d'administration, indiquant leurs concentrations avec précision.

De même que les pharmacologues parlent de la DE 50, les anesthésistes utilisent la notion de *concentration alvéolaire minimum*, CAM, en anglais « MAC », c'est-à-dire la concentration alvéolaire d'un anesthésique inhalé pour laquelle 50% des sujets ne réagissent pas à l'incision chirurgicale [66]. La CAM est exprimée en pourcentage volumique : une CAM de 1 % vol signifie que pour un volume total de 100 mL de gaz alvéolaire, il faut un volume de 1 mL d'agent anesthésique pour obtenir l'effet sus-défini.

**La CAM est inversement proportionnelle à la solubilité de l'agent dans les graisses, à sa puissance, et à sa durée d'action.** A 1,5 fois la CAM, l'anesthésie est complète pour tous les sujets. **La CAM est le reflet de la puissance de l'anesthésique.** Par exemple la CAM du protoxyde d'azote est supérieure à 100% vol, celle de l'halothane est de 0,75% vol, et les variations inter-individuelles n'excèdent pas 10% de cette valeur [66,67].

Parmi les gaz halogénés actuellement employés, le desflurane dont la CAM est voisine de 6 % vol., est l'agent le moins soluble, le moins puissant et le plus rapidement éliminé de l'organisme, ce qui le rend particulièrement intéressant lorsqu'on souhaite obtenir un réveil rapide. En association au protoxyde d'azote, elle est comprise entre 3 et 4% chez l'adulte [68]. Après administration de 3µg/mL, elle est de 2,6% [69,70]. À l'opposé on trouve l'isoflurane, l'enflurane et le sévoflurane, dont la CAM est voisine de 1 à 2% vol [66, 67,71] (*tableau 7*).

	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Sévoflurane	Desflurane
$\lambda$ sang/gaz	2,5	1,8	1,4	0,69	0,42
$\lambda$ huile/gaz	224	96,5	90,8	47,2	18,7
CAM en O <sub>2</sub> pur (%)	0,75	2,0	1,15	2,0	6 à 7,5
CAM avec 60% N <sub>2</sub> O (%)	0,29	0,6	0,5	0,66	4,0

**Tableau 7 : Solubilité et puissance anesthésique des agents halogénés**

Plus un agent est soluble dans un tissu, plus il tend à se solubiliser et se distribuer dans les différents tissus de l'organisme, et donc moins sa pression partielle de gaz au sein du tissu considéré est faible. Ainsi, avec les agents les moins liposolubles, comme le desflurane et le sévoflurane, l'augmentation des pressions partielles alvéolaires est plus rapide et plus élevée qu'avec des agents plus liposolubles comme l'isoflurane, l'enflurane et l'halothane, car ils entrent moins rapidement en solution. Le coefficient de partition sang-gaz n'est pas le seul facteur conditionnant la vitesse d'endormissement. Les coefficients de partition sang-muscle et sang-cerveau conditionnent aussi la vitesse et la stabilité de l'endormissement.

Le délai de transfert sang-cerveau est plus rapide avec le desflurane dont le coefficient de partition sang-cerveau est le plus faible de tous les agents halogénés.

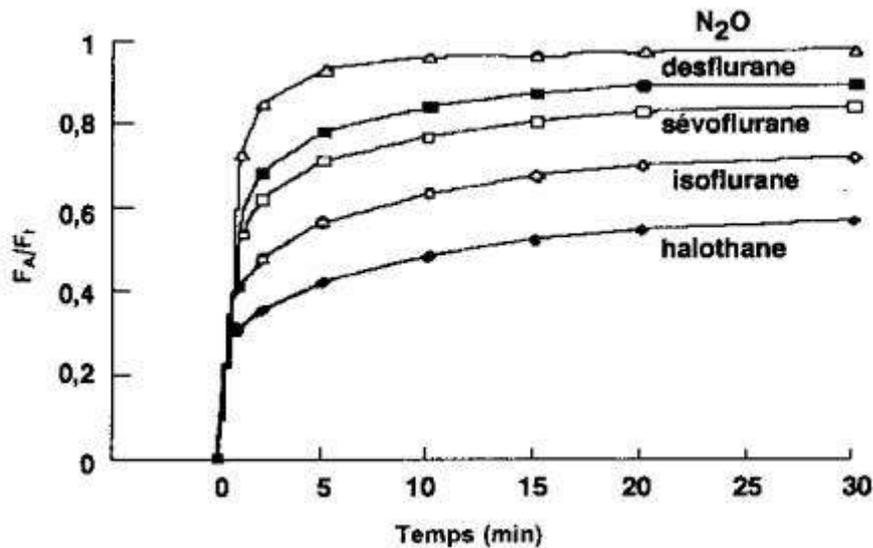
La justesse du concept est confirmée par la règle de Meyer-Overton [72] : plus la solubilité dans les lipides est élevée, plus la CAM est basse. La CAM permet de parler d'une façon générale des anesthésiques inhalés, sans préciser à chaque fois le chiffre de la concentration, et de comparer les agents entre eux.

Lors de l'induction anesthésique, la croissance des concentrations alvéolaires mesurée par le rapport de fraction alvéolaire des gaz (FA) sur la fraction inspirée (FI) décrit une courbe pseudo-exponentielle.

La pente de la courbe est plus prononcée avec les gaz moins liposolubles et la valeur du pseudo-plateau, témoin de la captation des gaz dans les différents compartiments, est plus proche de l'unité (*Figure 5*) [73,74].

A l'inverse, un écart élevé entre concentrations alvéolaire et inspirée est observé de façon prolongée pour les agents les plus liposolubles et se traduit par un rapport FA/FI plus éloigné de 1 lors de la phase de pseudo-plateau du fait d'une captation continue de l'agent anesthésique dans les différents compartiments de l'organisme (notamment le compartiment muscle-peau). Celui-ci constitue le lieu de stockage principal de l'agent anesthésique par inhalation, en raison d'une solubilité plus importante des agents par inhalation dans ces tissus par comparaison à la solubilité dans le sang (*Tableau 8*) et d'un débit sanguin d'organe relativement élevé.

Ainsi, plus le coefficient de partage sang/muscle est élevé, plus la captation et le stockage sont importants (*Tableau 8*). L'importance de la captation tissulaire, et donc du stockage des agents halogénés, est quantifiée en pratique clinique par l'écart entre les concentrations inspirées et celles de fin d'expiration. Cette accumulation d'agent anesthésique se traduit aussi cliniquement par une consommation plus élevée en gaz anesthésique et par un délai d'élimination plus long, donc un réveil comparativement retardé.

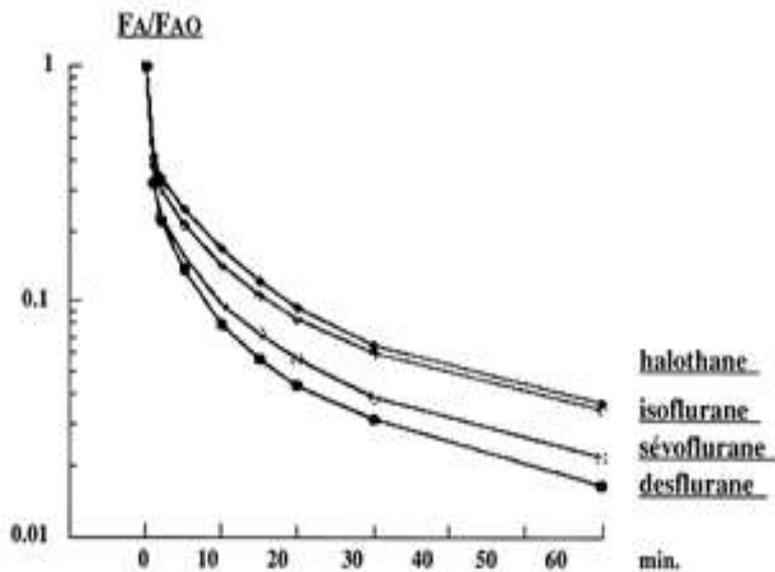


**Figure 5 :** Cinétique des agents par inhalation administrés en circuit ouvert à 0,5 CAM : évolution de leur concentration alvéolaire (FA) par rapport à leur concentration inspirée (FI)

Coefficient de partage	Halothane	Enflurane	Isoflurane	Desflurane	Sévoflurane	Protoxyde d'azote
Sang-gaz	2,54	1,8	1,46	0,42	0,68	0,47
Sang-cerveau	1,94	1,4	1,57	1,29	1,70	1,1
Sang-muscle	3,38	1,7	2,92	2,02	3,13	1,2
Sang-graisse	62	36	52	30	55	2,3
Métabolisme	20%	2,4 à 8,5%	0,2%	0,02%	2 à 5%	0%

**Tableau 8 :** Coefficient de partage des agents anesthésiques par inhalation et pourcentage de métabolisme

Lors du réveil, la décroissance des concentrations d'halogénés au niveau alvéolaire est quantifiée par la diminution du rapport entre la concentration alvéolaire instantanée (FA) et celle obtenue lors de l'arrêt de l'administration de l'halogéné (FAO). Ce rapport FA/FAO décroît plus vite avec les gaz moins liposolubles (*Figure 6*). Cette décroissance peut être accélérée par le métabolisme de l'agent en cas d'utilisation d'halothane dont les courbes de décroissance sont proches de celles d'agents moins liposolubles comme l'isoflurane.



**Figure 6 :** Décroissance de la concentration alvéolaire des agents halogénés après l'arrêt de leur administration

#### II.1.1.1 Pharmacocinétique

Les anesthésiques par inhalation sont absorbés dans les poumons, diffusent dans le sang et arrivent, sous forme dissoute, à leur sites d'action au niveau du SNC. Ils sont éliminés, pour leur plus grande partie, par voie pulmonaire. Leur efficacité dépend de leurs propriétés physicochimiques, de l'état fonctionnel des poumons et de la circulation. Pour cette raison, les paramètres suivants influencent fondamentalement l'absorption, la distribution et l'élimination des anesthésiques par inhalation : la concentration alvéolaire de l'anesthésique, la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), la ventilation alvéolaire, la diffusion alvéolocapillaire, la solubilité dans l'eau, le sang, les tissus et le cerveau de la substance, le débit cardiaque (Qc) et le débit sanguin cérébral (DSC).

La pharmacocinétique des agents halogénés peut être comparée à un simple transfert d'un compartiment à l'autre de l'organisme. Ces compartiments ont été modélisés sous forme de citernes par Mapleson au début des années 1960 (*Figure 8*). Une fois l'anesthésique introduit dans l'organisme par voie respiratoire, les concentrations de l'agent anesthésique tendent à s'équilibrer du fait de son transfert entre les différents compartiments. Quel que soit le compartiment considéré, le passage de l'agent va dépendre de la différence entre les deux compartiments, de la pression partielle de gaz (rôle de la concentration de gaz), de la solubilité de l'agent dans ce compartiment (effet du coefficient de partage) et du débit sanguin d'organe. À partir du compartiment alvéolaire, l'agent halogéné est transféré vers trois compartiments de transfert (*Figure 7*).

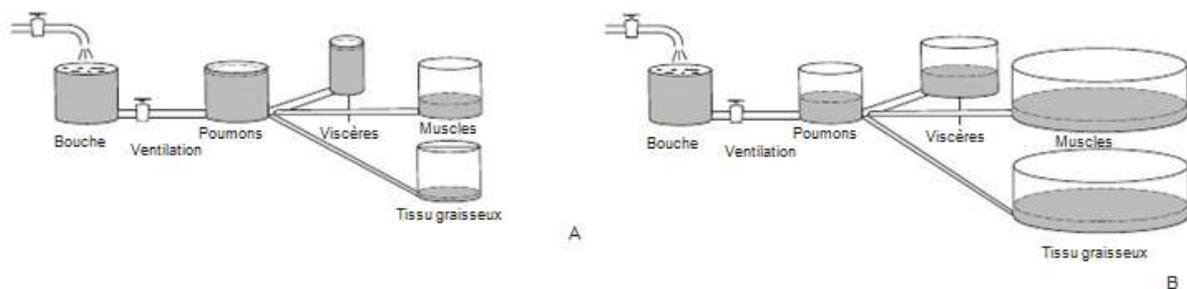
Le premier compartiment, constitué par le groupe des organes richement vascularisés de faible volume mais perfusés avec un débit élevé, est rapidement saturé ; ce groupe inclut les organes cibles pour l'effet pharmacologique recherché ou non comme le cœur, le cerveau, les reins, le foie.

Le deuxième compartiment comporte le groupe muscle-peau, assimilable à une citerne de plus grand volume mais de plus faible débit de perfusion. Ce compartiment, moins rapidement saturé, constitue une zone de stockage rapide de l'agent halogéné.

Enfin, le troisième compartiment, dit « profond », de très grand volume mais très faiblement vascularisé, inclut le tissu graisseux.

Cette schématisation permet de décrire le transfert de l'agent halogéné dans les différentes parties du corps et de comprendre la séquence de ses effets cliniques. Ainsi, le passage de l'agent anesthésique de l'alvéole vers le compartiment sanguin est proportionnel à la différence de pression partielle de part et d'autre de l'alvéole, à la capacité qu'a l'agent à traverser passivement les barrières cellulaires en fonction de sa solubilité (reflétée par le coefficient de partition sang-gaz) et à la ventilation alvéolaire. L'agent anesthésique se distribue ensuite du compartiment sanguin vers le compartiment des organes richement vascularisés (comme le cerveau), puis moins vascularisés (compartiment muscle-peau) et enfin faiblement vascularisés (comme les graisses).

Cette modélisation pharmacocinétique permet de comprendre les variations de délai d'induction ou de durée d'anesthésie selon le contexte ou l'agent utilisé.



**Figure 7** : Analogie hydraulique de Mapleson (A. agent anesthésique peu soluble, B. agent anesthésique très soluble).

### ***II.1.1.1 Absorption***

Pour pouvoir les incorporer au mélange gazeux ventilatoire, les anesthésiques doivent être sous forme gazeuse. Si cela est naturellement le cas pour le N<sub>2</sub>O et le xénon, les anesthésiques volatils (AV) nécessitent des évaporateurs spéciaux (vaporisateurs).

En effet, le point d'évaporation des AV se situe juste au-dessus de la température ambiante, c'est-à-dire qu'ils se trouvent à l'état liquide à 20°C, même si une petite partie s'y vaporise déjà. La pression de vapeur saturante, indique la pression maximale de vapeur possible par évaporation de l'AV (dimension de la vaporisation) et permet de déterminer la *concentration maximale* que peut atteindre une vapeur anesthésique à une pression atmosphérique donnée. Plus elle est élevée, plus importante est la concentration *inspiratoire* que l'on peut obtenir, et plus rapidement s'élève la concentration *alvéolaire*.

Le mélange gazeux anesthésique (« gaz frais ») composé d'O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O (éventuellement azote) et l'anesthésique volatil arrive dans les alvéoles où il se mélange avec le contenu alvéolaire. Il faut un certain temps pour parvenir à l'égalisation des concentrations de l'anesthésique dans l'air inspiré et dans les alvéoles, car il faut d'abord « rincer » la capacité résiduelle fonctionnelle (volume qui reste dans les poumons après une expiration normale).

La vitesse d'équilibration des concentrations dépend, d'une part, de la *ventilation alvéolaire*, donc de la fraction de mélange gazeux inspiré qui arrive dans les alvéoles et qui participe aux échanges gazeux et, d'autre part du *débit cardiaque*, c'est-à-dire de la perfusion pulmonaire ou plus exactement alvéolaire. Ces deux processus ont cependant des effets opposés. L'absorption continue de l'AV dans le sang abaisse la concentration alvéolaire et retarde l'état d'équilibration. Plus la CRF est *petite*, plus la ventilation alvéolaire est *grande* et *moindre* est le débit cardiaque, plus rapide sera l'équilibre entre les concentrations inspiratoires et alvéolaires et l'induction anesthésique.

Le passage de l'anesthésique inhalé de l'alvéole vers le capillaire pulmonaire, ou *diffusion alvéolo-capillaire*, est déterminé pour une part prépondérante par sa *pression partielle* (fraction de la pression totale d'un mélange gazeux exercée par l'un des composants) dans le mélange gazeux inspiré et alvéolaire. Un gradient de pression partielle important entre l'alvéole et le capillaire entraîne une diffusion rapide. La diffusion de l'anesthésique se poursuit jusqu'à l'équilibration des pressions partielles dans le sang et l'alvéole. La concentration sanguine de l'anesthésique ainsi obtenu dépend de la pression partielle et de son indice de solubilité dans le sang. *Le coefficient de partage sang/gaz* détermine la relation de la concentration de l'anesthésique entre le sang et le mélange gazeux, une fois l'équilibre de tension gaz frais-alvéole atteint. Plus la solubilité sanguine d'un anesthésique est faible, plus élevée doit être la pression partielle pour atteindre la concentration thérapeutique nécessaire. Cependant, la durée d'installation de l'équilibre de pression se raccourcit, puisqu'il y a moins d'anesthésique extrait de l'alvéole par le courant sanguin. **La solubilité sanguine d'un anesthésique est donc inversement proportionnelle à la vitesse d'induction anesthésique.**

Une autre donnée importante pour l'absorption pulmonaire de l'anesthésique est le *débit sanguin pulmonaire*, qui correspond, dans des conditions physiologiques, au débit cardiaque (Qc). Plus il est élevé, plus grande est la quantité d'anesthésique admise dans le sang par unité de temps.

Toutefois, de ce fait, la concentration alvéolaire de l'anesthésique baisse, à conditions ventilatoires non modifiées, et le gradient de concentration alvéole-sang diminue. Secondairement, la quantité d'anesthésique volatil captée par le sang diminue, et les concentrations sanguines n'augmentent que lentement. Cliniquement, cela signifie que l'induction anesthésique est ralentie en cas de débit cardiaque élevé et accélérée en cas de débit cardiaque bas.

#### ***II.1.1.1.2 Distribution***

Le transport de l'anesthésique des capillaires pulmonaires vers les cellules cérébrales dépend du *débit cardiaque* et du *débit de perfusion cérébrale*. Un débit sanguin cérébral élevé et un débit cardiaque bas accélère l'imprégnation du cerveau, et inversement. Le débit sanguin cérébral est régulé par la résistance des vaisseaux cérébraux, qui est influencé de façon importante par la PaCO<sub>2</sub>. Une *hyperventilation* provoque, par la réduction de la PaCO<sub>2</sub> (hypocapnie), une vasoconstriction cérébrale et une réduction du débit sanguin cérébral. Même si la pénétration de l'anesthésie dans le tissu cérébral est alors retardée, l'anesthésie s'installe plus rapidement dans des conditions d'hyperventilation du fait de l'absorption accélérée de l'anesthésique dans le sang.

Le passage de l'anesthésique du sang vers les cellules cérébrales n'est pas seulement fonction de sa solubilité sanguine, principalement dépendante de la solubilité dans l'eau, mais aussi de sa solubilité dans le tissu grasseux de la substance cérébrale (lipophilie). La relation de distribution entre le cerveau et le sang est indiqué par le *coefficient de partage cerveau/sang*. Les anesthésiques très liposolubles ne pénètrent pas seulement au niveau du cerveau, mais aussi dans tous les tissus grasseux, dont la capacité est si grande et le débit de perfusion si bas que plusieurs heures sont nécessaires pour atteindre un état d'équilibre. Pour caractériser la liposolubilité, on utilise le *coefficient de partage graisse/sang*. En résumé, pour un agent anesthésique, une liposolubilité élevée associée à une solubilité sanguine basse favorisent sa concentration dans les cellules cérébrales (*tableau 8*).

Au total, les facteurs permettant d'accélérer l'imprégnation cérébrale anesthésique et ainsi de réduire leur délai d'action sont une pression de vapeur partielle élevée dans le mélange gazeux inspiré, une capacité résiduelle fonctionnelle basse, une ventilation alvéolaire importante, un débit de perfusion cérébral important, une solubilité basse dans l'eau et élevée dans le cerveau de l'anesthésique. Deux facteurs concernant l'imprégnation cérébrale sont encore à mentionner, mais d'importance moins grande : l'effet de concentration et l'effet deuxième gaz.

**L'effet de concentration** décrit l'enrichissement alvéolaire d'anesthésiques inhalatoires gazeux comme le N<sub>2</sub>O et le xénon. Compte tenu du fait qu'à chaque inspiration d'importantes quantités de N<sub>2</sub>O (par exemple) sont absorbées par le sang, seule la fraction de N<sub>2</sub>O augmente initialement dans le volume pulmonaire restant réduit. En raison de la réduction importante du volume alvéolaire se constitue un phénomène d'aspiration à l'inspiration suivante. Cela conduit à une arrivée supplémentaire de gaz frais contenant du N<sub>2</sub>O dans les alvéoles, entraînant une augmentation *disproportionnée* de la concentration de N<sub>2</sub>O pendant la phase d'induction anesthésique. Ce phénomène, que l'on appelle *effet de concentration*, est d'autant plus marqué que la fraction de N<sub>2</sub>O inspiré est élevée. À cause de l'effet de concentration, l'équilibre est plus rapidement obtenu avec du N<sub>2</sub>O (ou du xénon). L'effet de concentration ne s'observe pas en cas d'administration d'anesthésiques volatils, qui ne sont utilisés qu'à faible concentration inspiratoire.

**L'effet deuxième gaz** décrit l'augmentation plus rapide de la concentration alvéolaire d'un agent volatil en administrant simultanément du protoxyde d'azote ou du xénon à haute concentration. L'absorption rapide de N<sub>2</sub>O provoque une diminution du volume pulmonaire, permettant une montée rapide de la concentration de l'anesthésique volatil et une élévation du gradient de pression partielle alvéolocapillaire.

C'est pourquoi le N<sub>2</sub>O, gaz très diffusible, diffuse plus vite de l'alvéole au compartiment sanguin lorsqu'il est ajouté dans un deuxième temps à un mélange de gaz contenant de l'halothane ou de l'enflurane. La concentration alvéolaire de l'halothane est donc d'autant augmentée, ce qui permet d'accélérer la vitesse d'induction anesthésique. Cet effet a été aussi décrit pour un gaz moins soluble comme le desflurane. Cependant, l'effet deuxième gaz est probablement moins marqué avec les agents les moins liposolubles comme le sévoflurane. Par conséquent, le N<sub>2</sub>O est associé d'emblée au mélange de gaz inhalé lorsque l'induction est réalisée avec du sévoflurane par voie inhalatoire. Compte tenu de son mécanisme, l'effet deuxième gaz est théoriquement plus marqué pour un gaz plus soluble (comme le N<sub>2</sub>O) en présence d'un gaz moins soluble (comme le desflurane). C'est paradoxalement le contraire qui a été observé [75].

Des études récentes montrent que l'importance clinique de l'effet deuxième gaz a été surestimée par le passé.

### ***II.1.1.1.3 Elimination***

En grande partie, les agents anesthésiques par inhalation sont excrétés inchangés par les poumons. Les facteurs qui déterminent leur rapidité d'élimination par voie pulmonaires sont les mêmes que ceux qui influencent leur captage. Leur métabolisme sera discuté dans les sections concernant chacun d'eux.

### II.1.1.2 Pharmacodynamie des agents anesthésiques par inhalation

#### Concentration alvéolaire minimale

Comme souligné précédemment (au point II.1.1), la puissance des agents anesthésiques par inhalation est mesurée par la concentration alvéolaire minimale (CAM ou MAC selon la terminologie anglaise) telle que définie par Merkel et Eger [66]. La CAM est définie comme la concentration alvéolaire de l'agent anesthésique par inhalation nécessaire pour abolir la réaction motrice provoquée par l'incision chirurgicale chez 50% des sujets. Celle-ci dépend de la solubilité de l'agent dans l'huile. Plus un agent est soluble dans l'huile (donc dans le système nerveux central), plus il est puissant (CAM faible) et vice versa.

D'un point de vue pratique, on estime qu'il y aura absence de réactions motrices chez 95% des patients si la concentration alvéolaire dépasse de 30% la valeur de la CAM, soit approximativement 1,3 CAM [66].

Lorsque plusieurs agents anesthésiques par inhalation sont utilisés simultanément, les CAM peuvent être additionnées. Par exemple 70% de protoxyde d'azote (0,7 CAM) et 0,35% d'isoflurane (0,3 CAM) équivaut à 1 CAM, tout comme 1,15% d'isoflurane (du moins en ce qui concerne les effets analgésiques).

La durée de l'anesthésie, le sexe, la taille, le poids du patient n'ont pas d'effet sur la CAM. En revanche, elle est influencée par la *température corporelle*. En cas de baisse de la température, elle diminue ; en cas de fièvre, elle augmente. L'âge joue, de même, un rôle important. Les valeurs les plus élevées de CAM sont retrouvées chez le nourrisson de 1 à 6 mois, puis diminuent continuellement jusqu'à la vieillesse. *L'alcoolisme chronique* augmente le besoin d'anesthésique par inhalation, alors que l'intoxication aiguë, comme le recours à *des médicaments déprimeurs du SNC* (par exemple, les hypnotiques, les opioïdes, les  $\alpha_2$ -agonistes) le diminue. En fin de grossesse et dans les *états de choc*, la MAC est abaissée.

### II.1.1.3 Propriétés des différents agents volatils

#### II.1.1.3.1 Le protoxyde d'azote ( $N_2O$ )

Il s'agit d'un gaz inodore, indolore, non explosif, non inflammable, très agréable à inhaler (gaz hilarant) et qui se retrouve à l'état gazeux à température ambiante. Le protoxyde d'azote se présente sous forme gazeuse mais il est conservé sous forme liquéfiée, sous de fortes pressions. Son point d'ébullition en normobarie est de moins 88° Celcius. Dès qu'il est détendu il passe à l'état gazeux et ce passage est consommateur de calories, d'où le givre qui se forme sur les manodétendeurs.

Le N<sub>2</sub>O possède des propriétés analgésiques et, de ce fait, il est un bon adjuvant à une technique d'anesthésie par inhalation, car il diminue les effets secondaires des autres agents anesthésiques (diminution des concentrations utilisées). Il ne peut être utilisé seul en raison de sa faible puissance (CAM 104%). Il est rarement utilisé à des concentrations supérieures à 70%. Cet agent est très peu soluble dans le sang mais d'une bonne affinité pour les tissus cérébraux donc d'action rapide.

En présence d'autres agents solubles, il permettrait une accélération du captage alvéolaire de ces derniers. Ce phénomène, appelé effet du deuxième gaz (voir ci-dessus), est un phénomène d'entraînement d'un deuxième agent avec un captage initial important du N<sub>2</sub>O par le sang. Le captage rapide du N<sub>2</sub>O par le sang diminue la quantité de N<sub>2</sub>O dans les alvéoles, produisant ainsi une augmentation de la concentration du deuxième agent dans le mélange gazeux alvéolaire (effet de concentration). Cela favorise également un apport plus important de gaz inspirés vers l'alvéole.

L'intérêt principal de son utilisation en clinique est de diminuer la CAM des halogénés.

#### ***II.1.1.3.2 Xénon (Xe)***

Il s'agit d'un gaz inerte rare qui possède des caractéristiques intéressantes. Il est inodore et ne cause pas d'irritation des voies aériennes supérieures. Son coefficient de partition sang/gaz de 0,115 et sa CAM de 71% en font donc un agent à début d'action très rapide, mais peu puissant. Il n'est pas métabolisé.

Au niveau cardio-vasculaire, le xénon ne déprime pas la fonction myocardique et a peu d'effets sur les résistances vasculaires périphériques. Le risque d'arythmies secondaires à l'administration d'adrénaline est faible. Le coût élevé du xénon et sa rareté en limitent l'utilisation.

#### ***II.1.1.3.3 Les agents anesthésiques halogénés (AAH)***

La structure chimique des halogénés est donnée dans la *figure 8*. L'enflurane, l'isoflurane et le desflurane sont des méthyléthers, et le sévoflurane un isopropyléther. Seul l'halothane appartient à la famille des alcanes. Le type d'atome halogéné présent sur la molécule détermine la solubilité de ces agents dans le sang et les tissus, et influence ainsi leur cinétique.

L'halothane, le plus soluble, contient trois halogénés, le brome, le chlore et le fluor. L'enflurane et l'isoflurane sont des isomères et contiennent un atome de chlore et cinq atomes de fluor ; ils sont moins solubles que l'halothane. Le desflurane et le sévoflurane ne contiennent que des atomes de fluor et ils sont moins solubles [76].

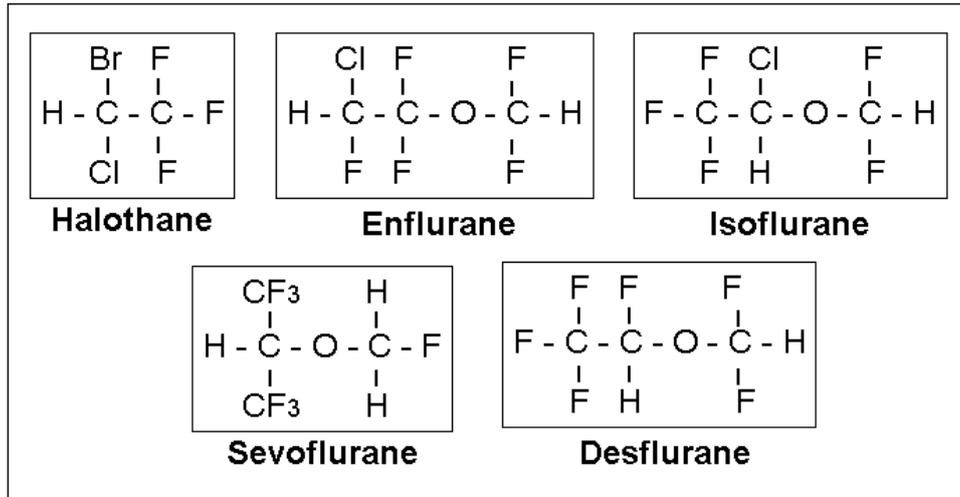
L'**isoflurane** (FORENE®) possède, parmi les agents volatiles, la meilleure activité relaxante musculaire. Il induit une diminution importante des résistances vasculaires périphériques, avec baisse de la tension artérielle et tachycardie compensatoire. De plus, l'isoflurane est un irritant des voies aériennes, donc peu adapté pour l'induction anesthésique. Il est peu utilisé.

L'absence d'irritation des voies aériennes, une odeur agréable et une équilibration nettement plus rapide que l'isoflurane, font du **sévoflurane** (SEVORANE®) un agent particulièrement intéressant pour l'induction anesthésique chez l'enfant et chez l'adulte (par exemple, les handicapés mentaux, les patients avec obstruction des voies aériennes supérieures). Le sévoflurane entraîne peu de modifications hémodynamiques. Il diminue moins les résistances périphériques que l'isoflurane, son effet inotrope négatif est en revanche plus marqué.

Le **desflurane** (SUPRANE®) le moins puissant des AAH (CAM = 6%), à bien des égards, tient une place parmi les anesthésiques volatils. La solubilité dans le sang est faible, comparable à celle du N<sub>2</sub>O. Cela signifie que l'activité anesthésique du desflurane s'installe et se dissipe rapidement. Cette solubilité en fait l'agent anesthésique halogéné le plus rapide d'action. Une MAC élevée et un point d'ébullition bas, proche de la température, constituent néanmoins un désavantage, nécessitant l'emploi d'un vaporisateur spécial, chauffant, de coût élevé, pour l'administration d'une concentration élevée précise. Il reste peu utilisé.

L'**halothane** (FLUOTHANE®) est l'agent anesthésique halogéné le plus puissant de l'arsenal thérapeutique ; sa CAM est de 0,77%. Cependant, le coefficient élevé de partition sang/gaz (2,4) lui confère une rapidité d'induction moins grande que celle des autres AAH couramment utilisés. Son odeur un peu fruitée et l'absence d'irritation dans les voies aériennes en font un des agents de choix pour l'induction de l'anesthésie par inhalation. Cette technique consiste à faire respirer au patient des concentrations croissantes d'un halogéné jusqu'à l'obtention du degré d'anesthésié désiré. Il n'est plus utilisé en pratique courante à cause de sa toxicité hépatique et cardiaque. Cependant dans les pays peu développés, il est toujours utilisé grâce à son faible coût.

L'**enflurane** fut utilisé pour l'entretien des anesthésies générales mais ce produit fut abandonné dans les années 80 en raison de sa trop grande toxicité hépatique. Sa CAM est de 0,68%.



**Figure 8** : Structure chimique des anesthésiques inhalés

En résumé, nous retenons que :

- La pression partielle qu'exerce un agent anesthésique par inhalation sur le système nerveux central est l'élément clé de son action anesthésique.
- La rapidité du début d'action d'un agent anesthésique par inhalation est fonction de la rapidité de l'augmentation de sa concentration alvéolaire.
- La rapidité du début et de la fin d'action d'un agent anesthésique par inhalation est inversement proportionnelle à sa solubilité.
- La CAM est la mesure quantitative de la puissance des agents anesthésiques par inhalation. Elle est définie comme la concentration alvéolaire nécessaire pour prévenir une réponse motrice à l'incision chirurgicale chez 50% des sujets.
- L'induction de l'anesthésie par inhalation peut être réalisée avec le sévoflurane.
- Le protoxyde d'azote, le sévoflurane, le desflurane et le xénon sont les agents anesthésiques les moins solubles et donc plus rapides d'action.

### II.1.2 Les anesthésiques intraveineux

Dans ce cas, comme son nom l'indique, les anesthésiques sont exclusivement administrés en intraveineux. La pose d'une voie veineuse se fait donc avant l'induction anesthésique. *L'induction de l'anesthésie par voie intraveineuse* est la technique standard en anesthésie générale, permettant de disposer, en cas de complication, d'un abord vasculaire sûr pour l'administration immédiate de médicament.

Une anesthésie intraveineuse pure, par administration de *bolus* anesthésique (injections uniques ou répétées), n'est utilisée que pour des *interventions de courte durée*.

L'évolution de l'anesthésie intraveineuse par bolus est représentée par l'**anesthésie intraveineuse totale** (AIVT). Dans cette situation, on renonce à l'utilisation des anesthésiques inhalatoires. Les hypnotiques, les morphiniques et curares sont administrés selon un régime fondé sur des calculs mathématiques s'appuyant sur la pharmacocinétique. Le but est d'atteindre le plus rapidement possible un état d'équilibre pharmacocinétique avec un taux plasmatique constant. Ce taux plasmatique doit être rapidement ajustable et donc facilement gouvernable, de manière à adapter la profondeur de l'anesthésie aux différentes phases opératoires (on parle de bonne gouvernabilité). Pour se faire, il faut disposer de substances à élimination rapide (propofol : Diprivan®) parmi les hypnotiques, le rémifentanyl : Ultiva® parmi les morphiniques, le mivacurium : Mivacron® parmi les curares.

Le mode d'administration de l'AIVT requiert initialement une *dose de charge*, suivie d'une administration continue de l'agent à l'aide d'un pousse seringue électrique (PSE). Le procédé convient particulièrement aux *interventions de longue durée* avec stimulation chirurgicale homogène et donc un besoin anesthésique stable (chirurgie peu invasive).

Des techniques récentes, faisant appel à des PSE dirigées par des microprocesseurs, permettent de régler l'administration des anesthésiques en fonction d'une *concentration plasmatique cible* fixée (**anesthésie intraveineuse à objectif de concentration**, AIVOC). Des PSE spécifiques sont utilisées, avec une mémoire intégrée, dans laquelle sont consignées des informations sur la drogue administrée, sa quantité et sa concentration. À partir de ces données de base et des données individuelles du patient, un microprocesseur calcule automatiquement la vitesse d'administration nécessaire pour atteindre et maintenir le taux plasmatique cible, fixé sur la base de modèles pharmacocinétiques intégrés dans le système prenant en compte la distribution et le métabolisme du médicament. Les bases théoriques de l'AIVOC sont connues depuis les années 1960, mais c'est l'explosion de la micro-informatique, la commercialisation d'appareils de perfusion commandés à distance et plus accessoirement la disponibilité d'agents à courte d'action qui ont permis son développement. Les premiers essais ont été effectués en Allemagne au début des années 1980 avec l'étomidate, le midazolam et le fentanyl [77].

Les hypnotiques intraveineux sont particulièrement bien adaptés pour l'induction anesthésique car ils permettent un endormissement rapide et agréable du patient, sans manifestation d'excitation. Leur maniabilité est en revanche moins bonne que celles des anesthésiques par inhalation. Une fois administrés, on ne peut plus agir sur leur durée d'action, sauf en utilisant des antagonistes spécifiques, mais cela n'est possible que pour les benzodiazépines et n'est pas sans poser des problèmes. Seuls les procédés d'anesthésie intraveineuse continue, avec des substances de courte durée d'action, permettent d'adapter, avec une certaine souplesse, la posologie (AIVOC, AIVT).

### *II.1.2.1 Propriétés des différentes substances*

Ces agents ont pour rôle principal d'induire l'inconscience au moment de l'induction anesthésique. Les mécanismes d'actions de ces agents varient, mais il est probable qu'ils exercent tous une influence au niveau du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) [78]. Ce dernier est en effet l'un des principaux neurotransmetteurs de type inhibiteur présent au niveau du système nerveux central.

Parmi les substances hypnotiques utilisées dans le cadre d'une anesthésie générale, on trouve le *thiopenthal* (Nesdonal®) et le *méthohexital* (Briétal®) qui sont des barbituriques, le *propofol* (Diprivan®), l'*étomidate* (Hypnomidate®), le *midazolam* (Hypnovel®), une benzodiazépine, la kétamine (Ketalar®).

Hormis la kétamine qui occupe une place à part, toutes ces molécules possèdent une bonne activité hypnotique. Elles se différencient par leur mécanisme d'action, leurs sites d'action, leur durée d'action et leurs effets secondaires. Si toutes les substances citées sont utilisables pour l'induction, le propofol est actuellement le seul hypnotique qui se prête sans restriction à l'administration continue (AIVT, AIVOC) du fait de sa meilleure maniabilité (élimination la plus rapide, accumulation la plus faible).

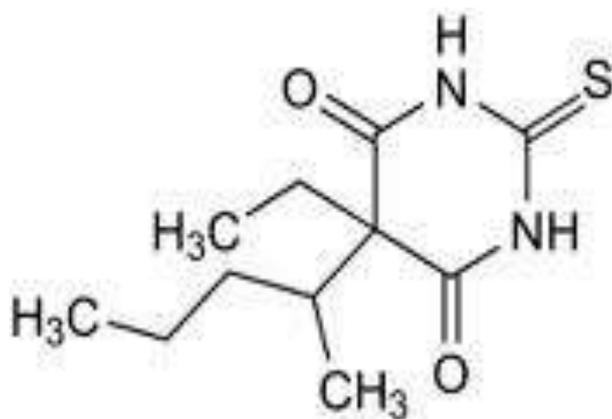
### *II.1.2.2 Les différents hypnotiques*

#### *II.1.2.2.1 Barbituriques*

Les barbituriques utilisés en anesthésie sont des dérivés de l'acide barbiturique. Ce dernier est formé par une réaction entre l'urée et l'acide malonique. L'acide barbiturique ne possède pas de propriété anesthésique à moins d'en modifier la structure. Plusieurs barbituriques ont été utilisés pour leurs propriétés sédatives. Deux agents, se distinguant par leur courte durée, ont joué un rôle important dans l'induction de l'anesthésie : le thiopental et le méthohexital.

- Thiopental

Il a été l'agent d'induction le plus utilisé depuis son introduction en 1934. Il s'agit d'un thiobarbiturique puisque sa structure chimique inclut un atome de soufre (*figure 9*).



**Figure 9** : Structure chimique du thiopental

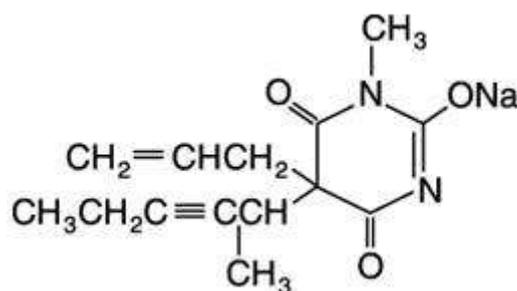
En raison de sa liposolubilité élevée (coefficient de partage huile/eau est de 99), il possède un grand volume de distribution. L'injection intraveineuse provoque l'inconscience en 30 à 60 secondes. Sa durée d'action est de 5 à 10 minutes, période après laquelle le patient s'éveille si aucune autre drogue n'est administrée. La courte durée d'action d'une dose unique de thiopental n'est pas attribuable au métabolisme hépatique du médicament mais plutôt à sa redistribution. Le thiopental rejoint très tôt le cerveau, un organe richement vascularisé, puis le quitte pour se redistribuer dans les muscles et les tissus périphériques.

À l'inverse, une administration prolongée ou des doses répétées de thiopental satureront les sites périphériques de redistribution. Dans ces conditions, la durée d'action sera déterminée par l'élimination du produit, et elle sera prolongée. Parmi les effets secondaires du thiopental, on note une baisse significative de la pression artérielle et du débit cardiaque. Il amène également une dépression respiratoire avec apnée secondaire. Le thiopental n'est pas à proprement parler bronchoconstricteur, mais il peut parfois provoquer un bronchospasme par stimulation cholinergique [79].

Les doses utilisées sont de 4 à 7 mg/kg.

- Méthohexital

Il s'agit d'un oxybarbiturique. Sa structure chimique inclut un atome d'oxygène à la place du soufre (*figure 10*).



**Figure 10** : Structure chimique du méthohexital

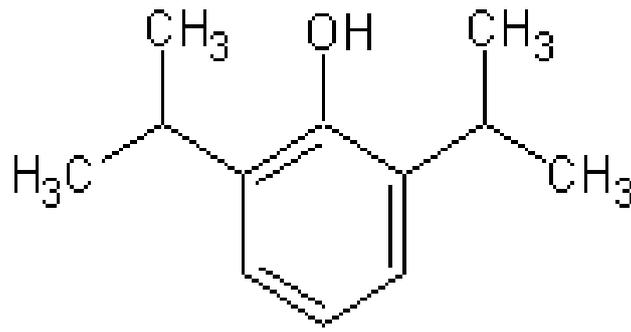
Puisqu'il est 2,7 fois plus puissant que le thiopental, des doses de l'ordre de 1 à 2 mg/kg seront utilisées pour induire l'anesthésie chez l'adulte. Tout comme le thiopental, le méthohexital provoque l'inconscience dans la minute suivant son administration. La clairance hépatique est trois fois supérieure à celle du thiopental. Toutefois, à doses équivalentes, l'activité anti-convulsivante du méthohexital est inférieure à celle du thiopental, ce qui en fait un agent de choix pour la sismothérapie ou électroconvulsivothérapie (ECT) qui est une méthode de traitement utilisée en psychiatrie et consistant à délivrer un courant électrique de forte intensité engendrant une crise convulsive généralisée. L'application du courant est précédée d'une anesthésie générale de courte durée, environ 5 minutes. Ce traitement était anciennement plus connu sous le nom d'électrochoc ou d'électronarcose.

#### ***II.1.2.2 Propofol (Diprivan®)***

Le propofol (*figure 11*), dont les propriétés anesthésiques sont connues depuis les années 70, est devenu utilisable à partir de 1984 grâce à sa présentation dans une émulsion.

Ses qualités sont telles qu'il est en passe de supplanter tous les autres anesthésiques intraveineux.

La solution de propofol est incolore, insoluble dans l'eau, et son coefficient de partition octanol/eau est de 15 pour un pH = 7,4 ; sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 98% ; il passe facilement la barrière foetoplacentaire [80] ; son poids moléculaire est de 178 Da.



**Figure 11** : Structure chimique du propofol

### *Cinétique*

Comme le thiopental, il se distribue aux tissus les plus vascularisés et se redistribue, rendant compte d'un endormissement et d'un réveil rapide. Sa clairance élevée fait que la redistribution à partir des compartiments profonds ne parvient pas à remonter le taux sanguin de sorte qu'il n'y ait pas de somnolence résiduelle. Le métabolisme hépatique est rapide et aboutit à des dérivés inactifs glycu- et sulfoconjugués. La demi-vie de distribution du propofol est comprise entre deux et huit minutes et la demi-vie d'élimination entre une et trois heures. Le métabolisme et la redistribution rapide du propofol explique la rapidité du réveil. Clairance et demi-vie sont appropriées à la perfusion continue où le réveil est rapide et presque indépendant de la durée d'administration.

### *Pharmacodynamie*

- Système nerveux : Comme le thiopental, il provoque une perte de conscience en moins d'une minute, mais sans phase d'excitation. Selon la posologie, on peut moduler l'effet : simple sédation, anesthésie profonde courte ou longue, anesthésie de longue durée sans risque d'accumulation mais avec peut être une certaine accoutumance. Le réveil est calme et agréable.
- Système cardio-vasculaire : Le propofol est à la fois cardio-dépresseur et vasodilatateur de sorte que la pression artérielle s'abaisse à l'induction, baisse supérieure à celle du thiopental, de l'ordre de 25% ou plus. On observe ensuite une stabilisation au cours de l'entretien de l'anesthésie.  
A la fin de l'anesthésie, les fonctions cardio-circulatoires sont immédiatement retrouvées, il n'y a pas d'hypotension orthostatique résiduelle.
- Respiratoire : les effets centraux sont proches de ceux rapportés par le thiopental : dépression avec apnée à l'induction, diminution du volume courant et de la ventilation alvéolaire et de la réponse aux *stimuli* chimiques. Mais à la différence du barbiturique, il n'y a pas d'effet excitant.

- Autres effets : le propofol possède une action antiémétisante même à faibles doses [81] qui le rend particulièrement utile dans les interventions ambulatoires où les vomissements pourraient remettre en cause la sortie. Il ne ralentit pas le transit digestif [82] et n'altère pas la fonction hépatique. Il ne modifie pas la fonction rénale ni corticosurrénalienne. Il traverse la barrière placentaire et n'a pas d'action sur le myomètre [83]. Enfin il ne déclenche pas d'hyperthermie maligne [84].

Chez l'adulte, les doses utilisées sont en général en bolus de 2,5 à 5 mg/kg suivie d'une dose de 6 à 12 mg/kg/h en seringue électrique.

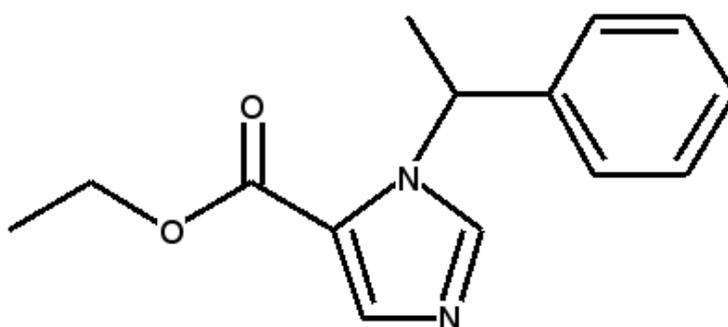
### II.1.2.2.3 Étomidate

L'étomidate (*figure 12*) est un imidazole introduit en pratique en Europe au début des années 1970 et en Amérique du Nord en 1990. Sa cinétique est très proche de celle du propofol. Son action hypnotique dépend de la dose injectée et de la vitesse d'injection, et est semblable à celles du thiopental et du propofol à la différence que l'induction s'accompagne parfois de myoclonies et de hoquet. L'étomidate n'a aucun effet analgésique.

La pression intracrânienne est diminuée. Ceci est d'autant plus remarquable que l'étomidate est dépourvu d'action cardio-vasculaire et maintient une excellente stabilité hémodynamique. C'est pourquoi on choisit volontiers cet agent chez le cardiaque et dans l'hypovolémie aiguë. Son action respiratoire est également moins marquée.

Toutefois plusieurs effets indésirables le rendent moins populaire que les agents précédents : loin de prévenir les nausées et vomissements, il accroît leur fréquence. L'étomidate interfère avec le métabolisme du cortisol et de l'aldostérone en inhibant la 11  $\beta$  hydroxylase et la 17  $\alpha$  hydroxylase [85]. Cette insuffisance surrénalienne ne serait cliniquement à craindre qu'après des anesthésies itératives ou des perfusions continues d'étomidate.

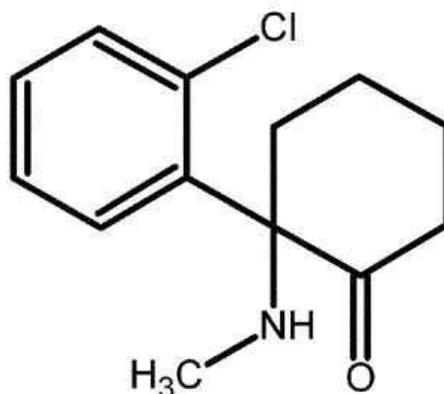
L'inhibition dure de 4 à 6 h après une dose d'induction.



**Figure 12** : Structure chimique de l'étomidate

#### II.1.2.2.4 Kétamine

La kétamine (*figure 13*) est une aryl-cyclo-hexyl-amine dérivée de la phencyclidine, commercialisée en solutions ioniques (chlorydrate) de pH acide [86,87].



**Figure 13** : Structure chimique de la kétamine

À la fois hydro- et liposoluble, la kétamine peut être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'administration orale ou rectale est aussi possible. Dans ce cas, les doses utilisées devront être augmentées afin de compenser le captage hépatique (effet de premier passage). Le foie est le site principal du métabolisme de la kétamine. La kétamine est disponible sous forme de solution à 1,5 et 10%.

Les effets neuro-pharmacologiques de la kétamine sont complexes. Elle peut en effet agir sur les récepteurs de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [88], les récepteurs opioïdes cholinergiques ainsi que les canaux ioniques sodiques (action anesthésique local) ou calciques (vasodilatation cérébrale).

L'administration de kétamine s'accompagne d'une augmentation du tonus sympathique qui provoque une élévation de la pression artérielle, de la fréquence et du débit cardiaque, et ce, malgré un effet inotrope négatif direct sur le myocarde. L'administration de kétamine est donc possible chez les patients en choc, que l'étiologie de celui-ci soit l'hypovolémie ou la septicémie. La dose devra toutefois être réduite. La kétamine est contre-indiquée en cas d'ischémie myocardique, d'hypertension intracrânienne, de glaucome et de plaie perforante de l'œil.

La kétamine déprime peu la respiration. Elle provoque une bronchodilatation par effet direct sur le muscle bronchique par diminution de la concentration de calcium intracellulaire [89,90], ce qui en fait une alternative de choix pour l'intubation du patient en cas de mal asthmatique.

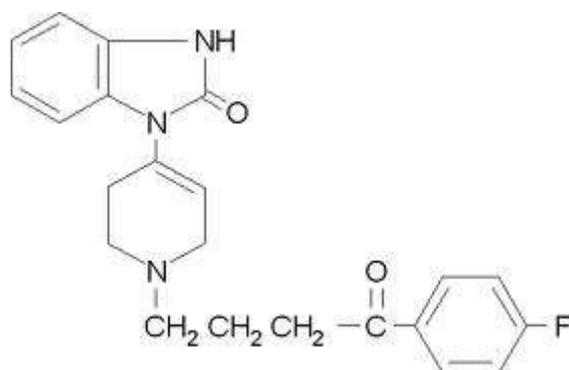
La kétamine possède de plus des qualités analgésiques qui peuvent être mises à profit dans les situations courtes mais particulièrement douloureuses notamment dans le changement des pansements du patient brûlé ou pour des états de choc [91]. Elle est surtout utilisée contre l'hyperalgésie mais pas comme hypnotique.

Une prémédication par un vagolytique est recommandée avant l'utilisation de kétamine. Son utilisation est restreinte par ses effets secondaires neuro-psychiques (cauchemars, hallucinations et agitation importante au réveil) qui surviennent chez 5 à 30% des patients. L'incidence de ces effets secondaires peut être réduite par l'administration concomitante de faibles doses de benzodiazépines (midazolam plus efficace que diazépam). Une hypersalivation peut être à l'origine de complications respiratoires, notamment chez l'enfant (bronchospasme ou d'obstruction respiratoire haute). Une prémédication à l'atropine est souhaitable pour l'atténuer.

#### ***II.1.2.2.5 Dropéridol***

Le dropéridol n'est pas à proprement parler un anesthésique, mais c'est un agent adjuvant. C'est un dérivé de la butyrophénone (*figure 14*) ; c'est donc un neuroleptique qui procure sédation, somnolence et, à très forte dose, hypnose.

Cet agent se distribue et se redistribue rapidement dans les compartiments de l'organisme. Il est métabolisé par le foie et sa demi-vie d'élimination est courte (100 minutes). On l'emploie encore aujourd'hui associé au fentanyl, dans la neuroleptanalgie. Il provoque des effets extrapyramidaux. Par un effet alpha adréno-lytique, on observe une baisse modérée de la pression artérielle, avec baisse des résistances, sans tachycardie compensatrice. Au plan respiratoire, il est pratiquement sans effet quand il est utilisé seul. Il possède une action anti-émétique intéressante en postopératoire.



**Figure 14** : Structure chimique du Dropéridol

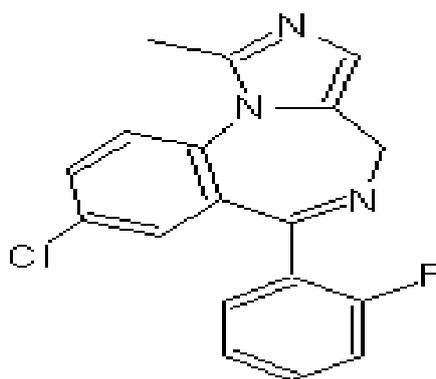
### II.1.2.2.6 Les benzodiazépines (BZ)

La question d'une réelle action anesthésique s'est posée aux puristes. La réponse est oui puisque 10 mg de diazépam (Valium®) par voie intraveineuse induisent un sommeil bref avec amnésie. Les benzodiazépines sont hypnotiques (effet dose-dépendant), anxiolytiques, amnésiantes [92] (amnésie antérograde et anticonvulsivantes). Elles n'ont pas d'action analgésique. Le diazépam avait été recommandé en prémédication ou pour l'induction. Mais dès que les doses dépassaient 30 mg, une somnolence postopératoire prolongée, facilement expliquée par sa cinétique, en rendait l'emploi très discutable. Des nouvelles molécules d'action plus brève ont été mises au point : flunitrazepam (Rohypnol®) d'abord puis midazolam (Hypnovel®) la dernière venue.

Les BZ renforcent les mécanismes d'inhibition physiologiques en tant qu'*agonistes GABA* non spécifiques. On considère que les effets pharmacologiques dépendent du degré d'occupation des récepteurs, par conséquent de la posologie. Une occupation de 20-30% des récepteurs n'entraîne que des effets anxiolytiques. Une sédation est observée entre 30 et 50% et une perte de connaissance seulement à partir de 60% d'occupation. Une amnésie apparaît dès les doses sédatives. Elle est en règle générale antérograde, mais à forte dose fréquemment aussi rétrograde, incluant alors les sensations ayant précédé l'administration.

- Midazolam (Hypnovel®)

Il est, à l'heure actuelle, la seule benzodiazépine *hydrosoluble* (figure 15). Sa bonne tolérance veineuse, sa bonne activité hypnotique et sa demi-vie d'élimination courte en font la benzodiazépine de *premier choix* pour l'anesthésie. Il n'est métabolisé qu'en une seule substance, l'hydroxymidazolam, de puissance et de durée d'action plus faibles que la substance mère, ce qui évite une accumulation.



**Figure 15** : Structure chimique du Midazolam

Une dose de midazolam de 0,05-0,1 mg/kg en IV entraîne des effets sédatifs ; à partir de 0,15 mg/kg apparaissent les effets hypnotiques. Après une administration intraveineuse de benzodiazépine, et, en particulier de midazolam, une chute *tensionnelle* peut s'installer, liée à une inhibition sympathique centrale (limitation des réactions de stress) et à une vasodilatation par effet direct, mais qui prend rarement des proportions inquiétantes.

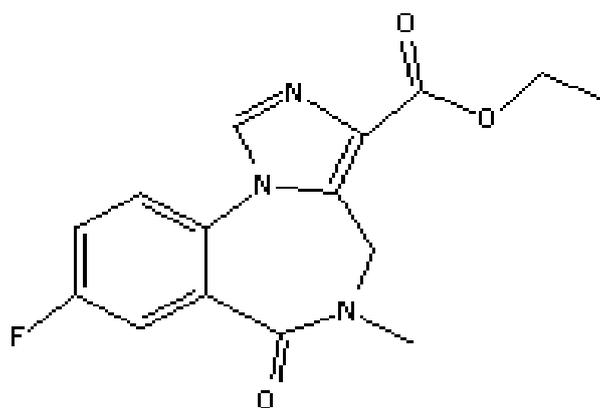
- Flumazénil (Anexate®)

À l'inverse des autres hypnotiques, on dispose, avec le flumazénil, d'un *antagoniste* des benzodiazépines spécifique [93], qui peut, par compétition, s'opposer à un surdosage ou à une intoxication. Du fait d'une durée d'action plus courte par rapport aux benzodiazépines, le danger d'une réapparition de la sédation (effet rebond) peut rendre nécessaire des réinjections ou une administration continue de flumazénil. Les états d'excitation et de désorientation survenant parfois sous benzodiazépines peuvent également être antagonisés par le flumazénil.

Le flumazénil est un imidazo-benzodiazépine (*figure 16*) qui ne modifie pas la pharmacocinétique des benzodiazépines, et vice versa. Il antagonise l'ensemble des effets des benzodiazépines et semble dépourvu de toute action propre [94].

Des phénomènes de tolérance aiguë peuvent survenir et expliquer certaines discordances entre l'antagonisme des effets hypnotiques et des effets ventilatoires [95]. Quoiqu'il en soit, le flumazénil antagonise les effets déresseurs respiratoires des benzodiazépines, même en réponse à une hypoxie ou une hypercapnie [96,97].

Les effets secondaires du flumazénil sont rares, dominés par des tremblements, des mouvements involontaires, des nausées et vomissements. Plus fréquent est le syndrome de sevrage des benzodiazépines qu'il peut provoquer chez les sujets traités au long cours par ces agents.



**Figure 16** : Structure chimique du Flumazénil

## II.2 Les analgésiques

Le second volet d'une anesthésie générale est l'analgésie. Les anesthésiques généraux enlèvent la conscience d'un acte douloureux mais, sauf à de hautes doses, ils ne bloquent pas les mécanismes. Les réflexes liés à la douleur restent présents et retentissent sur l'organisme. C'est pourquoi les analgésiques sont nécessaires pour affronter l'acte chirurgical, ils permettent de diminuer la posologie de l'anesthésique et donc sa toxicité. Si les effets du pavot sont connus depuis les sumériens, si l'utilisation de son alcaloïde, la morphine, date du début du XIX<sup>ème</sup> siècle, ce n'est que depuis les années 1970 que l'on sait que leur action repose sur leur liaison à des récepteurs du système nerveux. La morphine a été longtemps la seule substance disponible mais sa durée d'action longue de 6 heures la rend plus adaptée au traitement de la douleur postopératoire qu'à celle de la phase opératoire.

Au cours de la deuxième moitié de ce siècle, la recherche a porté sur l'amélioration pharmacocinétique des molécules : de plus en plus puissantes, de délai et de durée d'action de plus en plus courts et d'élimination rapide. Mais une difficulté persiste : l'impossibilité de dissocier pour les analgésiques centraux l'analgésie de la dépression respiratoire.

Le terme « opioïde » regroupe les substances d'origine naturelle (=opiacés) et d'origine synthétique ayant des effets morphiniques. La caractéristique des opioïdes est l'analgésie *sélective* quasi exclusive, ce qui signifie que les autres perceptions sensorielles ne sont guère affectées. Les opioïdes actuellement utilisés pour l'anesthésie et l'analgesédation sont le *fentanyl* (chef de file de ces produits qui est l'analgésique de synthèse 50 à 100 fois plus puissant que la morphine), l'*alfentanil* (Rapifen®), le *sufentanil* (Sufenta®) et le *réfentanil* (Ultiva®). Ils sont décrits par la suite comme morphiniques de l'anesthésie. Les substances précitées sont toutes synthétiques, agonistes pures, et se différencient essentiellement par leurs propriétés pharmacocinétiques.

### II.2.1 Pharmacodynamie

Les opioïdes se fixent de façon réversible à des récepteurs spécifiques, les **récepteurs morphiniques**, qui acceptent aussi des ligands endogènes (endorphines, dynorphines et enképhalines). Actuellement, trois types de récepteurs principaux sont rattachés aux actions complexes des opioïdes (*multiple receptor theory*),  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) et  $\delta$  (delta), le récepteur  $\mu$  étant le plus important. Les récepteurs sont subdivisés en sous-types. Le plus important est la distinction entre les sous-types  $\mu_1$  et  $\mu_2$  qui produisent des effets pharmacologiques très différents. Les récepteurs  $\sigma$  ne sont plus intégrés parmi les récepteurs morphiniques car d'autres médicaments comme, par exemple, la kétamine interagissent avec eux et les effets initiés ne sont pas réversibles par les antagonistes morphiniques.

La stimulation des récepteurs morphiniques, au niveau d'aires spécifiques du SNC, explique la plupart des effets principaux et secondaires des opioïdes. Dans le cadre de l'anesthésie, le récepteur le plus intéressant est le récepteur  $\mu$ , à un degré moindre le récepteur  $\kappa$ . La stimulation des **récepteurs  $\mu$**  entraîne une *analgésie* marquée (particulièrement celle des récepteurs  $\mu_1$ ), mais aussi une *dépression respiratoire* et une *euphorie* ( $\mu_2$ ).

À ce jour, la synthèse d'agonistes sélectifs des récepteurs  $\mu_1$  n'a pas encore été possible. Ceux-ci produiraient un effet analgésique sans dépression. La stimulation des récepteurs  $\mu$  génère, du fait de leur distribution topographique, un effet analgésique au niveau *supraspinal* et *sous-cortical* (relais de la douleur au niveau du tronc cérébral ;  $\mu_1$ ), *spinal* (substance gélatineuse dans la moelle ;  $\mu_2$ ) et, à un degré moindre, aussi *périphériques* dans l'aire des terminaisons nerveuses (« nocicepteurs »).

La stimulation des **récepteurs  $\kappa$**  conduit à une *analgésie supraspinale* et spinale de plus faible intensité, mais du fait de leur forte intensité au niveau cortical, entraîne une *sédation* plus marquée, tout à fait souhaitable dans le cadre d'une anesthésie générale.

Les morphiniques de l'anesthésie ne diffèrent pas dans leur activité intrinsèque : ils sont tous agonistes purs  $\mu$ , relativement sélectifs. Les différences se situent essentiellement au niveau de leur affinité pour le récepteur  $\mu$ . Ainsi si on prend le fentanyl comme référence, les doses *équi-analgésiques* de l'alfentanil, du rémifentanyl, et du sufentanyl sont respectivement, 5-10 fois supérieures, pratiquement identiques et 5-10 fois inférieures (*tableau 9*). La stimulation des récepteurs  $\kappa$  par les agonistes morphiniques purs contribue peu à l'activité analgésique. Là aussi, on observe des différences d'affinité entre les substances. L'affinité pour le **récepteur  $\kappa$**  est plus forte pour le sufentanyl par rapport au fentanyl, à l'alfentanil et au rémifentanyl, ce qui explique des propriétés analgésiques supplémentaires (et donc une activité intrinsèque totale sans doute plus élevée) et la sédation nette observée sous sufentanyl. Les effets résultant de la stimulation des récepteurs  $\delta$  et  $\sigma$  sont d'une importance clinique mineure, voire inexistante.

## II.2.2 Pharmacocinétique

La diffusion de la base non liée aux protéines (fraction diffusible) dépend de deux facteurs : la liposolubilité et le volume du compartiment central [98]. La diffusion des morphiniques de part et d'autre de la barrière hémato-encéphalique est passive ; elle répond au gradient de concentration transmembranaire et est d'autant plus rapide que la molécule est liposoluble. Ainsi quand l'agent est très liposoluble, sa diffusion transmembranaire est importante et son équilibre de concentration est rapidement atteint entre le plasma et les récepteurs morphiniques dans le système nerveux central (SNC).

En revanche, quand il est peu liposoluble, l'équilibre ne peut pas être atteint. Les morphiniques ont des liposolubilités différentes (*tableau 9*): la morphine est la moins liposoluble et les autres morphiniques le sont beaucoup plus.

Le fentanyl et le sufentanil se caractérisent par une importance liposolubilité. Leur durée d'action relativement courte s'explique ainsi par une rediffusion rapide à partir du cerveau vers les muscles squelettiques et le tissu graisseux. Mais du fait de leur liposolubilité, ces deux substances ont aussi un grand volume de distribution, d'où un effet d'accumulation, lors des injections répétées, par saturation des compartiments profonds, conduisant à une prolongation de leurs effets en post-opératoire.

L'alfentanil est nettement moins liposoluble, mais aux valeurs de pH physiologiques, il se présente essentiellement sous forme non ionisée (pKa de 6,5 seulement). Pour cette raison, son passage hémato-encéphalique est rapide. Comme sa plus faible liposolubilité conduit, en outre, à une très faible fixation non spécifique au niveau du cerveau, son effet maximal est atteint après une minute seulement. L'effet d'accumulation, après injections répétées, est moindre avec l'alfentanil qu'avec le fentanyl et le sufentanil en raison d'un plus faible volume de distribution. Il est donc adapté aussi bien pour les interventions de courte durée que de longue durée.

Le rémifentanyl est l'opioïde possédant le délai et la durée d'action les plus courts. Sa liposolubilité très faible, mais suffisante pour lui assurer un bon passage de la barrière hémato-encéphalique, lui confère un petit volume de distribution. Son inactivation rapide dans le sang et les tissus par des estérases non spécifiques permet une clairance élevée, d'où une grande maniabilité, sans effet cumulatif. Sa demi-vie contextuelle est très courte, de l'ordre de 3-4 minutes, quelle que soit la durée de la perfusion. Le métabolite résultant d'une hydrolyse-ester est pharmacologiquement quasi inactif. L'élimination très rapide a cependant comme conséquence une fin d'effet brutale qui impose de débiter à temps un traitement antalgique post-opératoire.

DCI	Morphine	Péthidine	fentanyl	Alfentanil	<b>Sufentanil</b>	<b>Remifentanil</b>
Nom commercial		Dolosal®	Fentanyl®	Rapifen®	<b>Sufenta®</b>	<b>Ultiva®</b>
Propriété physico-chimique	Liposolubilité faible	Liposolubilité faible mais + que morphine	Liposolubilité grande	Liposolubilité faible	<b>Liposolubilité très élevé</b>	<b>Agoniste <math>\mu</math></b>
Type	Agoniste	Agoniste	Agoniste	Agoniste	<b>Agoniste</b>	<b>Agoniste partiel <math>\mu</math></b>
Equianalgésie	1	0,1	50	5	<b>500</b>	<b>50</b>
Délai d'action	15 mn IV	3 à 5 mn IV	30 sec IV	30 sec	<b>30 sec IV</b> <b>10 mn APD</b>	<b>30 sec</b>
Durée d'action	4 heures IV	2 à 4 heures	20 à 30 mn IV 3 à 6 h APD	10 à 20 mn	<b>40 mn</b> <b>3 à 4 h APD</b>	<b>A l'arrêt de la seringue</b>

**Tableau 9 : Récapitulatif sur les morphiniques**

### II.2.3 Les effets secondaires

Les effets secondaires des opioïdes sont principalement liés à des actions *centrales*, consécutives à la stimulation de *récepteurs spécifiques*.

#### II.2.3.1 Respiration.

La détresse respiratoire est au premier plan des effets secondaires des opioïdes. Elle est intimement liée à l'effet analgésique  $\mu$  et, de ce fait, présente dès les posologies cliniques. Le centre respiratoire devient moins sensible au CO<sub>2</sub> [99,100].

Le réflexe de toux est inhibé par la dépression du centre de la toux (effet antitussif), ce qui améliore la tolérance de la sonde d'intubation. L'injection d'un morphinique en bolus peut cependant provoquer un accès de toux par une stimulation vagale passagère.

La rigidité musculaire, essentiellement observée après un bolus ou chez des patients âgés, s'explique par un déséquilibre entre l'activité dopaminergique et cholinergique au niveau du système extrapyramidal, avec une prédominance cholinergique (« équivalent de Parkinson »). Elle peut concerner tous les groupes musculaires, mais c'est la rigidité thoracique qui est cliniquement la plus parlante, car elle rend difficile la respiration ou la ventilation. Dans les situations extrêmes, la ventilation devient impossible, rendant nécessaire une curarisation (par exemple, avec la succinylcholine). Les morphiniques, à doses élevées, augmentent, par une stimulation vagale, le tonus musculaire bronchique et, ainsi, les résistances des voies aériennes ; il convient donc de les éviter chez le patient asthmatique.

Les morphiniques peuvent provoquer une rigidité musculaire [101-103] qui s'installe parfois avant la perte de conscience [105] ou peut apparaître durant la phase de réveil [103,104]. Cette rigidité peut diminuer notablement la compliance thoracique, rendant impossible l'insufflation pulmonaire. Elle survient chez des sujets inconscients et qui ne se remémoreront pas l'incident [105]. L'incidence de la rigidité varie d'une part avec le morphinique, en fonction de sa rapidité et de sa puissance d'action, d'autre part, pour un même morphinique, avec la dose et la vitesse d'injection. On peut la prévenir ou l'antagoniser par l'injection d'un curare qui doit toujours être inclus dans le protocole anesthésique des doses fortes de morphiniques.

Une bronchonconstriction peut être due à une action directe des morphiniques sur le muscle lisse bronchique, avec pour certains d'entre eux une libération d'histamine. Ainsi, une dyspnée asthmatiforme est-elle plus fréquente avec la morphine et la péthidine qu'avec le fentanyl. En fait, ce qui est habituellement attribué à un bronchospasme sous fentanyl n'est autre qu'une rigidité thoracique.

### *II.2.3.2 Système cardiovasculaire.*

Globalement, les opioïdes, aux doses cliniques habituelles, ont peu de répercussions cardiovasculaires dès lors qu'il n'existe pas un contexte d'hypovolémie. Les effets se limitent principalement à une diminution du tonus sympathique (« sympatholyse ») dépendant des récepteurs centraux  $\mu$  et à une augmentation de l'activité vagale. Cela entraîne une baisse modérée de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du tonus veineux. À fortes et très fortes doses, ces symptômes sont supplantés par une stimulation sympathique. Celle-ci apparaît en raison d'une faible libération de catécholamines par les opioïdes. L'action sur la contractilité du muscle papillaire isolé, dose-dépendante, n'apparaît que pour des doses largement supérieures aux doses thérapeutiques et n'intervient pas dans la contractilité cardiaque en situation clinique.

#### II.2.3.3 Divers.

La stimulation des muscles lisses viscéraux, qui provoque une hyperpression dans les voies biliaires, une inhibition de la vidange gastrique, de la motilité intestinale (constipation spastique) et de la vidange vésicale, fait partie des effets secondaires périphériques. Les effets secondaires non spécifiques, non dépendants de la stimulation d'un récepteur, comprennent l'*histaminolibération*, l'*effet émétisant* et le *prurit* ; ces deux derniers semblent néanmoins partiellement récepteurs-dépendants. Les nausées et vomissements sont principalement occasionnés par une stimulation de l'area postrema du tronc cérébral. Les morphiniques de l'anesthésie ne sont histaminolibérateurs qu'à très fortes doses. Le prurit survient après une administration systémique et médullaire. Dans le premier cas, le mécanisme physiopathologique n'est pas encore connu.

#### II.2.3.4 Dépendance.

Le potentiel des opioïdes à déclencher une dépendance physique n'entre pas dans le cadre de l'analgésie post-opératoire. Chez l'ancien toxicomane, il faut cependant éviter leur emploi pour ne pas provoquer une nouvelle dépendance. Cela ne s'applique pas au rémifentanyl, si l'on évite une euphorie post-opératoire par une posologie adaptée. En cas de toxicomanie en cours, l'induction d'une tolérance impose d'augmenter nettement les doses.

#### II.2.3.5 Hypothermie.

Par stimulation des récepteurs  $\mu$  au niveau de l'hypothalamus, les opioïdes sont capables d'inhiber la régulation thermique centrale de manière dose-dépendante. La valeur de référence est effacée, la température corporelle est déterminée par la température ambiante ; l'organisme devient *poikilotherme* (se dit d'un organisme dont la température interne varie).

#### II.2.3.6 Myosis.

La constriction pupillaire provoquée par les opioïdes résulte d'une activité agoniste  $\mu$  au niveau des noyaux moteurs oculaires. Les pupilles en forme de tête d'épingle sont typiques des fortes doses d'opioïdes. Le myosis disparaît cependant en cas d'hypoxie grave où les pupilles se dilatent (mydriase).

## II.2.4 Place des opioïdes en anesthésie

Les opioïdes tels que le fentanyl, le sufentanil, l'alfentanil ou le rémifentanil sont les *analgésiques standards* des *anesthésies* modernes, que ce soit l'anesthésie balancée ou l'anesthésie intraveineuse exclusive ou encore l'analgosédation. S'ils procurent une bonne analgésie, ils n'arrivent pas, même à doses élevées, à assurer une hypnose et une amnésie. Pour l'entretien d'une anesthésie, l'association à des hypnotiques intraveineux ou à des anesthésiques par inhalation est de ce fait indispensable. Les opioïdes peuvent aussi être utilisés au cours d'une anesthésie locorégionale, soit comme complément intraveineux d'une anesthésie locorégionale insuffisante, soit par voie médullaire (sufentanil) pour renforcer l'action de l'anesthésique local.

Dans le cadre de l'intubation trachéale, les réactions hémodynamiques sympathomimétiques, qui se manifestent lors d'une utilisation limitée aux hypnotiques et aux curares, sont maîtrisées par les opioïdes. En particulier chez les patients à risque cardiovasculaire, l'absence de répercussions hémodynamiques des opioïdes par rapport aux anesthésiques par inhalation, est particulièrement bénéfique. En cas de stimulus chirurgical de très forte intensité (par exemple, lors d'une sternotomie), l'association des opioïdes et des anesthésiques volatils est recommandée car ni les opioïdes (en règle générale, même pas le sufentanil), ni les anesthésiques volatils sont capables à eux seuls d'inhiber les réactions végétatives induites.

L'utilisation de fentanyl ou de sufentanil, dont la durée d'action analgésique est longue, permet de couvrir la phase post-opératoire immédiate. Ainsi on réduit-on la consommation d'analgésique en salle de surveillance post-interventionnelle (analgésie préventive). À l'opposé, le rémifentanil se caractérise par une perte d'activité rapide après son arrêt en fin d'intervention (activité de type *on-off*), ce qui implique de démarrer rapidement un traitement antalgique approprié. Le rémifentanil est, malgré tout, l'opioïde de loin le plus maniable, ce qui fait en fait l'agent idéal, en association au propofol, d'une AIVT. Lors d'une anesthésie balancée, il peut être administrée au cours de la dernière phase opératoire pour approfondir transitoirement l'analgésie, sans craindre une dépression respiratoire en post-opératoire (administration de type *on-top*).

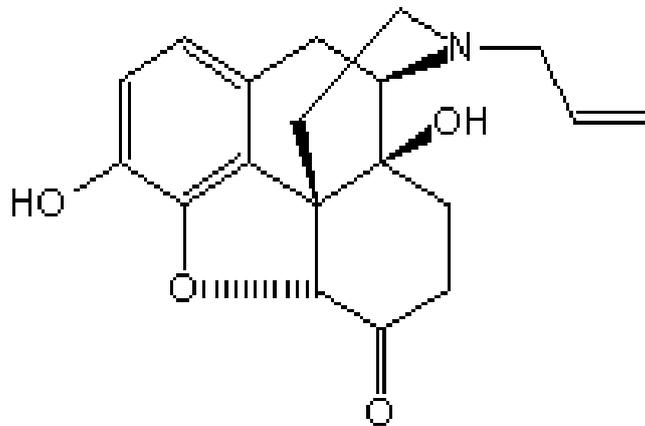
## II.2.5 Antagoniste morphinique

Les effets opioïdes récepteurs-spécifiques peuvent être antagonisés, de manière compétitive par un antagoniste pur comme la naloxone (Narcan®) (*figure 17*).

Cela permet une suppression de la dépression respiratoire, par exemple liée à un effet résiduel post-opératoire.

Comme la naloxone peut, de principe réaliser un antagonisme *complet* de l'activité analgésique, un risque de tachycardie et de poussées tensionnelles existe en cas d'occupation de la totalité des récepteurs. Il faut donc « titrer » son administration, c'est-à-dire débiter avec une petite dose, puis reconduire de petites doses jusqu'à obtenir l'effet souhaité. Cette procédure permet de lever uniquement la dépression respiratoire, tout en maintenant une analgésie résiduelle.

Il faut aussi tenir compte de sa courte durée d'action (environ 30 minutes), après laquelle une dépression respiratoire peut réapparaître si l'agoniste initialement utilisé se trouve encore à des concentrations plasmatiques suffisantes (« effet rebond »). Il faut aussi avoir à l'esprit que la naloxone peut induire, chez un patient toxicomane, un syndrome de manque aigu.



**Figure 17** : Structure chimique de la naloxone

## II.2.6 Les différents analgésiques centraux

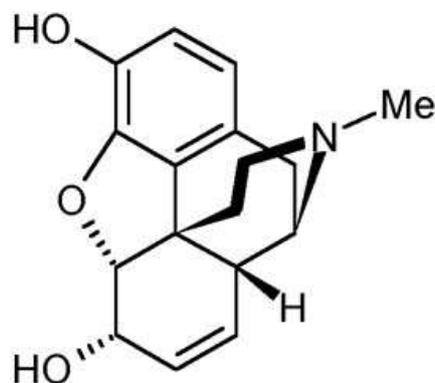
### II.2.6.1 Morphine

La morphine (*figure 18*) est utilisée surtout à titre d'analgésique pour les douleurs importantes de la période post-opératoire. Sa durée d'action relativement longue (demi-vie d'élimination de 3h) et son coût faible contribuent à une large utilisation.

Des doses intraveineuses de 0,01 à 0,02 mg/kg et intramusculaire de 0,05 à 0,1 mg/kg sont généralement utilisées. Elle est fréquemment administrée à l'aide de pompes de type ACP (analgésie contrôlée par le patient), qui permettent aux malades de s'administrer la prescription analgésique par voie intraveineuse.

La morphine est peu liposoluble. Le métabolisme est principalement fait au niveau du foie par glucurono-conjugaison. Ses effets thérapeutiques analgésiques proviennent surtout de son effet agoniste sur les récepteurs  $\mu$  présents dans le cerveau et la moelle épinière.

Certains effets de la morphine sur le système nerveux central peuvent s'avérer néfastes. Parmi ceux-ci, notons surtout la dépression respiratoire et la sédation excessive. Les autres effets secondaires fréquents sont : nausées, vomissements, prurit, myosis, ralentissement du transit gastro-intestinal, rétention urinaire, hypertonie des voies biliaires et libération systémique d'histamine avec vasodilatation et hypotension artérielle.



**Figure 18** : Structure chimique de la morphine

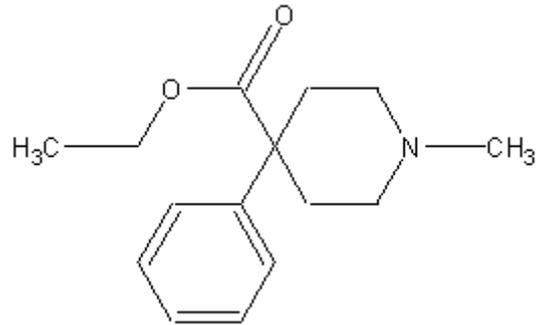
Indication : Analgésie pour douleurs sévères.

Contre-indication : Altération de l'état de conscience et détresse respiratoire chez un patient non intubé, paramètres hémodynamiques instables, pathologie des voies biliaires (contre-indications relatives).

#### II.2.6.2 Mépéridine (péthidine)

La mépéridine (*figure 19*), est un opiacé synthétique qui a d'abord été étudiée pour ses propriétés anticholinergiques. Son administration peut donc entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque. Plus liposoluble que la morphine, la mépéridine est cependant dix fois moins puissante. Tout comme la morphine, la mépéridine est utilisée surtout dans la période post-opératoire. Des doses intraveineuses de 0,1 à 0,3 mg/kg et intramusculaires de 0,5 à 1,5 mg/kg sont alors suggérées. Ses effets sont comparables à ceux de la morphine. Elle se distingue cependant par son effet inotrope négatif qui peut entraîner une instabilité hémodynamique.

Un effet intéressant de la mépéridine est son efficacité à traiter les épisodes de frissons post-opératoires et ce, avec des doses variant de 12,5 à 25 mg par voie intraveineuse.



**Figure 19** : Structure chimique de la mépéridine

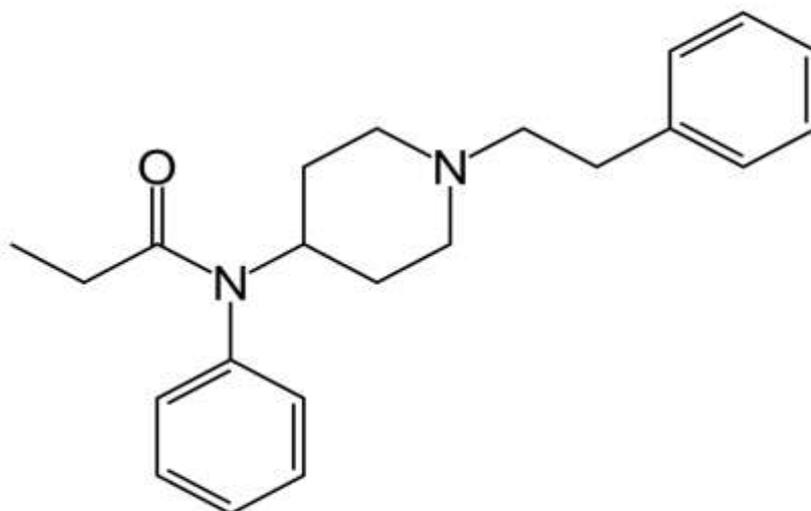
Indication : Analgésie pour douleurs sévères, adjuvant à l'anesthésie générale.

Contre-indication : Altération de l'état de conscience et détresse respiratoire chez un patient non intubé, paramètres hémodynamiques instables (contre-indications relatives).

### II.2.6.3 Fentanyl

Tout comme la mépéridine, le fentanyl est un dérivé synthétique de type phényl-pipéridine (figure 20). Il est cependant plus liposoluble et 50 à 100 fois plus puissant que la morphine. Synthétisé en 1960, le fentanyl est l'opiacé le plus couramment utilisé pour bloquer l'hypertension artérielle et la tachycardie secondaire au stress chirurgical. Le fentanyl, comme la morphine, exerce une action agoniste pur des récepteurs opioïdes  $\mu$ , largement répartis dans le système nerveux central (cerveau et moelle) et en périphérie (système nerveux entérique) [106].

Il est resté le morphinique de référence en anesthésie et en analgésie obstétricale durant 30 ans avant d'être supplanté par le sufentanil. Le développement d'un système d'administration transdermique lui a ouvert une seconde vie en utilisation pour la douleur chronique. Il renaît encore aujourd'hui sous des formes d'administration transmuqueuse buccale et nasale bien adaptées à la prise en charge des accès douloureux paroxystiques (ADP).



**Figure 20** : Structure chimique du fentanyl

Après administration intraveineuse, l'action rapide du fentanyl est liée à sa demi-vie de distribution courte (1,7 minutes). Avec le sufentanil, le fentanyl est le plus soluble des opioïdes, son coefficient octanol/eau est 800 fois supérieur à celui de la morphine, molécule très peu liposoluble [107].

Les doses varient en fonction de l'âge, de l'état de santé du patient, de la durée prévue de la chirurgie et du degré de blocage du système nerveux autonome souhaité.

Des doses faibles (1 à 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) sont souvent utilisées en combinaison avec des agents halogénés pour des interventions de courte durée (anesthésie balancée).

L'effet du médicament dure alors moins de 30 minutes. Avec des doses de 3,2 à 6,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 99% du médicament injecté par voie intraveineuse quitte le plasma en moins de 60 minutes. La durée d'action sera plus longue avec l'administration de doses plus élevées comme celle utilisées en chirurgie cardiaque (50 à 150  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Quelle que soit la dose utilisée, le fentanyl ne peut assurer l'inconscience et ne peut être utilisé comme seul agent anesthésique.

Il est indiqué chez le coronarien, puisqu'il entraîne une réduction de la consommation myocardique en  $\text{O}_2$ . À faibles doses, le fentanyl a peu d'effet sur les paramètres hémodynamiques. Il peut toutefois entraîner une chute de la pression artérielle systémique et une bradycardie.

À l'instar de la morphine, le fentanyl provoque une dépression respiratoire, un ralentissement du transit digestif et une augmentation de la pression dans les voies biliaires.

Il est aussi susceptible de provoquer des nausées et des vomissements. Le fentanyl peut aussi entraîner de la rigidité musculaire, particulièrement à dose élevée.

Indications : Adjuvant à l'anesthésie générale, agent anesthésique principal.

Contre-indication : Altération de l'état de conscience et détresse respiratoire chez un patient non intubé, occlusion des voies biliaires (contre-indication relative).

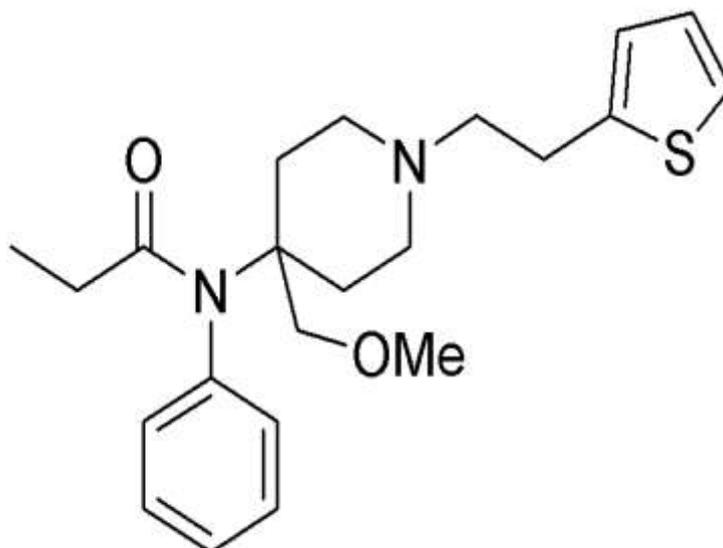
#### II.2.6.4 Sufentanil (Sufenta ®)

Commercialisé depuis 1992 en France, ce morphinique de deuxième génération, est 7 à 10 fois plus puissant que le fentanyl, et ne présente pratiquement pas de phénomènes de relargage en post-opératoire, limitant ainsi les risques de dépression respiratoire retardée.

Le sufentanil (*figure 21*) est un dérivé très liposoluble du fentanyl. Il a une affinité très sélective pour les récepteurs  $\mu$ . La demi-vie d'élimination du sufentanil est plus courte que celle du fentanyl. L'effet d'augmentation des doses uniques ou après une perfusion sera donc moins important qu'avec le fentanyl.

Ce morphinique se distingue essentiellement par :

- Sa puissance analgésique, puisqu'il est 10 fois plus puissant que le fentanyl.
- Une excellente stabilité cardio-vasculaire, même aux plus fortes doses.
- Une dépression respiratoire plus courte et une analgésie résiduelle plus longue que pour le fentanyl, à dose équipotente.
- Une plus faible incidence des remontées plasmatiques, exposant à moins de risques de dépression respiratoire secondaire.
- L'index thérapeutique le plus élevé des morphinomimétiques utilisés en clinique humaine.



**Figure 21** : Structure chimique du sufentanil

L'analgésie résiduelle obtenue après une utilisation de courte durée peut être plus longue que celle obtenue avec une dose équipotente de fentanyl (33%). Les doses de sufentanil utilisées en association avec les agents anesthésiques par inhalation pour une anesthésie de courte durée sont de 0,1 à 1,0 µg/kg. Pour une chirurgie majeure, telle une chirurgie cardiaque, les doses varient entre 8 et 30 µg/kg.

Les effets thérapeutiques ou secondaires du sufentanil sont comparables à ceux du fentanyl, sauf que la dépression respiratoire est peut-être plus importante et que l'effet de blocage du système nerveux autonome est plus puissant. L'administration de sufentanil s'accompagne d'une stabilité des paramètres hémodynamiques remarquable, et ce, même à dose élevée. Tout comme avec le fentanyl, la dépression respiratoire, les troubles digestifs ou urinaires, le prurit et la rigidité musculaire peuvent survenir.

Sort du médicament :

- Voie intraveineuse : le sufentanil a une cinétique triphasique avec une demi-vie d'élimination d'au moins 3 heures due à un volume de distribution limité d'environ 2,5l/kg.

Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. Environ 80% de la dose administrée sont éliminés dans les 24 heures suivant l'administration, 2% seulement sont éliminés sous forme inchangée. La liaison aux protéines plasmatiques est à pH 7,4 de 92,5%. Elle est sensible aux variations de pH.

La demi-vie terminale peut être allongée chez les nourrissons de moins de 1 mois, les sujets âgés de plus de 70 ans, les insuffisants hépatiques, les patients obèses pesant plus de 30% du poids idéal normalisé.

- Voie péridurale : Le sufentanil franchit rapidement la dure-mère. Une partie du produit est simultanément résorbée par voie vasculaire. Dans le LCR, l'élimination s'effectue avec une demi-vie identique à celle du plasma (3 à 4 heures).

Indications :

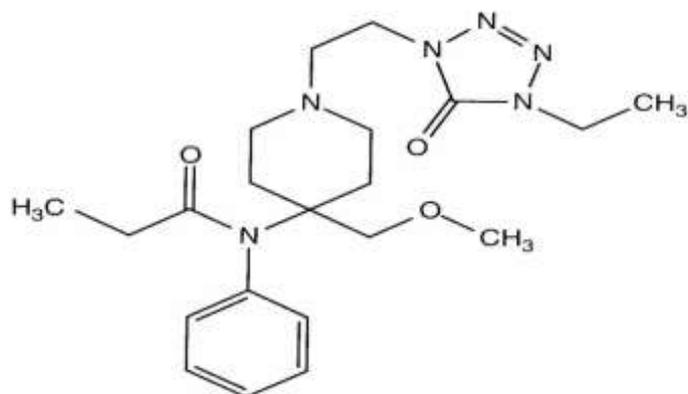
- Adjuvant à l'anesthésie générale, agent anesthésique principal. Le Sufenta® reste couramment utilisé comme analgésique dans le cas d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou longue durée en association à un hypnotique et (ou) un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant.
- Anesthésique principal à dose élevée pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100% d'oxygène, au cours de procédures chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardiovasculaire.
- Il peut être également utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés.
- En administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire.

Contre-indication :

- Altération de l'état de conscience et détresse respiratoire chez un patient non intubé, occlusion des voies biliaires (contre-indication relative).
- Intolérance connue aux morphiniques.
- Associations aux IMAO avec le respect d'un délai suffisant, après l'arrêt d'un traitement par l'IMAO, pour permettre l'élimination du produit.

#### II.2.6.5 Alfentanil

L'alfentanil (*figure 22*) est un autre dérivé du fentanyl agissant sur les récepteurs de type  $\mu$ . Synthétisé en 1976, cet analgésique majeur est utilisé en anesthésie sous forme de chlorhydrate d'alfentanil (Rapifen®).



**Figure 22** : Structure chimique de l'alfentanil

Sa liposolubilité est cependant moindre et il est 5 à 10 fois moins puissant que le fentanyl. Le volume de distribution restreint de l'alfentanil facilite le métabolisme hépatique de ce dernier et contribue à sa demi-vie d'élimination terminale, plus courte que celle du fentanyl et du sufentanil. Son utilisation en chirurgie ambulatoire est donc indiquée. L'alfentanil est généralement administré à titre adjuvant à dose de 15 à 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  au moment de l'induction d'une anesthésie balancée de courte durée.

Tout comme le fentanyl, l'alfentanil est généralement bien toléré sur le plan cardiovasculaire. Il peut cependant entraîner une dépression respiratoire, troubles urinaires et prurit. Peu après son introduction, il a été suggéré que l'alfentanil provoquait plus de nausées que le fentanyl. Cette notion a été contestée.

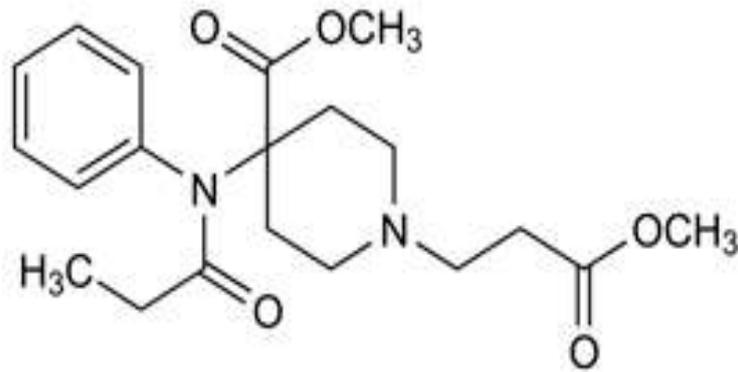
Indications : Adjuvant à l'anesthésie générale.

- En raison de son action rapide et de courte durée, l'alfentanil est particulièrement indiqué pour l'anesthésie ambulatoire ou de courte durée.
- L'alfentanil peut être également utilisé pour les interventions de durée moyenne ou longue sous forme de réinjections à la demande ou en perfusion continue.

Contre-indication : Altération de l'état de conscience et détresse respiratoire chez un patient non intubé, insuffisance hépato-cellulaire et occlusion des voies biliaires (contre-indication relative).

### II.2.6.6 Rémifentanyl

Le dernier-né de la famille du fentanyl, le rémifentanyl (*figure 23*) se veut aussi un opiacé puissant, actif sur les récepteurs  $\mu$ . Il est commercialisé sous forme de chlorhydrate de rémifentanyl (Ultiva®).



**Figure 23** : Structure chimique du rémifentanyl

Son originalité réside dans la nature de son métabolisme indépendant des fonctions hépatiques et rénales comme les autres morphiniques de la classe des 4-anilidopipéridines (fentanyl, alfentanyl, sufentanyl) mais consiste en une dégradation des estérases non spécifiques plasmatiques et tissulaires. Son métabolisme est extrêmement rapide et son effet disparaît très vite après l'arrêt de la perfusion. A cette action *off*, il associe un effet *on*, si bien que sa cinétique d'action est dite *on-off*. L'effet *off* est très court avec une grande prédictabilité de réveil et d'extubation quelque soit la dose. La décroissance plasmatique rapide est due à l'élimination et non à la redistribution.

Il présente en revanche l'inconvénient d'entraîner une levée brutale de l'analgésie avec risque de survenue d'une hyperalgésie post-opératoire. En effet, son absence d'analgésie résiduelle nécessite une anticipation per-opératoire de la douleur post-opératoire. Il est donc nécessaire d'anticiper l'arrêt du rémifentanyl par l'administration d'analgésique. La poursuite de l'analgésie au rémifentanyl a été proposée au début de son utilisation clinique [108]. Actuellement le relai par d'autres antalgiques est préféré, débuté 30 minutes avant la fin de l'intervention. En cas de douleurs modérées, l'association d'antalgique du palier I (le plus souvent Perfalgan) et d'anti-inflammatoires non stéroïdien ou d'un antalgique de palier II (en cas de contre-indication) peut suffire.

### *Caractéristiques*

L'originalité du rémifentanyl est pharmacocinétique. En effet, les effets pharmacodynamiques sont identiques à doses équipotentes à ceux bien connus des autres morphiniques. Il s'agit d'un puissant agoniste des récepteurs morphiniques  $\mu$  et, à ce titre, il exerce des effets analgésiques, respiratoires, digestifs, hémodynamiques... Tout comme le fentanyl et les autres dérivés il ne crée pas d'histaminolibération, même à doses fortes [109].

### *Pharmacocinétique*

Chez l'adulte, sa clairance est élevée et sa demi-vie d'élimination très courte (<10 minutes) quelle que soit la dose, la durée de perfusion, et les fonctions hépatiques et rénale [110-115]. Les estérases non spécifiques, responsables de son métabolisme très rapide, étant ubiquitaires, il est logique de penser que le métabolisme de cette molécule sera peu affecté par l'âge à la différence de celui des autres agonistes  $\mu$  dont le métabolisme est principalement hépatique.

La cinétique d'action très rapide du rémifentanyl, tant pour l'installation que la disparition de l'effet, le rend particulièrement adapté pour bloquer le message nociceptif per-opératoire sans risque de retard de réveil ou d'apnée secondaire.

### *Pharmacodynamie*

Si les propriétés pharmacocinétiques du rémifentanyl sont uniques, sa pharmacodynamie a de nombreux points communs avec celle des autres morphiniques. Comme chez l'adulte, la clairance élevée rend compte cependant de la brièveté des effets désirables (analgésie) et/ou indésirables (dépression respiratoire, rigidité, nausées et vomissements) liés à son administration.

La puissance du rémifentanyl chez l'adulte est 10 à 20 fois supérieure à celle de l'alfentanyl, équivalente à celle du fentanyl et 10 fois moindre que celle du sufentanyl [113].

L'administration de rémifentanyl s'accompagne de façon quasi constante d'une diminution modérée de la pression artérielle et d'une diminution souvent plus marquée de la fréquence cardiaque [116].

L'administration rapide et de doses élevées de rémifentanyl peut s'accompagner d'une rigidité thoracique surtout chez le sujet éveillé. L'élimination rapide du rémifentanyl doit permettre de limiter les risques de dépression respiratoire post-opératoire dus à une analgésie résiduelle en particulier chez le jeune nourrisson.

## *Indications*

Le rémifentanil est indiqué comme agent analgésique pendant l'induction et/ou l'entretien de l'anesthésie générale.

Le rémifentanil est indiqué pour l'analgésie des patients ventilés en Unité de Soins Intensifs.

### ***II.3 Les myorelaxants : les agents curarisants.***

Les agents curarisants, aussi appelés curares, bloqueurs neuro-musculaires, ou relaxants neuro-musculaires sont aussi utilisés en anesthésie depuis 1942. Par le relâchement musculaire qu'ils procurent en anesthésie balancée, les curares permettent à l'anesthésiste de réaliser l'intubation trachéale dans les meilleures conditions et au chirurgien d'avoir la relaxation musculaire optimale aux différents temps opératoires.

Les curares induisent une paralysie flasque (paralysie caractérisée par une hypotonie musculaire avec abolition des réflexes tendineux et cutanés), réversible, sélective des muscles striés. Ils n'affectent ni la conscience, ni la perception douloureuse, et doivent donc toujours être associés à des hypnotiques et des analgésiques. Comme ils provoquent une paralysie des muscles respiratoires, ils rendent nécessaire le recours à une ventilation artificielle. Les curares sont administrés par voie intraveineuse (ou intramusculaire), car en tant qu'amines quaternaires, ils sont chargés positivement et ne peuvent être absorbés par voie entérale.

#### *Principales indications des curares*

- Faciliter l'intubation trachéale.
- Produire une immobilité pendant la chirurgie.
- Diminuer le tonus musculaire pendant la chirurgie.
- Faciliter la ventilation mécanique en salle d'opération ou aux soins intensifs.

### **II.3.1 Pharmacodynamie**

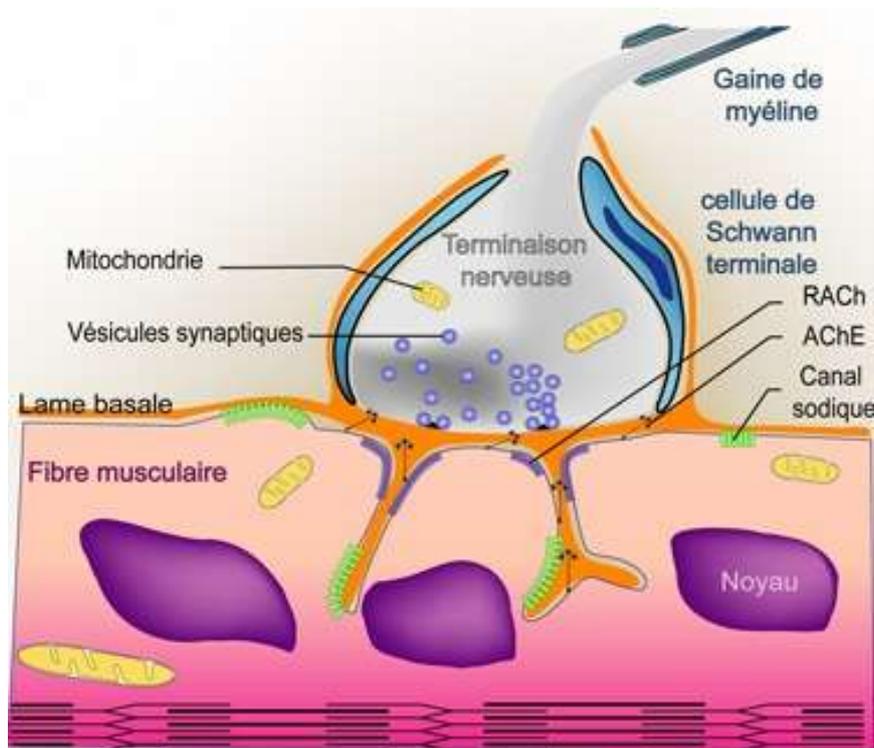
#### *II.3.1.1 Rappel sur la transmission neuromusculaire*

Le centre de la transmission des influx neuromusculaires est la plaque motrice (*figure 24*).

C'est à ce niveau que les signaux véhiculés par les nerfs moteurs sont transmis aux fibres des muscles striés, par l'intermédiaire de l'acétylcholine (ACh), un neuromédiateur endogène. L'arrivée d'un influx nerveux déclenche une libération calcium-dépendante d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'ACh se fixe alors à des récepteurs nicotiques sur la membrane post-synaptique.

Le potentiel de plaque motrice ainsi créé (ouverture des canaux sodiques et entrée de Na<sup>+</sup>) génère un potentiel d'action de la fibre musculaire et, finalement, une contraction.

Une enzyme, l'*acétylcholinestérase* est présente en permanence, et inactive très rapidement l'ACh par hydrolyse en choline et acétate. Ce mécanisme évite une dépolarisation persistante de la membrane post-synaptique.



**Figure 24** : Schéma de la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice

### II.3.2 Mode d'action

Les curares agissent au niveau de la plaque motrice en s'opposant à la conduction de l'influx nerveux entre le nerf et le muscle, par fixation compétitive avec l'acétylcholine au niveau des *récepteurs nicotiques* post-synaptiques. Du fait de modes d'action différents au niveau du récepteur, on distingue les curares *dépolarisants* et non *dépolarisants*.

#### II.3.2.1 Curare dépolarisant : la succinylcholine

Le curare dépolarisant de référence, et unique représentant en utilisation clinique est la **succinylcholine** (=suxaméthonium, Celocurine®). Elle se fixe comme l'ACh, aux récepteurs nicotiques et agit comme agoniste.

La dépolarisation membranaire induite est cependant plus longue, comparativement à celle provoquée par l'acétylcholine (« bloc dépolarisant » ou « bloc de phase I »).

Tant que la succinylcholine est fixée au récepteur, il ne peut y avoir de nouvelle stimulation ; pendant cette période, la succinylcholine agit comme un *antagoniste*. Cliniquement, le bloc dépolarisant se manifeste par l'apparition de fasciculations musculaires fines (secousses musculaires) non coordonnées, suivies par une paralysie flasque (paralysie caractérisée par une hypotonie musculaire avec abolition des réflexes tendineux et cutanés).

Son immense succès est dû à son début d'action très court (1 à 1,5 min) et sa durée d'action brève (5 à 10 min). Sa courte durée d'action s'explique par une hydrolyse rapide grâce à une enzyme, la cholinestérase. Ainsi, la succinylcholine a une demi-vie de 1 à 2 minutes.

Les effets secondaires de la succinylcholine sont en grande partie liés à ses propriétés agonistes qui consistent en une phase initiale d'excitation. Les fasciculations sont des mouvements musculaires désordonnés de courte durée, observés moins d'une minute suivant l'injection de succinylcholine chez la plupart des patients. Des douleurs musculaires, ou myalgies, surviennent de 24 à 48 h après l'intervention chez un bon nombre de sujets. Son administration s'accompagne d'une légère hyperkaliémie chez les sujets sains. Toutefois, cette augmentation est exagérée et peut avoir des effets délétères dans les cas de dénervation (section de la moelle), brûlures étendues, traumatisme grave et acidose. La succinylcholine peut produire de la rigidité musculaire chez certains patients, en particulier chez les sujets porteurs de dystrophie musculaire avec myotonies, et peut déclencher, avec des agents halogénés, une crise d'hyperthermie maligne. Les effets cardiovasculaires de la succinylcholine sont imprévisibles. Chez l'adulte, la première dose peut provoquer une tachycardie et une hypertension artérielle systémique suite à une libération de catécholamines.

Enfin, on retrouve un métabolisme de la succinylcholine ralenti chez environ une personne sur 2000. Ces sujets possèdent une cholinestérase plasmatique inefficace (pseudo-cholinestérase atypique), et la durée d'action de la succinylcholine est de plusieurs heures chez eux.

En raison de son délai d'action exceptionnellement court et de sa faible durée d'action, le suxaméthonium est le curare de choix pour l'intubation en séquence rapide chez un patient préalablement endormi, en l'absence de contre-indication et dans certaines situations bien codifiées (notamment patient à l'estomac plein ou à risque d'inhalation de liquide gastrique, en particulier au cours de césariennes en urgence). Le suxaméthonium est indiqué pour la curarisation des patients traités par sismothérapie. Il est également possible de l'utiliser pour intuber dans les interventions chirurgicales programmées de courte durée.

En contrepartie, il faut lui préférer ou lui adjoindre un curare non-dépolarisant pour les interventions nécessitant une curarisation de plus de dix minutes.

### *II.3.2.2 Curares non dépolarisants*

Les curares non dépolarisants se fixent sur les mêmes récepteurs nicotiniques post-synaptiques, mais sans provoquer de dépolarisation (« bloc non dépolarisant »). Ils agissent donc comme antagonistes compétitifs de l'acétylcholine et provoquent d'emblée une paralysie flasque. Sur la base de leur structure chimique, on classe les curares non dépolarisants en deux groupes.

#### ***II.3.2.2.1 Les benzylisoquinolines : atracurium (Tracrium®), cis-atracurium (Nimbex®), mivacurium (Mivacron®).***

Leur structure s'apparente à la d-tubocurarine. Ces curares n'ont aucun effet vagolytique mais sont responsables, pour certains, d'une histaminolibération pharmacologique aux doses utilisées en clinique provenant d'une dégranulation *non spécifique* des mastocytes se traduisant sous le forme d'érythèmes locaux. Si tous sont excrétés par le rein, leur mode de dégradation varie selon les molécules : mivacurium hydrolysé par les pseudocholinestérases plasmatiques, atracurium et cisacurium par la voie d'Hofmann [117], processus chimique dépendant de la température et du pH.

#### ***II.3.2.2.2 Les aminostéroïdes : pancuronium (Pavulon®), vécuronium (Norcuron®), rocuronium (Esmeron®).***

Ces dérivés stéroïdiens sont dénués d'effet histaminolibérateur aux doses utilisées en clinique. Certains d'entre eux sont vagolytiques (pancuronium, rocuronium), ce qui est mis à profit en pratique clinique pour contrebalancer la bradycardie due aux morphinomimétiques. Ils sont tous éliminés par le rein et, de plus, le vécuronium et le rocuronium sont métabolisés dans le foie.

Il existe un grand nombre de curares non dépolarisants. Ils diffèrent les uns des autres par leur délai d'installation et leur durée d'action, mais aucun n'a un effet aussi rapide que la succinylcholine. Toutefois les curares non dépolarisants sont dépourvus des effets secondaires de la succinylcholine (fasciculation, myalgies, hyperkaliémie, rigidité, hyperthermie maligne) et ne sont pas contre-indiqués dans les cas de dénervation, brûlures, traumatisme grave, acidose et maladies neuro-musculaires. De plus l'effet curarisant des agents non dépolarisants peut être neutralisé par les inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase (néostigmine), lorsque les conditions sont favorables. On classe généralement les curares selon la durée (courte, intermédiaire ou longue) de la dose recommandée pour l'intubation trachéale.

### II.3.3 Classification des curares selon la durée

Les curares sont également classés selon leur durée d'action (*tableau 10*).

Ultracourte	Courte	Intermédiaire	Longue
<b>Succinylcholine</b>	Mivacurium	Rocuronium	Pancuronium
	Rapacuronium	Vécuronium	d-Tubocurarine
		Atracurium	Doxacurium
		Cisatracurium	

**Tableau 10 : Classification des curares selon la durée**

### II.3.4 Place des curares en anesthésie

- La **succinylcholine** reste le curare dont le délai d'installation est *le plus rapide* et la durée d'action *la plus courte*. Le délai d'installation court relève cependant aussi d'un artifice technique. En effet, pour l'intubation, on a recours à une dose de 4 fois la DE<sub>95</sub>, bien plus élevée que celle utilisée pour les curares non dépolarisants. Compte tenu de la possibilité d'effets secondaires particulièrement graves (d'hyperthermie maligne), et pas toujours prévisible, son indication doit toujours être bien pesée.

Les autres effets secondaires sont bien plus rares, et certains peuvent être fatals : rhabdomyolyse aiguë avec hyperkaliémie massive en cas de fragilité musculaire, réaction allergique pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique, curarisation prolongée chez les sujets présentant un déficit en pseudo-cholinestérases plasmatiques.

Administré par voie intraveineuse, il agit en moins de 30 secondes et provoque une paralysie flasque, précédée par des fasciculations, qui dure jusqu'à 5 minutes. Cet effet n'est pas réversible pharmacologiquement.

Posologie et administration :

- Adulte: au départ, 1 mg/kg par voie i.v. à faire suivre si besoin par des doses de 0,3 mg/kg. La répétition des doses peut provoquer une bradycardie qui peut être prévenue par administration d'atropine à raison de 0,5 à 1 mg par voie intraveineuse.
- Enfant: 1 à 2 mg/kg par voie i.v. à compléter si besoin comme précédemment.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, on peut obtenir un effet d'une durée plus longue par perfusion intraveineuse de 1 à 2 mg de suxaméthonium par minute.

Cela donne lieu parfois à une action myorelaxante non dépolarisante paradoxale et prolongée. Ces effets n'étant que partiellement et temporairement réversibles par la néostigmine, la ventilation doit être assistée et surveillée jusqu'à totale restauration de la respiration spontanée.

- Les **curares non dépolarisants** ne provoquent pas, en général, en dehors de la dépression respiratoire, de complications graves. Ils représentent donc les **agents de choix** pour toutes les interventions chez un patient à jeun, d'une durée supérieure à 15 minutes, nécessitant un relâchement musculaire.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

### **III Partie expérimentale: Etude comparative du Sufentanil versus Rémifentanil en anesthésie générale au centre hospitalier de Neufchâteau en termes de coût et d'efficacité.**

#### ***III.1 OBJECTIFS***

L'objectif principal de cette étude consiste en la comparaison des dépenses médico-pharmaceutiques en anesthésie générale entre le rémifentanil (ULTIVA®), produit nouvellement référencé au centre hospitalier de Neufchâteau (AMM de décembre 1996) et le sufentanil (SUFENTA ®) dont l'utilisation reste plus courante afin d'en déterminer quel produit présentera le meilleur rapport coût et efficacité à l'hôpital de Neufchâteau.

Eu égard à l'augmentation générale des dépenses pharmaceutiques au Centre Hospitalier de Neufchâteau, une étude a été menée au bloc opératoire afin d'évaluer les coûts comparatifs des dépenses liées à l'utilisation du rémifentanil et du sufentanil. L'objectif est d'évaluer si les particularités pharmacocinétiques de ces 2 molécules ont un impact significatif sur la qualité de la prise en charge du patient et les dépenses pharmaceutiques engagées au cours de l'intervention.

Cette étude résulte de la collecte de 60 dossiers patients, et réalisée entre 2007-2008 lors du stage de 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire dans le cadre de notre cursus pharmaceutique.

#### ***III.2 DEMARCHE SUIVIE***

##### **III.2.1 Réalisation de l'étude comparative**

Il s'agit d'une étude rétrospective comportant 2 groupes de 30 patients (1 bras rémifentanil et un autre bras sufentanil).

A la consultation du registre des stupéfiants pendant l'année 2007-2008, nous avons sélectionné d'une part 30 dossiers patients avec utilisation du rémifentanil lors de l'intervention en salle d'opération et 30 dossiers patients avec utilisation du sufentanil d'autre part afin de mener notre étude comparative concernant ces deux produits. La collecte des données a pu se faire avec le regroupement des dossiers patients en salle des archives.

Les informations récoltées sont diverses comme le sexe, l'âge, le motif d'hospitalisation, la taille, les différents paramètres hémodynamiques du patients au cours de l'intervention au bloc opératoire (fréquence cardiaque, tension artérielle), le délai de sortie en salle de surveillance post-interventionnelle, les traitements médicamenteux associés lors de l'intervention et en post-opératoire...

A partir de ces données, le coût des différents principes actifs administrés en salle d'opération mais également en post-opératoire (SSPI et consigne post-opératoire) a été calculé pour chaque dossier patient.

#### *III.2.1.1 Consultation du registre des stupéfiants*

Les patients ont été recrutés à partir du registre des stupéfiants tenu par la pharmacie de l'hôpital sans tenir compte des motifs de l'intervention.

Ce relevé d'administration des stupéfiants par arrêté du 31 mars 1999 comporte plusieurs rubriques :

- le numéro de carnet
- le numéro d'ordonnance
- l'unité de soin
- la date de commande
- l'heure
- le nom et prénom du malade
- la dose administrée
- l'identification du prescripteur
- administré par (nom et signature)
- date, nom du médecin responsable de l'unité de soins et sa signature

Ce registre permet une traçabilité stricte et rigoureuse du stupéfiant utilisé et nous a permis de retrouver les dossiers patients en salle des archives.

### *III.2.1.2 Consultation des dossiers patients et recueil d'informations.*

#### **III.2.1.2.1 Présentation du dossier patient**

Un dossier patient est composé de trois volets :

- Le premier volet.

Il concerne :

- Sur sa partie recto toutes les informations relatives aux patients (âge, sexe, poids, taille, motif d'intervention, opérateur, les prescriptions pré-anesthésiques, la technique d'anesthésie).
- Sur sa partie verso est reportée toutes les consignes post-opératoires immédiates avec la surveillance (paramètres hémodynamiques, fréquence respiratoire, diurèse...), la réanimation, les prescriptions (antalgiques, antibiotiques, anticoagulants et autres).

- Le second volet.

Il regroupe les données recensées en salle d'opération avec l'heure d'entrée, l'heure d'induction de l'agent anesthésique, l'heure de sortie, les intervenants médicaux, les principes actifs utilisés, les perfusions associés, les différents paramètres hémodynamiques et respiratoires et tout ceci en fonction de la chronologie horaire d'intervention.

- Le troisième volet.

Il recense tout ce qui est relatif à la salle de surveillance post interventionnelle (score d'Aldrete, heure de sortie en SSPI, consommation d'oxygène, échelle de la douleur (EVA/EVS), solutés utilisés en perfusion, température ...).

### III.2.1.2.2 Le recueil d'informations, outils d'exploitation et les problèmes rencontrés

- Le recueil d'informations.

Nous avons défini au préalable les critères d'intérêts pour notre étude (tableau 11).

		Sufentanil ( SUFENTA)	Rémifentanil ( ULTIVA)
		posologie ampoule 10 µg/2mL	posologie 1mg, 2mg ou 5 mg
	<b>Critères</b>		
<b>Efficacité</b>	<b>Phase d'anesthésie</b> (profil hémodynamique)	fréquence cardiaque en fonction du temps	fréquence cardiaque en fonction du temps
	<b>Phase d'anesthésie</b> (profil hémodynamique)	pression artérielle en fonction du temps	pression artérielle en fonction du temps
	<b>Salle post-opératoire</b>	Délai de sortie de SSPI (délai moyen en minute)	Délai de sortie de SSPI (délai moyen en minute)
	<b>Salle post-opératoire</b>	Score d'Aldrete en post- anesthésie	Score d'Aldrete en post-anesthésie
	<b>Salle post-opératoire</b>	Fréquence des nausées et vomissements en post-op	Fréquence des nausées et vomissements en post-op
<b>Coût</b>	Quantités utilisées pour chaque catégorie de produits	quantité=> coût	quantité=> coût
	Association à d'autres médicaments en per- opératoire	quantité=> coût	quantité=> coût
	Consommation d'analgésique en post- anesthésie	quantité de co- antalgique =>coût	quantité de co- antalgique =>coût
	Autres médicaments utilisés en post- anesthésie	quantité=> coût	quantité=> coût

**Tableau 11 : Critères d'efficacité et de coût sélectionnés**

Ils sont divisés en critères d'efficacité et en critères de coût permettant de réaliser notre étude comparative entre les deux principes actifs utilisés en anesthésie générale.

- Outils d'exploitation.

La collecte des dossiers patients au service des archives a été supplée par l'exploitation d'outils informatiques notamment dans le traitement des coûts avec le logiciel CPAGE qui propose aujourd'hui un système d'information hospitalier complet pour assurer la gestion, la logistique et le pilotage d'un établissement de santé.

La pharmacie de l'hôpital dispose de ce logiciel permettant le suivi et la gestion (coût, rotation...) du stock par informatique.

L'appel d'offre médicament 2006-2008 exploitable sur Adobe Reader est un outil indispensable regroupant les différents principes actifs achetés au sein de l'établissement et permettant d'avoir le prix unitaire en euros hors taxe de chaque médicament utilisé. Il regroupe également dans sa liste, le prix des solutés de remplissage.

- Les problèmes rencontrés.

La première difficulté rencontrée fut les soucis de déchiffrement des auteurs des prescriptions sur les différents volets à exploiter. Une étroite collaboration avec le service d'anesthésie-réanimation (relation pharmacien/médecin anesthésiste et pharmacien/iade) nous a permis de tout retranscrire.

Au vu de cette étude complexe, nous nous sommes limités au recueil des données relatives aux médicaments utilisés. Les dispositifs médicaux et les poches de sang sont écartés de notre étude de coût. Les médicaments et soluté de remplissage utilisés en salle d'opération et post-opératoire sont exploités, ainsi que l'oxygène en salle de surveillance post-interventionnelle.

### **III.2.2 Les critères d'exclusion de notre étude**

- Déchiffrement et écriture du personnel soignant.

Comme cité précédemment, le déchiffrement et écriture du personnel soignant sont restés une problématique.

Dans cette étude, le calcul de la dose injectée de rémifentanyl pour un dossier patient n'a pas pu être calculé. En effet, les données ne sont pas exploitables car l'écriture du personnel soignant qui a recopié les valeurs injectées sont illisibles voire incompréhensibles.

- Séjour en réanimation en post-opératoire.

Un dossier patient rémifentanyl a été écarté de cette étude car il impliquait la survenue de complication post-opératoire. Ce patient a du être transféré en séjour de réanimation au lieu d'être suivi en salle de réveil.

- Anesthésie loco-régionale.

Les patients ayant bénéficié d'une anesthésie loco-régionale associée à une anesthésie générale ont été écartés de l'étude.

### **III.2.3 Mise en œuvre pratique**

La mise en œuvre pratique de ce travail a été réalisée en récoltant les données de chaque patient et en les encodant informatiquement sous la forme de « Grille Patient » avec le logiciel Microsoft Excel.

Dans un premier temps, les données collectées concernent les critères d'efficacité pour chaque patient concernés dans les deux groupes (rémifentanyl et sufentanyl).

Dans un second point, une étude de coût est établie dans ces deux groupes avec le récapitulatif de chaque principes actifs utilisés de l'introduction du patient en salle opératoire jusqu'à sa sortie en SSPI et son suivi post-opératoire. Nous excluons l'étude du coût des dispositifs médicaux dans cette partie.

#### *III.2.3.1 Etude du profil des patients recrutés pour l'étude*

Le profil des patients recrutés dans les 2 bras a été étudié.

Pour cela nous avons collecté les données suivantes :

- Le sexe du patient.
- L'âge.
- Le motif d'intervention.
- Le poids.
- La taille.

### ***III.2.3.1.1 Etude de l'efficacité pendant la phase d'anesthésie***

Les paramètres hémodynamiques sont de bons outils de visualisation et de bons indicateurs du bon déroulement de l'intervention. Stabiliser ces paramètres est une réussite de l'acte chirurgical.

Les 2 paramètres retenus sont :

- La fréquence cardiaque en salle d'opération en fonction du temps à  $t_0$ ,  $t_{30\text{min}}$ ,  $t_{1\text{h}}$ ,  $t_{1\text{h}30}$ ,  $t_{2\text{h}}$ .
- La pression artérielle en salle d'opération en fonction du temps à  $t_0$ ,  $t_{30\text{min}}$ ,  $t_{1\text{h}}$ ,  $t_{1\text{h}30}$ ,  $t_{2\text{h}}$ .

### ***III.2.3.1.2 Etude de l'efficacité en salle post-opératoire***

Les données exploitées sont :

- Le score d'Aldrete (tableau 4) en fonction du temps à  $t_0$ ,  $t_{30\text{min}}$ ,  $t_{1\text{h}}$ ,  $t_{1\text{h}30}$ ,  $t_{2\text{h}}$ . Il s'agit d'un paramètre indispensable permettant la sortie de la salle de réveil. C'est un indicateur du réveil immédiat, de la reprise de la conscience et des réflexes vitaux. Un score d'Aldrete modifié dont la valeur est supérieure ou égale à 9 autorise la sortie de la SSPI. Ce score ne tient cependant pas compte de facteurs également importants comme la douleur, les nausées ou les vomissements.
- La survenue de nausées et/ou vomissements est un indicateur des effets secondaires du principe actif utilisé.
- Le délai de sortie de la salle de surveillance post-interventionnelle peut être corrélée avec l'effet on-off du rémifentanil et coût des principes actifs. En effet, le métabolisme du rémifentanil est extrêmement rapide et son effet disparaît très vite après l'arrêt de la perfusion.

### ***III.2.3.2 Etude du coût sur un échantillon de 60 patients***

Notre axe d'étude se portera sur l'étude du coût des différents principes actifs utilisés pour chaque patient pendant la salle d'opération et dans un second temps pendant la salle de surveillance post-interventionnelle.

Ainsi 60 dossiers excels sont constitués regroupant 30 dossiers patients ayant utilisés du rémifentanil d'une part et d'autre part 30 dossiers patients ayant utilisés du sufentanil d'autre part.

Ces dossiers sont divisés en deux phases :

- Le calcul du coût en salle d'opération.
- Le calcul du coût en salle de surveillance post-interventionnelle additionné du coût du suivi post-opératoire.

L'appel d'offre de 2006-2008 de Pharmavenir regroupant quelques hôpitaux de la région Lorraine nous a permis de retrouver les prix de chaque médicaments utilisés et de les incorporer dans notre étude afin d'obtenir le coût global hors taxe de principes actifs utilisés pour chaque patient.

Cette partie est un indicateur sur la maîtrise des dépenses et reste une étape prédominante de notre étude. Il y figurera les différentes étapes dans la réalisation des tableaux patients sur Excel.

#### ***III.2.3.2.1 Etude du coût pendant la phase d'anesthésie***

- Traitement et calcul du coût des différentes drogues utilisées.

Il s'effectue selon les données recueillies du second volet du dossier patient. Chaque principe actif utilisé (agents anesthésiques, antibiotiques associés, antalgiques, solutés de perfusion...) est retranscrit en fichier informatique Excel et on mentionne :

- le nom du médicament utilisé
  - la concentration
  - le prix unitaire hors taxe avec l'aide des outils d'exploitation CPAGE et l'appel d'offre 2006-2008
  - la quantité
  - le coût
  - le coût global de toutes les drogues utilisées
- Calcul du Sévorane.

A l'hôpital de Neufchâteau le débit de gaz frais du mélange gazeux anesthésique composé d'O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O (éventuellement azote) varie durant l'opération entre 1 et 1,5 L/min ce qui correspond à une fourchette de 5 à 7 mL/h de consommation de sévorane [118].

Nous avons ainsi choisi le débit consommé de sévorane de 7 mL/h pour chaque dossier patient dans le calcul du coût.

Un flacon de 250 mL de sévorane coûte 163 euros (HT).

Le coût de la consommation de sévorane utilisé (euros hors taxe) =  $(7 \text{ (débit consommé de sévorane en mL/h)} * (\text{temps d'utilisation du sévorane en minutes} / 60 \text{ minutes}) * 163 \text{ (prix flacon en euros)}) / 250 \text{ (volume du flacon en mL)}$ .

- Calcul du Rémifentanil.

Dans l'appel d'offre 2006-2008, il existe trois catégories de prix par unité du rémifentanil qui dépendent de trois concentrations d'utilisation (1mg, 2mg, et 5 mg en injectable). L'administration IV et donc le calcul de ce principe actif s'effectue par palier. En effet, l'utilisation du rémifentanil ne se fait pas en concentration constante tout au long de la salle d'opération. On injecte dans la plupart du temps une concentration initiale équivalente à  $1\mu\text{g/kg}$  suivie d'une concentration à  $0,20\mu\text{g/kg/min}$  et jusqu'à une stabilisation à  $0,1\mu\text{g/kg/min}$ . En cas de sous-dosage, un palier plus élevé peut-être administré.

Nous avons donc remarqué dans cette étude que l'injection de rémifentanil aux différents patients dépendait de son poids pour l'amorce de l'induction mais aussi du temps de perfusion pour chaque palier au cours de l'opération.

Le calcul du coût du rémifentanil résulte du calcul de la consommation de ce produit à chaque palier permettant de trouver une quantité globale (en mg) de rémifentanil utilisée.

Dans certains dossiers, le rémifentanil est noté en mL/heure. On calculera ainsi le volume de produit consommé en fonction de son temps d'utilisation. L'addition de chaque volume de produit consommé permettra d'obtenir un volume total final en mL de rémifentanil utilisé. Connaissant sa concentration en  $\mu\text{g/mL}$ , nous obtenons une quantité souhaitée en mg après conversion.

- Calcul du Sufentanil.

Son coût n'a pas posé de difficulté particulière car contrairement au rémifentanil, sa concentration en  $\mu\text{g/mL}$  est déjà transcrite et son utilisation ne se procède pas par palier.

### *III.2.3.2.2 Etude du coût en salle post-opératoire*

Elle s'effectue à l'aide du premier volet en page verso et à l'aide du troisième volet concernant le suivi en salle de surveillance post-interventionnelle. De la même manière que précédemment, chaque principe actif utilisé est retranscrit en fichier informatique Excel et on mentionne :

- le nom du médicament utilisé
- la concentration
- le prix unitaire hors taxe avec l'aide des outils d'exploitation CPAGE et l'appel d'offre 2006-2008
- la quantité
- le coût
- le coût global de toutes les drogues utilisées

On relève tous les principes actifs utilisés. Divisée en 4 catégories :

- Réanimation.

Cette partie concerne les différents solutés de remplissage et de perfusion nécessaires (Lactate Ringer, Voluven...).

Dans cette partie, le calcul de l'oxygène (O<sub>2</sub>) est inclus. Son coût en 2006-2008 était de l'ordre de 0,85 €/m<sup>3</sup>. Pour chaque patient, nous avons calculé le volume total d'oxygène consommé en fonction du temps afin d'obtenir son coût total d'utilisation par patient.

On remarque que le coût de l'oxygène en post-opératoire reste dérisoire (en dessous de 60 centimes d'euros). L'absence de son calcul de coût au cours de l'opération est due à un manque de retranscription des données par le personnel soignant mais ne porte pas manifestement pas préjudice à cette étude au vu de son très faible coût.

- Antalgiques.

On y trouve les antalgiques de différents paliers, les anti-inflammatoires, les différents principes actifs qui composent une PCA de l'anglais « Patient Control Analgesia » (analgésie autocontrôlée par le patient). La PCA permet au patient d'adapter lui-même sa consommation de morphine à ses besoins réels d'antalgiques. C'est lui seul en effet qui déclenchera l'injection de morphinique, quand il ressent des douleurs. L'évaluation de l'intensité des douleurs post-opératoires revient en grande partie à l'appréciation de l'opéré.

Le traitement préventif des effets secondaires passe par le concept d'analgésie combinée, pour les nausées-vomissements, par la prescription préventive de faibles doses d'antiémétiques dans la seringue de PCA. La PCA morphine-kétamine-droloptan est la plus couramment utilisée chez ses patients au CH de Neufchâteau.

- Antibiotiques.

La prescription d'antibiotiques en SSPI est relevée de nombreuses fois dans notre étude. Nous avons donc étudié également le coût dans cette catégorie. Il est à noter que les *recommandations de pratique clinique* en matière d'antibioprophylaxie excluent leurs utilisations. On utilisera une antibioprophylaxie unique (seule indication) avec l'emploi de céfazoline à dose unique pour 24h lors d'une chirurgie de prothèse de hanche (PTH).

- Anticoagulants.

L'utilisation de Lovenox reste majoritaire. Ses indications sont les suivantes :

- traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ;
- traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.

- Autres.

On y trouve tous les principes actifs n'appartenant pas aux catégories cités ci-dessus (les anti-émétiques, anti-acides...).

### III.3 RESULTATS ET DISCUSSIONS

#### III.3.1 Profil des patients recrutés pour l'étude au CH de Neufchâteau (tableau 12)

	Groupe Ultiva (n=26)		Groupe Sufenta (n=24)	
<b>Profil patients</b>				
Age moyen (années)	57,46		46,92	
Poids moyen (kg)	73,77		67,30	
rapport sexe H/F (%)	57,69	42,31	50	50

**Tableau 12 : Profil patients de notre étude**

Afin de dresser un profil patient dans le groupe Ultiva et le groupe Sufenta dans le but de les comparer, trois paramètres semblent être intéressants.

A l'observation de tableau comparatif, on remarque que :

- L'âge moyen diffère d'environ une dizaine d'année (57,5 ans pour le groupe Ultiva contre 47 ans pour le groupe Sufenta).
- Le poids moyen est sensiblement identique (74 kg pour le groupe Ultiva contre 67 kg pour le groupe Sufenta).
- Le rapport sexe H/F semble également très proche (57,69% d'homme et 42,31% de femme pour le groupe Ultiva contre 50% d'homme et de femme dans le groupe Sufenta).

Mis à part un faible écart d'âge entre ces deux groupes, nous pouvons donc penser que le profil patient du groupe Ultiva est relativement comparable au profil patient du groupe Sufenta. De plus, il n'existe aucunes données permettant d'affirmer que l'on utilisera plus l'Ultiva pour une catégorie de patient plus vieille.

Globalement ces échantillons sont constitués de patients d'une cinquantaine d'année dont le motif d'intervention reste divers et varié.

### III.3.2 Critères d'efficacité

#### III.3.2.1 Critères d'efficacité en salle d'opération : Etude des paramètres hémodynamiques

##### III.3.2.1.1 La fréquence cardiaque

Nous obtenons les deux tableaux suivant concernant l'étude de la fréquence cardiaque en salle opératoire.

(Tableaux 13-14)

##### Groupe patient Ultiva (n=26)

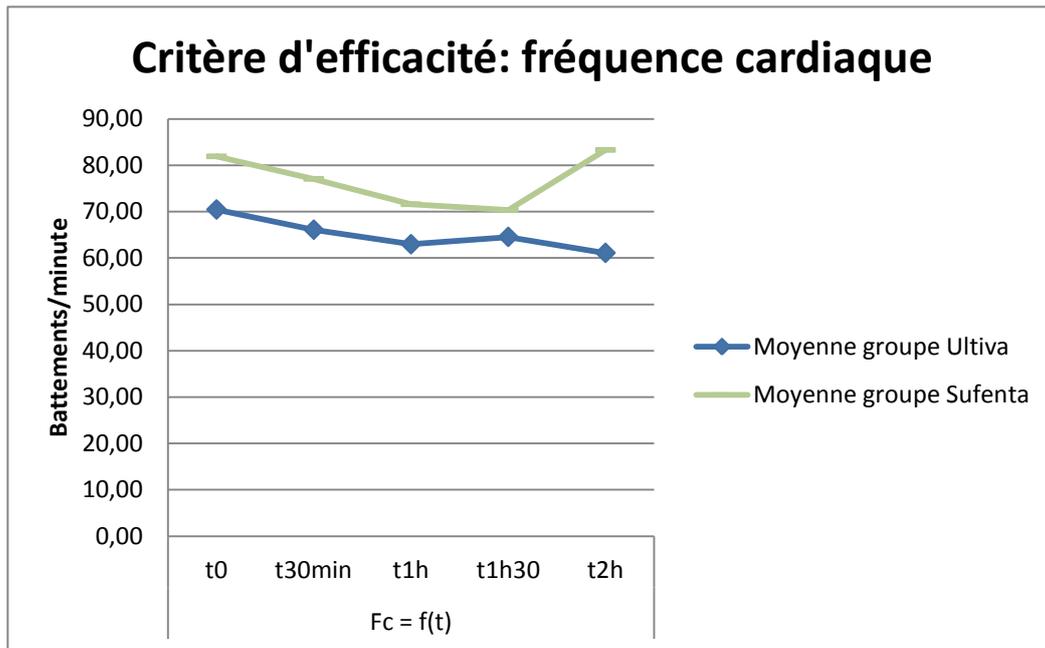
	Fc = f(t)				
	t <sub>0</sub>	t <sub>30min</sub>	t <sub>1h</sub>	t <sub>1h30</sub>	t <sub>2h</sub>
Moyenne groupe Ultiva	70,44	66,08	62,96	64,53	61,08

**Tableau 13 : Evolution de la fréquence cardiaque en fonction du temps, groupe Ultiva**

##### Groupe patient Sufenta (n=24)

	Fc = f(t)				
	t <sub>0</sub>	t <sub>30min</sub>	t <sub>1h</sub>	t <sub>1h30</sub>	t <sub>2h</sub>
Moyenne groupe Sufenta	81,90	77,05	71,58	70,36	83,29

**Tableau 14 : Evolution de la fréquence cardiaque en fonction du temps, groupe Sufenta**



**Figure 25 :** Evolution du nombre de battements par minutes en fonction du temps pour l'Ultiva et le Sufenta

Le sufentanil et le rémifentanil se caractérisent par une bonne stabilité hémodynamique. Leur administration chez ses patients entraînent une baisse similaire et modérée des principaux paramètres hémodynamiques. Comme le sufentanil, le rémifentanil provoque une bradycardie par stimulation directe du noyau vagal .

On constate néanmoins, pour les sujets ayant reçu du sufentanil que le nombre de battements par minutes retrouve sa valeur initiale au bout de deux heures contrairement au rémifentanil dont la valeur chute au cours du temps d'injection (*figure 25*).

Le risque d'effets cardiovasculaires tels que hypotension artérielle et bradycardie, qui peuvent rarement conduire à une asystolie ou un arrêt cardiaque peut être diminué en réduisant le débit de perfusion de rémifentanil ou la dose des anesthésiques administrés parallèlement, ou bien par un remplissage vasculaire ou encore par l'administration de vasopresseurs ou d'anticholinergiques.

Les patients en mauvais état général, hypovolémiques ou hypotendus et les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets cardiovasculaires du rémifentanil.

Il existe une littérature importante concernant l'intérêt du sufentanil en chirurgie cardiaque aussi bien pour la phase opératoire qu'en période postopératoire. Le fait que le sufentanil soit devenu un standard dans cette chirurgie témoigne de la fiabilité de ce morphinique lors de son utilisation chez des patients fragiles. La tolérance en réanimation du sufentanil s'est avérée très bonne lors de l'administration de longue durée.

Globalement, les effets cardiovasculaires du sufentanil et du rémifentanil sont semblables. Les deux morphiniques ont peu d'effets hémodynamiques systémiques propres.

**Ainsi concernant la fréquence cardiaque, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été relevée.**

### III.3.2.1.2 La pression artérielle

Nous obtenons ces deux tableaux suivant pour l'analyse de la pression artérielle en fonction du temps en salle d'opération.

(Tableaux 15-16)

#### Groupe patient Ultiva (n=26)

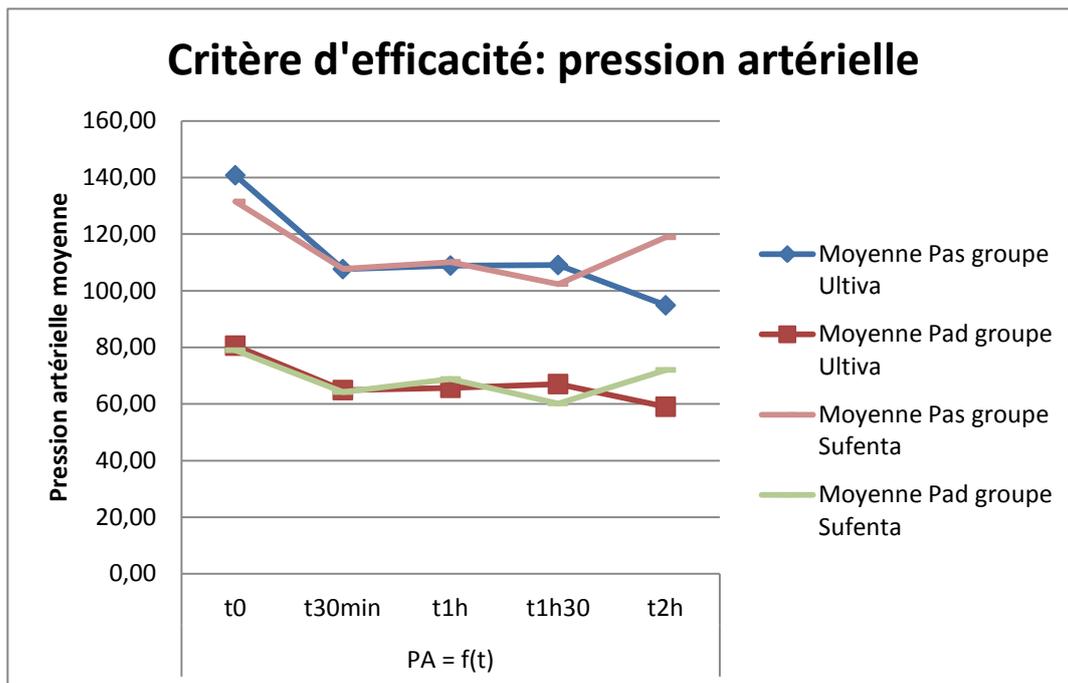
	PA = f(t)				
	t <sub>0</sub>	t <sub>30min</sub>	t <sub>1h</sub>	t <sub>1h30</sub>	t <sub>2h</sub>
Moyenne Pas groupe Ultiva	140,77	107,62	108,86	109,06	94,83
Moyenne Pad groupe Ultiva	80,58	64,88	65,68	67,00	59,00

**Tableau 15 : Evolution de la pression artérielle systolique (Pas) et diastolique (Pad) en fonction du temps, groupe Ultiva**

#### Groupe patient Sufenta (n=24)

	PA = f(t)				
	t <sub>0</sub>	t <sub>30min</sub>	t <sub>1h</sub>	t <sub>1h30</sub>	t <sub>2h</sub>
Moyenne Pas groupe Sufenta	131,50	107,71	110,16	102,36	118,86
Moyenne Pad groupe Sufenta	78,95	64,19	68,79	60,18	72,00

**Tableau 16 : Evolution de la pression artérielle systolique (Pas) et diastolique (Pad) en fonction du temps, groupe Sufenta**



**Figure 26 :** Evolution de la pression artérielle en fonction du temps en salle opératoire groupe Ultiva et Sufenta

On remarque une diminution semblable de la pression artérielle systolique et diastolique lors de l'administration de l'agent anesthésique que ce soit en sufentanil ou en rémifentanil (*figure 26*). Les rares chutes de pression observées avec ces deux morphiniques ne sont pas liées à une histaminolibération puisque le sufentanil, comme le rémifentanil, ne créent pas de libération d'histamine même à forte doses, comme c'est le cas avec la morphine [119-120].

A fortes doses, le rémifentanil peut entraîner une baisse discrète de la fréquence cardiaque par stimulation vagale, il peut en résulter une baisse d'environ 15% de la pression artérielle systolique [121]. A  $t_{2h}$ , la pression artérielle aussi bien systolique que diastolique tend à remonter comme pour la fréquence artérielle pour le groupe sufentanil.

Même si les patients du groupe sufentanil retrouvent plus vite leur stabilité hémodynamique de départ que le groupe rémifentanil, les effets hémodynamiques de ces deux agents sont quasi comparables entre eux mais aussi à ceux des autres morphinomimétiques.

**La diminution de la pression artérielle moyenne après induction est comparable dans les deux groupes.**

### III.3.2.2 Critères d'efficacité en salle de surveillance post-interventionnelle

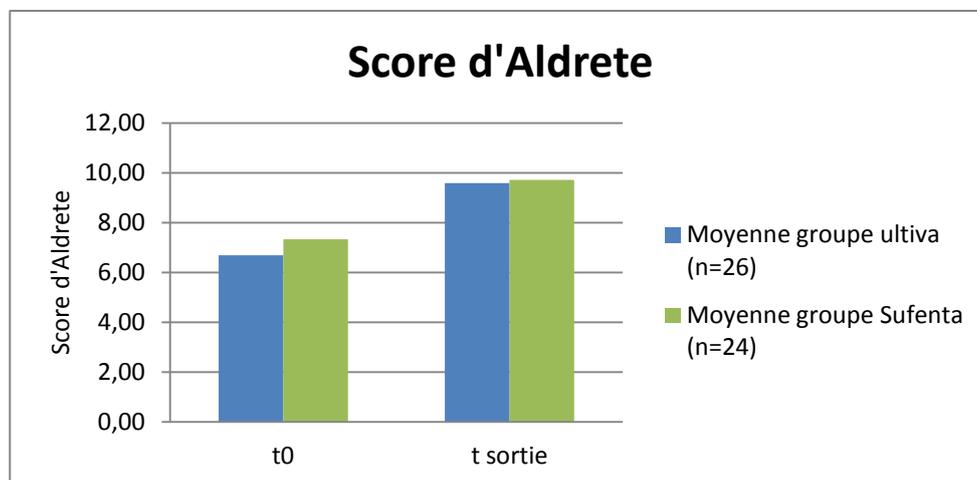
#### III.3.2.2.1 Etude du score d'Aldrete

Nous étudions l'évolution du score d'Aldrete à  $t_0$  et  $t_{\text{sortie}}$  (tableau 17).

Nous obtenons :

	Score d'Aldrete	
	$t_0$	t sortie
Moyenne groupe ultiva (n=26)	6,70	9,59
Moyenne groupe sufenta (n=24)	7,33	9,71

**Tableau 17 : Evolution du score d'aldrete pour les deux groupes en fonction du temps.**



**Figure 27 : Evolution graphique du score d'Aldrete en SSPI en fonction du temps**

Actuellement le score d'Aldrete (tableau 4) est le score le plus fréquemment utilisé pour permettre la sortie de SSPI. Il prend en compte le niveau de conscience, l'activité physique, les paramètres respiratoires, hémodynamiques et la coloration cutanée.

**On remarque qu'à  $t_0$  et à  $t_{\text{sortie}}$  le score d'Aldrete est sensiblement identique entre le groupe rémifentanil et le groupe sufentanil (figure 27).**

Un score d'Aldrete modifié dont la valeur est supérieure ou égale à 9 autorise la sortie de la SSPI. Tous les patients de cette étude ont un score d'aldrete supérieure à 9 à  $t_{\text{sortie}}$  et sont donc autorisés à sortie de la salle post-interventionnelle. Ce score ne tient cependant pas compte de facteurs également importants comme la douleur, les nausées ou les vomissements.

#### ***III.3.2.2.2 Fréquence dans la survenue des nausées et vomissements***

Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) restent une complication trop fréquente de la période post-opératoire.

La nausée est une expérience subjective désagréable, caractérisée par un malaise général souvent accompagné de signes parasympathiques et de l'impression de l'imminence d'un vomissement.

Le vomissement est un réflexe coordonné au niveau du tronc cérébral par un centre du vomissement situé à proximité du noyau du tractus solitaire. Son bras efférent implique la musculature abdominale, le diaphragme, l'œsophage et le système respiratoire.

Durant la période post-opératoire, de nombreux facteurs, notamment pharmacologiques, mécaniques, mnésiques, des signaux d'origine optique et vestibulaire, peuvent contribuer à la survenue de nausées et de vomissements.

Indépendamment d'un trouble majeur de la qualité de vie, les NVPO peuvent compromettre le résultat de la chirurgie et prolonger le séjour en SSPI. Des complications graves, comme la déhiscence de sutures, la rupture de l'œsophage et la pneumopathie d'inhalation, ont été rapportées mais restent exceptionnelles.

Par ailleurs, les facteurs de risque de nausées ne sont pas identiques aux facteurs de risque de vomissements. Il a été montré en 2003, sur une série de 671 patients, que les facteurs prédictifs de nausées et de vomissements sont le sexe féminin, le statut de non-fumeur et l'anesthésie générale (*versus* locorégionale), tandis que les facteurs prédictifs de nausées postopératoires (sans vomissements) sont le terrain migraineux et le type de chirurgie (gynécologique, abdominale, neurologique, ophtalmologique, maxillofaciale) [122].

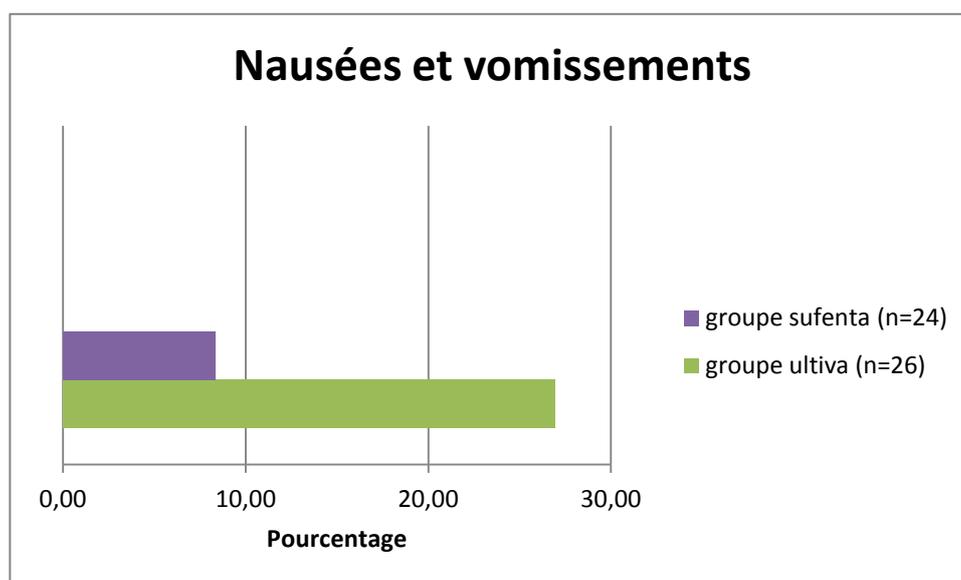
Une approche séduisante de la prédiction du risque émétique est possible lorsque l'on dispose d'un système de recueil informatisé des données anesthésiologiques.

Il devient alors possible d'identifier les facteurs prédisposants locaux, spécifiques de l'hôpital et de l'équipe, de leur attribuer une valeur prédictive et de calculer pour chaque patient la probabilité de survenue de NVPO avec correction Bayésienne constante [123]..

Nous obtenons ces valeurs suivantes (*tableau 18*) :

	Nausées et vomissements	
	patients recensés N/V	Proportion N/V (%)
groupe ultiva (n=26)	7	26,92
groupe sufenta (n=24)	2	8,33

**Tableau 18 : Pourcentage de survenue de nausées (N) et vomissements (V) au sein du groupe Ultiva et Sufenta**



**Figure 28 :** Représentation graphique du pourcentage de survenue de N/V pour le groupe Ultiva et Sufenta

On constate que le pourcentage de patients ayant eu **la survenue de nausées et vomissements est plus élevé dans le groupe ultiva** (26,92% pour le groupe ultiva contre 8,33% pour le groupe sufenta) (*figure 28*).

La fréquence des nausées, vomissements varie considérablement d'une étude à une autre, selon le type de chirurgie ou les doses employées [124].

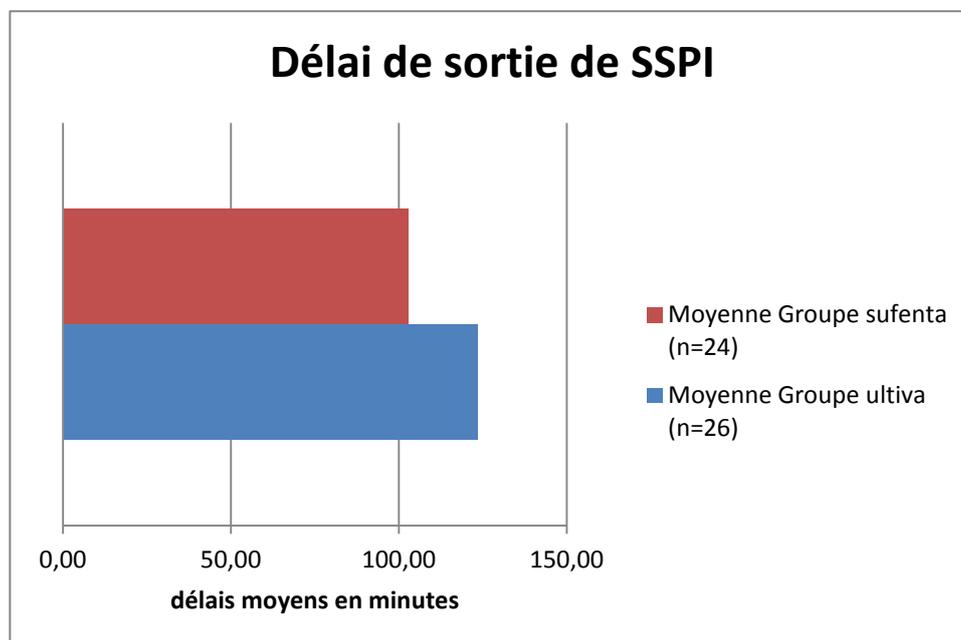
La fréquence moyenne serait de 28 et 12% respectivement pour les nausées et les vomissements dans le cas d'une utilisation du rémifentanyl, ces valeurs semblent comparables à ce qui est observé avec des doses équipotentes de fentanyl ou d'alfentanyl. Nos résultats sont conformes à la littérature scientifique dans les deux cas (28% pour Ultiva et 1 à 10% pour Sufenta selon dossier AMM).

### III.3.2.2.3 Délai de sortie de SSPI

Nous obtenons ces valeurs moyennes suivantes (tableau 19) :

	Délai de sortie de SSPI (en mn)
Moyenne Groupe ultiva (n=26)	123,46
Moyenne Groupe sufenta (n=24)	102,83

**Tableau 19 : Délai de sortie de SSPI pour le groupe Ultiva et Sufenta**



**Figure 29 : Représentation graphique du délai de sortie de SSPI pour le groupe Sufenta et le groupe Ultiva**

**On constate un délai de sortie de la salle de surveillance post-interventionnelle significativement plus rapide pour le groupe sufenta** (102,83 minutes pour le groupe sufenta contre 123,46 minutes pour le groupe ultiva) (*figure 29*).

### III.3.3 Critères de coût

Le coût moyen a été calculé pour ces deux groupes. Nous obtenons (*tableau 20*) :

	Coût moyen (euros)	
	moyenne groupe ULTIVA	moyenne groupe SUFENTA
Coût médicamenteux en salle d'opération	36,00	30,14
Coût médicamenteux en SSPI et post-opératoire	21,53	15,74
total : Coût médicamenteux	57,53	45,87

**Tableau 20 : Analyse des dépenses médicamenteuses en salle d'opération, en SSPI et coût global pour le groupe Ultiva et Sufenta**

On remarque que le coût médicamenteux moyen en salle d'opération entre les deux groupes est peu significatif. (36 euros par patient pour le groupe Ultiva contre 30,14 euros par patient pour le groupe Sufenta). Compte tenu du prix unitaire élevé de l'ULTIVA 1mg (4 euros HT) comparativement au SUFENTA 10 µg/2 mL (0,33 euros HT), cela explique vraisemblablement ce petit écart d'environ 6 euros entre les deux groupes.

Le coût moyen en SSPI et post-opératoire suit ce même constat, 21,53 euros par patient pour le groupe Ultiva contre 15,74 euros par patient pour le groupe Sufenta. Cet écart d'environ 6 euros s'explique en partie par le délai de sortie en SSPI vu précédemment. En effet, les patients sous sufentanil sortent plus rapidement de la salle de réveil que ceux ayant reçu du rémifentanil. La prise en charge des nausées et vomissements nécessite également plus de traitement antiémétique pour le groupe du rémifentanil.

Il en ressort **un écart moyen de coût médicamenteux d'environ 12 euros** entre ces deux groupes (57,53 euros par patient pour le groupe rémifentanil contre 45,87 euros par patient pour le groupe du sufentanil). Mais peut-on vraiment dire que cela est significatif au vu de ce faible écart entre les deux groupes malgré le coût onéreux du rémifentanil à l'achat ?

## DISCUSSION

A travers cette étude comparative du sufentanil versus rémifentanil en anesthésie à l'hôpital de Neufchâteau en termes de coût et d'efficacité, on constate :

- **Pour les critères d'efficacité.**

- *En salle d'opération.*

Les paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque et pression artérielle) ne présentent pas de différences significatives entre ces deux groupes.

- *En salle post-interventionnelle et consignes en post-opératoire.*

L'évolution du score d'Aldrete reste comparable dans les deux groupes.

En revanche, le pourcentage de nausées et vomissements et le délai de sortie de SSPI sont plus importants pour le groupe du rémifentanil.

- **Pour les critères de coût.**

Le coût par patient reste plus élevé pour le groupe du rémifentanil. Le prix unitaire élevé de l'Ultiva ainsi que le pourcentage de nausées et vomissements et l'allongement du délai de sortie en SSPI expliquent cet écart de coût entre les deux groupes car il nécessite plus de principes actifs. Néanmoins cette différence d'une douzaine d'euros reste mineure et peu significative.

Au vu de ces résultats, de manière globale peu de différences significatives entre les deux groupes concernant l'exploitation des différents critères sélectionnés que ce soit en salle d'opération ou en salle post-interventionnelle. Seul le critère de coût semble attirer notre attention. Même si onéreux à l'achat, l'Ultiva de cinétique on-off assure une grande prédictabilité de réveil et d'extubation quelque soit la dose mais il présente en revanche l'inconvénient d'entraîner une levée brutale de l'analgésie avec risque de survenue d'une hyperalgésie post-opératoire, ce qui augmente le coût de traitement en post-opératoire (utilisation plus prolongée d'antalgiques notamment).

Les progrès médicaux accomplis ces vingt dernières années ont permis d'améliorer la prise en charge des patients et le pronostic de nombreuses pathologies avec, comme corollaire, une forte augmentation des coûts engagés. En raison de leur implication dans le financement de la santé publique, les partenaires de la Santé (Etat, Sécurité sociale, mutuelles...) tentent de mener des politiques de la réduction des dépenses de santé. L'anesthésie n'est pas épargnée par cette tendance et sa pratique ne peut plus se concevoir sans un souci d'économie.

Administrativement, on se réfère souvent aux budgets médicamenteux pour évaluer les coûts et tenter de les minimiser, notamment en anesthésie, car ils sont facilement identifiables et il existe souvent une alternative plus économique [125-127].

Malgré tout, peu de données ont été publiées concernant les coûts précis des médicaments utilisés au cours des anesthésies.

Dans une étude réalisée en Angleterre [128] et portant sur 530 interventions, on a classé les coûts selon leur nature : médicaments d'anesthésie, consommables d'anesthésie, médicaments chirurgicaux, consommables chirurgicaux, personnel du bloc opératoire, personnel des services d'hospitalisation et des frais généraux. Pour les cinq interventions chirurgicales les plus communes, les coûts de l'anesthésie variaient, en 1994, de £ 6,00 à £ 8,08, pour des interventions durant de 6,6 à 31,9 minutes. Pour l'anesthésie à proprement parler, la plus grosse part des dépenses médicamenteuses concernait l'induction, l'entretien étant relativement peu cher. Même pour un entretien par voie IV, le coût médicamenteux reste faible (de l'ordre de 0,13 £/min chez un adulte de corpulence moyenne). Si l'on intègre les coûts liés à la chirurgie, les anesthésiques ne représentent que moins de 4% des dépenses générées par l'intervention chirurgicale. Les différences sont plus marquées lorsqu'un curare est utilisé. Néanmoins, il est intéressant de remarquer que, dans ce travail, le coût total était paradoxalement le plus élevé quand les médicaments utilisés étaient les moins chers. Dans une autre évaluation, Bailey et coll. ont montré que le coût des anesthésiques n'avait pas significativement varié entre 1959 et 1993, si l'on tient compte de l'inflation [129].

Au total, même si le coût de l'anesthésie est proportionnellement peu important et que l'on ne peut le diminuer que modérément en optimisant les pratiques, il est possible de faire des économies substantielles au cours des anesthésies, car elles concernent de nombreux patients.

Il aurait été souhaitable de poursuivre cette étude avec l'analyse du coût engendré par l'utilisation des dispositifs médicaux afin de voir si cet écart entre les deux groupes se réduit ou augmente pour plus de représentativité.

En anesthésie, l'amélioration de la sécurité s'est accompagnée d'une augmentation des dépenses. En retour, la morbidité péri-opératoire a diminué, essentiellement grâce à la généralisation du monitoring des gaz expirés [130].

Les bénéfices médicaux apportés par les nouveaux médicaments de l'anesthésie sont quant à eux moins nets et leur impact sur la diminution de la mortalité et de la morbidité reste débattu [131-132]. Or en pratique clinique, on met en avant les avantages de produits assurant de meilleures conditions d'induction, d'entretien et de réveil.

Malheureusement, peu d'études coût-bénéfices et coût-efficacité, qui permettraient de mettre en balance l'augmentation des coûts et la diminution des complications ou de la durée de séjour en SSPI, ont été effectuées. Freud [133] a montré que, pour des interventions de trois heures, remplacer le pancuronium par le vécuronium n'apportait aucun avantage en termes de coût et efficacité. La part essentielle des dépenses réside ici dans les coûts fixes (coût du personnel) qui représente environs 80% du budget total. La proportion des dépenses médicales est ici de 15,5%, dont 42,98% correspondent au coût du matériel à usage unique et 42,78% au coût des dépenses médicamenteuses. C'est en particulier en jouant sur ces dernières que l'anesthésiste peut participer à la régulation des coûts.

Optimiser l'occupation des salles d'opération constitue également un moyen de contrôler les coûts liés à l'anesthésie. La bonne organisation d'un programme opératoire peut permettre de traiter un nombre maximal de patients et d'éviter toute sous-utilisation, diminuant par là même les coûts variables et semi-fixes [134]. Il est donc utile de prévoir des procédures de choix de la date d'intervention, de préadmission et de confirmation des interventions, en concertation tant avec le patient qu'avec le bloc opératoire.

Enfin la durée de séjour en SSPI influe également directement sur les coûts [135]. L'emploi de produits ou techniques assurant un réveil rapide avec un minimum d'effets secondaires est donc bénéfique, en réduisant la charge de travail du personnel et en évitant les pics de fréquentation de la SSPI, consommateur de personnels [131].

L'une des principales caractéristiques des coûts médicaux est la difficulté de leur analyse. Ils dépendent du type et des conditions de l'analyse [136]. Ainsi les coûts de l'anesthésie ne se limitent pas à ceux des médicaments : il faut y ajouter ceux du matériel, des médicaments gaspillés et des traitements des effets secondaires. Il faut également tenir compte du facteur temps, car le personnel est le poste le plus coûteux des soins périopératoires. Un réveil retardé peut augmenter les coûts de gestion du bloc opératoire en diminuant le nombre de patients traités par unité de temps, avec annulations d'intervention ou nécessité d'augmenter le nombre du personnel.

Les complications postopératoires, dans lesquelles prédominent les nausées et vomissements, interviennent également par les dépenses qu'elles engendrent, en nécessitant un traitement et en prolongeant le séjour en SSPI. Ces coûts cachés sont difficiles à déterminer précisément, mais n'en demeurent pas moins réels. Il est intéressant de se focaliser sur l'étude de ces différents axes en complément de notre étude par la suite afin d'en déterminer un coût plus représentatif entre chaque classe d'anesthésiques.

Plusieurs études cliniques se sont intéressées à la comparaison de différents morphiniques en neuro-anesthésie [137]. Le rémifentanyl a été essentiellement comparé au fentanyl et à l'alfentanyl [138-143] et dans une seule étude au sufentanyl [144].

Deux principaux critères de jugement ont été analysés : la stabilité hémodynamique per-opératoire et le réveil dans son délai et la qualité. Toutes les études retrouvent globalement une stabilité hémodynamique per-opératoire similaire entre le rémifentanil et les autres morphiniques.

Une pression plus basse est observée lors de l'intubation sous rémifentanil ce qui peut être liée en partie à la dose utilisée (1µg/kg) et surtout l'administration en bolus [143]. Ces différents constats (stabilité hémodynamique similaire et diminution de la pression pour le groupe rémifentanil) sont observés dans notre étude et confirment bien nos résultats.

Les résultats concernant les délais de réveil sont plus contrastés. Associés au propofol, le rémifentanil s'accompagne de réveils plus rapides [142]. Les délais de réveil sont plus courts avec le rémifentanil qu'avec le sufentanil [144]. La prédictibilité du réveil apparaît donc meilleure. Ce critère d'efficacité concernant le délai de réveil n'a pas été traité dans notre étude en raison de l'absence de certaines données.

La vitesse de récupération des fonctions supérieures a également été étudiée. Dans une étude, les anesthésistes et les neurochirurgiens l'évaluent différemment : pas de différence pour les anesthésistes, meilleure pour les neurochirurgiens [139]. Dans une autre, les anesthésistes et les IADE de SSPI s'accordent à considérer que le rémifentanil améliore la qualité du réveil [143]. Des résultats comparables sont retrouvés par une autre équipe [138].

L'incidence des nausées et des vomissements post-opératoire est identique pour les différents morphiniques. Néanmoins comme nous l'avons pu le voir précédemment, la fréquence des nausées, vomissements varie considérablement d'une étude à une autre, selon le type de chirurgie ou les doses employées [130]. Il serait intéressant d'élargir ce domaine d'étude entre ces deux principes actifs afin de déterminer s'il existe une corrélation entre la survenue des nausées et vomissement et l'impact financier engendré lors de l'utilisation d'antiémétiques et d'antiacides associés.

Le score de douleur postopératoire ne démontre pas de différence majeure entre le rémifentanil et les autres morphiniques mais il existe une nette tendance à l'administration plus précoce d'antalgiques en cas d'administration de rémifentanil [139,144].

## CONCLUSION

La maîtrise des coûts est l'un des enjeux de l'anesthésie moderne. L'implication de l'Etat dans la gestion des dépenses de santé ne fait qu'accentuer cette nécessité.

Le morphinique idéal, ayant le profil pharmacocinétique du rémifentanyl, le coût du fentanyl et permettant le relais analgésique postopératoire doux et progressif du sufentanyl n'existe pas. De multiples critères interviennent dans le choix du morphinique par l'anesthésiste. Il tient compte non seulement des propriétés pharmacocinétiques de chaque anesthésique, mais également des caractéristiques du patient, de la chirurgie et surtout de l'expérience de l'anesthésiste. Choisir ou modifier la technique habituelle ne peut s'envisager que dans une situation bien définie et en dehors de tout stress. Les drogues adjuvantes sélectionnées, la disponibilité de seringues électriques, la surveillance postopératoire en SSPI, réanimation ou hospitalisation doivent également être prises en considération.

L'arsenal morphinique comporte une molécule performante de 3<sup>ème</sup> génération, le rémifentanyl. Il a des avantages théoriques indéniables avec des caractéristiques d'installation et de disparition de l'effet très rapide. Tout surdosage est de courte durée. Il est indiqué pour tout acte chirurgical qui nécessite une titration rapide du niveau de l'analgésie et/ou le maintien d'un niveau profond d'analgésie sans compromettre la prédictibilité et la rapidité du réveil. Il sera utilisé de préférence chez les patients âgés, insuffisants rénal, hépatique, respiratoire. La longueur ou le type de chirurgie ne sont pas des critères de sélection principaux. La titration de l'analgésie postopératoire, après administration per-opératoire de rémifentanyl, n'est cependant pas encore complètement résolue dans la pratique clinique journalière.

A travers notre étude, nous pouvons ainsi constater qu'il est difficile de faire un choix entre ces deux morphiniques. D'une part, une molécule dont la prédictibilité du réveil reste incontestable et d'autre part, une molécule plus ancienne, plus couramment utilisée et moins coûteuse. Ainsi, de nos jours de nombreux axes d'étude sont encore à exploiter et le rêve de la découverte du morphinique idéal existera peut-être le siècle prochain !

## **Bibliographie**

- [1] Cousin Th, Fontaine B, Gouyet L, Maneglia R, Pipien I. Petit précis d'anesthésie. A l'usage des non anesthésistes. Par un groupe de Praticiens Hospitaliers Anesthésistes-Réanimateurs. Thoiry, France : Heures de France, 2001,421p. ISBN : 2.85385.236.9
- [2] Larousse médical, édition 2002. Paris cedex 06, France, 2002,1203p. ISBN : 2.03.560209.2.
- [3] Wikipédia l'encyclopédie libre, *Anesthésie générale*, [En ligne]. : Février 2007. Disponible sur : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Anesthésie\\_générale](http://fr.wikipedia.org/wiki/Anesthésie_générale) (consulté le 15.11.11).
- [4] Roewer N, Thiel H. Atlas de poche d'anesthésie 2<sup>ème</sup> édition. Würzburg, Allemagne : Médecine-sciences Flammarion, 2003,2009 Lavoisier S.A.S, 398p. ISBN : 2-2570-0088-9
- [5] Sargos P. Information et consentement. Bulletin de l'Ordre des Médecins ; janvier 1999 :10-2.
- [6] Site de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation : <http://www.sfar.org/accueil/>.
- [7] Comité Vie Professionnelle de la SFAR. Réflexions sur l'information et le consentement du patient en anesthésie réanimation. Ann Fr Anesth reanim (suppl), lettre de la SFAR 1996 ; 17 :1-7.
- [8] Dureuil B, motaoukkil S, Montravers P. Effets résiduels de l'anesthésie sur la fonction respiratoire. In : SFAR, ed. Conférences d'actualisation 1994. 36<sup>ème</sup> Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris, Masson, 1994 ; 105-15.
- [9] Dureuil B. Les complications respiratoires du réveil. In : SFAR, ed. Conférences d'actualisation 1998, 40<sup>ème</sup> Congrès national d'anesthésie et de réanimation 1998. Paris, Elsevier, 1998:153-61.
- [10] Société Française d'anesthésie-réanimation. Recommandations concernant la surveillance et les soins postanesthésiques. 2<sup>ème</sup> édition. Paris, SFAR, 1994.
- [11] Hugues MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half time in multi-compartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 1991;76:334-41.

- [12] Vuyk J, Mertens MJ, Olofsen E, Burm AG, Bovill JG. Propofol anesthesia and rational opioid selection : determination of optimal EC50-EC95 propofol-opioid concentrations that assure adequate anesthesia and a rapid return of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87:1549-62.
- [13] Frinck EJ, Malan TP, Atlas M, Dominguez LM, DiNardo JA, Brown BR. Clinical comparison of sevoflurane and isoflurane in healthy patients. *Anesth Analg* 1992;74:241-5.
- [14] Ghouri AF, Bodner M, White PF. Recovery profile after desflurane-nitrous oxide versus isoflurane-nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology* 1991;74:419-24.
- [15] Eger EI. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-22.
- [16] Hatton F, Tiret L, Mauyol L, N'Doye P, Vourc'h G, Desmonts JM. Enquête épidémiologique sur les anesthésies. Premiers resultants. *Ann Fr Anesth Reanim* 1983;2:333-85.
- [17] Hines R, Barash PG, Watrous G, O'Connor T. Complications occurring in the postanesthesia care unit : a survey. *Anesth Analg* 1992;74:503-9.
- [18] Tiret L, Desmonts JM, Hatton F, Vourc'h G. Complications associated with anesthesia. A prospective survey in France. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:336-44.
- [19] Kortilla KT. Post-anaesthetic psychomotor and cognitive function. *Eur J Anaesthesiol* 1995;12(S10):43-6.
- [20] Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924-34.
- [21] Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth* 1995;7:89-91.
- [22] Niquille M, Waeber JL, Clergue F. Critères de sortie de la sale de surveillance postinterventionnelle. In : SFAR, ed. Conférences d'actualisation 1999. 41<sup>ème</sup> Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris, Elsevier, 1999 :353-64.
- [23] Moller JT, Jensen PF, Johannessen NW, Espersen K. Hypoxemia is reduced by pulse oxymetry monitoring in the operating theater and in the recovery room. *Br J Anaesth* 1992;68:146-50.
- [24] Moller JT, Wittrup M, Johansen S. Hypoxemia in the postanesthesia care unit: an observer study. *Anesthesiology* 1990;73:890-5.
- [25] Canet J, Ricos M, Vidal F. Early postoperative arterial oxygen desaturation : determining factors and responses to oxygen therapy. *Anesth Analg* 1989;69:207-12.

- [26] Mathew JP, Rosenbaum SH, O'Connor T, Barash PG. Emergency tracheal intubation in the postanesthesia care unit: physician error or patient disease? *Anesth Analg* 1990;71:691-7.
- [27] Apfel CA, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91:693-700.
- [28] Chung F, Mezei G, Tong D. Adverse events in ambulatory surgery. A comparison between elderly and younger patients. *Can J Anaesth* 1999;46:309-21.
- [29] Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology* 1992;77:162-84.
- [30] Klahsen AJ, O'Reilly D, McBride J, Ballantyne M, Parlow JL. Reduction of postoperative nausea and vomiting with the combination of morphine and droperidol in patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:1100-7.
- [31] Lamond CT, Robinson DL, Boy JD, Cashman JN. Addition of droperidol to morphine administered by the patient-controlled analgesia method : what is the optimal dose? *Eur J anaesthesiol* 1998;15:304-9.
- [32] Fujii Y, Saitoh Y, Tanaka H, Toyooka H. prevention of PONV with granisetron, droperidol or metoclopramide in patients with post operative emesis. *Can J Anaesth* 1998;45:153-6.
- [33] Furst SR, Rodrate A. prophylactic antiemetic treatment with ondansetron in children undergoing tonsillectomy. *Anesthesiology* 1994;81:799-803.
- [34] Schende D, Mandal NG. Efficacy of ondansetron and metoclopramide for preventing postoperative emesis following strabismus surgery in children. *Anaesthesia* 1997;52:496-500.
- [35] Vaughan MS, Vaughan RW, Cork RC. Postoperative hypothermia in adults: relationship of age, anesthesia, and shivering to rewarming. *Anesth Analg* 1981;60:746-51.
- [36] Slotman GJ, Jed EH, Burchard KW. Adverse effect of hypothermia in postoperative patients. *Am J Surg* 1985;149:495-501.
- [37] Crossley AWA. Peri-operative shivering. *Anaesthesia* 1992;47:193-5.
- [38] Franck SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997;277:1127-34.
- [39] Kurz A, Sessler DI, Nartz E, et al. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia *J Clin Anesth* 1995 ;7 :359-66.

- [40] Steele MT, Nelson MJ, Sessler DI, et al. Forced air speeds rewarming in accidental hypothermia. *Ann Emerg Med* 1996;27:479-84.
- [41] International Association for the study of Pain. Classification of chronic pain syndromes and definitions of pain terms (suppl). *Pain* 1986;3.
- [42] Serrie A, Cunin G, Langlade A, Payen D, Thurel C, Echter E. Evaluation et cotation de la douleur chez le douloureux aigu : problèmes méthodologiques. *Agressologie* 1987 ;28 :619-27.
- [43] L. Brasseur and F. Larne, France: status of cancer pain and palliative care. *J Pain Symptom Manage*, **8** (1993), pp. 412–415.
- [44] Serrie A. Evaluation d'une douleur chronique. In : Serrie A, Thurel C, eds. *La douleur en pratique quotidienne*. Paris, Arnette, 1994:47-62.
- [45] Dixon JS, Bird HA. Reproducibility along a 10 cm vertical visual analogue scale. *Ann Rheum Dis* 1981;40:87-9.
- [46] SFAR. Conférence de consensus. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ; 17 : 445-70.
- [47] Blettery B, Ebrahim L, Honnart D, Aube H. Les échelles de mesure de la douleur dans un service d'accueil des urgences. *Reanim Urg* 1996 ; 5 : 691-7.
- [48] Délégation à l'évaluation médicale. 1996. *Évaluation à l'AP-HP. Douleur postopératoire. Recommandations*. Paris : Direction de la prospective et de l'information médicale, 49 p.
- [49] Walsh TD, Leber B. Measurement of chronic Pain : visual analog scales and Mc Gill Pain questionnaire's Malzack compared. 1983.
- [50] Flower RJ and Vane JR, 1972, Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol), *Nature*. 240, 410-411.
- [51] Chandrasekharan NV *et. al.*, 2002, COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 13926-13931.
- [52] Décret n°94.1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique. *J Off Rép Franç* 8 déc 1994 :17383-5.
- [53] Arrêté du 3 octobre relatif aux modalités d'utilisation et de contrôle des matériels et dispositifs médicaux assurant les fonctions et actes cités aux articles D-712-43 et D-712-47 du code de la santé publique. *J Off Rép Franç* 13 octobre 1995 :14932-3.

- [54] Cailar J (du), Biboulet Ph, d'Althis F. Epidémiologie de la mortalité et de la morbidité en anesthésie. *Encycl Med Chir, Elsevier Paris, Anesthésie Réanimation* 36-400 A05 1997 :18p.
- [55] Lee A, Lum ME. Measuring anaesthetic outcomes. *Anaesth Intensive care* 1996 ;24 :685-93.
- [56] Auroy Y, Laxenaire MC, Clergue F, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A. Anesthésies selon les caractéristiques des patients, des établissements et de la procédure associée *Ann Fr Anesth Reanim* 1998 ;17 :1311-6.
- [57] ASA Relative Value Guide 2002, American Society of Anesthesiologists, page xii, code 99140.
- [58] Elliot RH, Strunin L. Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 1993;70:339-48.
- [59] Walton B. Halothane hepatitis in children. *Anaesthesia* 1986;41:575-8.
- [60] Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity: a study of dose in man. *JAMA* 1973;225:1611-6.
- [61] Flippo TS, Holder WD, Jr. Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B12 deficiency. *Arch Surg* 1993 ; 128 : 1391-5.
- [62] Nunn JF, Sharer NM, Gorchein A, et al. Megaloblastic haemopoiesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1982 ; 1 : 1379-81.
- [63] Gillman MA. Haematological changes caused by nitrous oxide. Cause for concern? *Br J Anaesth* 1987 ; 59 : 143-6.
- [64] Koblin DD, Tomerson BW, Waldman FM, et al. Effect of nitrous oxide on folate and vitamin B12 metabolism in patients. *Anesth Analg* 1990 ; 71 : 610-7.
- [65] Kallen B, Mazze RI. Neural tube defects and first trimester operations. *Teratology* 1990 ; 41 : 717-20.
- [66] Eger EI. Minimum alveolar concentration. In: Eger E,ed. *Anesthetic uptake and action*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1978:1-25
- [67] Quasha AI, Eger EI, Tinker JH. Determination and application of MAC. *Anesthesiology* 1980;53:315-34.
- [68] Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, et al. Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991;74:429-33.

- [69] Ghouri AF, White PF. Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg* 1991;72:377-81.
- [70] Sebel PS, Glass PSA, Fletcher JE, Murphy MR, Gallagher C, Quill T. Reduction of the Mac of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992;76:52-9.
- [71] Gion H, Saidman L.J. The minimum alveolar concentration of enflurane in man. *Anesthesiology* 1971;35:361-4.
- [72] Meyer H.H. Zur Theorie der Alkoholnarkose. I. Mit welcher Eigenschaft der Anaesthesia bedingt ihre narkotische Wirkung ? *Arch Exper Pathol Pharmacol* 1899;42:109-11.
- [73] Yasuda N, Lockhart SH, Eger 2nd EI, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, et al. Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-98.
- [74] Yasuda N, Lockhart SH, Eger 2nd EI, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316-24.
- [75] Taheri S, Eger 2nd EI. A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. *Anesth Analg* 1999;89:774-80.
- [76] Eger EI. Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC. *Anesth Analg* 1992;75:S3-S9.
- [77] Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur J Pharmacol* 1981;20:379-86.
- [78] Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver MB. The role of the GABA<sub>A</sub> receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 1993;73:757-76.
- [79] Hirota K, Ohtomo N, Hashimo Y, Kudo M, Ishihara H, Matsuki A. Effects of thiopental on airway caliber in dogs: direct visualization method using a superfine fiberoptic bronchoscope. *Br J Anaesth* 1998;81:203-7.
- [ 80] Dailland P, Cockshott ID, Lirsin JD, Jacquinet P. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology* 1989;71:827-34.
- [81] Song D, Whitten CW, White PF, Yu SY, Zarate E. Antiemetic activity of propofol after sevoflurane and desflurane anesthesia for outpatient laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1998;89:838-43.
- [82] Hammas B, Hvarfner A, Thorn SE, Wattwil M. Propofol sedation and gastric emptying in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:102-5.

- [83] Shin YK, Kim YD, Collea JV. The effect of propofol on isolated human pregnant uterine muscle. *Anesthesiology* 1998;89:105-9.
- [84] Adnet P. Utilisation du diprivan dans les myopathies et l'hyperthermie maligne. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994 ;13:490-3.
- [85] Dalens B. « hypnotique intraveineux ». In : Adnet P. *Traité d'anesthésie générale à mises à jour périodique*. Rueil-Malmaison : Arnette,2001,p.9-10. ISBN 2-7184-1000-0.
- [86] Arndt GA, Reiss WG, Bathke KA, Springman SR, Kenny GN. Computer assisted continuous infusion for the delivery of target controlled infusions of propofol during outpatient surgery. *Pharmacotherapy* 1995;15:512-6.
- [87] Steisand JB, Jaarma RL, Gay MA, et al. Oral transmucosal etomidate in volunteers. *Anesthesiology* 1998;88:89-95.
- [88] Orser BA, Pennefather PS, Macdonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997;86:903-17.
- [89] Kaye AD, Banister RE, Anwar M, Feng CJ, Kadowitz PJ, Nossaman BD. Pulmonary vasodilatation by ketamine is mediated in part by L-type calcium channels. *Anesth Analg* 1998;87:956-62.
- [90] Kunst G, Martin E, Graf BM, Hagl S, Vahl CF. Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium. *Anesthesiology* 1999;90:1363-71.
- [91] Kee WD, Khaw KS, Ma ML, Mainland PA, Gin T. Postoperative analgesic requirement after cesa rean section : a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesth Analg* 1997;85:1294-8.
- [92] Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Francks NP. Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology* 1998;88:708-17.
- [93] Sage DJ, Close RA, Boas RA. Reversal of midazolam sedation with anexate. *Br J Anaesth* 1987;59:459-64.
- [94] Ghoneim MM, Block RI, Sum Ping ST, El-Zahaby HM, Hinrichs JV. The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology* 1993;79:1183-92.
- [95] Flögel C, Ward DS, Wada DR, Ritter JW. The effects of large-dose of flumazenil on midazolam induced ventilator depression. *Anesth Analg* 1993;77:1207-14.

- [96] Gross JB, Weller RS, Conard P. Flumazenil antagonism of midazolam-induced ventilator depression. *Anesthesiology* 1991;75:179-85.
- [97] Blouin RT, Conard P, Perreault S, Gross J. The effects of flumazenil on midazolam-induced depression of the ventilator response to hypoxia during isohypercarbia. *Anesthesiology* 1993;78:635-41.
- [98] Hug CC Jr. Lipid solubility, pharmacokinetics, and the EEG : are you better off today than you were four year ago? *Anesthesiology* 1985;62:221-6.
- [99] Bailey PL, Streisand JB, Fast KA, et al. Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg* 1990;70:8-15.
- [100] Weil JV, McCullough RE, Kline JS, et al. Diminished ventilator response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N Engl J Med* 1975;292:1103-6.
- [101] Benthuysen JL, Smith NT, Sanford TJ, Head N, Dec-Silver H. Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1986;64:440-6.
- [102] De Lange S, Boscoe MJ, Stanley TH, Pace N. Comparison of sufentanil O<sub>2</sub> and fentanyl O<sub>2</sub> for coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1982;56:112-8.
- [103] Chang J, Fish KJ. Acute respiratory arrest and rigidity after anesthesia with sufentanil: a case report. *Anesthesiology* 1985;63:710-1.
- [104] Golberg M, Ishak S, Garcia C, McKenna J. Postoperative rigidity following sufentanil administration. *Anesthesiology* 1985;63:199-201.
- [105] Streisand JB, Vailey PL, Lemaire L, et al. Fentanyl-induced rigidity and unconsciousness in human volunteers. *Anesthesiology* 1993;78:629-34.
- [106] F. Guirimand, Récepteurs morphiniques et mécanismes d'action de la morphine, M. Gosgnach, M. Chauvin, B. Riou, Editors , *Pharmacologie en anesthésie-réanimation*, Arnette, Paris (1998), pp. 421–431.
- [107] M. Chauvin, Pharmacologie des morphiniques et antagonistes de la morphine, L. Brasseur, M. Chauvin, G. Guilbaud, Editors , *Douleurs*, Maloine, Paris (1997), pp. 135–150.
- [108] Servin F. Remifentanyl : when and how use it ? *Eur J Anaesthesiol* 1997;15,Suppl:41-4.
- [109] Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : 990-3.

- [110] Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE, Michalowski P, Connors PM, Muir KT, Dienstag JL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84: 812-20.
- [111] Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse DS, Connors PM, Martel D, Rosow CE, Muir KT, Rubin N, Glass PS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 533-41.
- [112] Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug-CC J, Muir KT: Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903.
- [113] Glass PS, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg* 1999; 89: S7-14.
- [ 114] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, Billard V, Hoke JF, Moore KH, Hermann DJ, Muir KT, Mandema JW, Shafer SL: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
- [115] Drover DR, Lemmens HJ: Population pharmacodynamics and pharmacokinetics of remifentanyl as a supplement to nitrous oxide anesthesia for elective abdominal surgery. *Anesthesiology* 1998; 89: 869-77.
- [116] Chanavaz C, Tirel O, Wodey E, Senhadji L, Ecoffey C: Hemodynamic effects of remifentanyl in children with and without atropine. *Anesthesiology* 2003; 99: A1373.
- [117] Hugues R, Chapple DJ. The pharmacology of atracurium : new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 1981;53:31-44.
- [118] Tempia A, Olivei MC, Calza E, Lambert H, Scotti L, Orlando E, Livigny S, Guglielmotti E. The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth Analg.* 2003 Apr;96(4):1056-61.
- [119] Chauvin M. Sufentanyl. Editions techniques – Encycl Med Chir (Paris France), Anesthésie Réanimation, 3<sup>e</sup> Fr, 36-371-A-10, 1993, 7p.
- [120] Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS, Hug CC, Jr., Muir KT. Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993;79:893-903.
- [121] Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, Shaw DL, Peng AW, Jamerson BD. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995;81:619-23.

- [122] Stadler M, Bardiau F, Seidel L, et al. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003;98:46-52.
- [123] Junger A, Hartmann B, Benson M, et al. The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 1203-9.
- [124] Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993;79:107-13.
- [125] Loughlin KA, Weingarten CM, Nagelhout J, Stevenson JG. A pharmacoeconomic analysis of neuromuscular blocking agents in the operating room. *Pharmacotherapy* 1996;16:942-50.
- [126] Kapur PA. Pharmacy acquisition costs: responsible choices versus overutilization of costly pharmaceuticals. *Anesth Analg* 1994;78:617-8.
- [127] Johnstone RE, Martinec CL. Cost of anesthesia. *Anesth Analg* 1993;76:840-8.
- [128] Rowe WL, Kasnowski Z. Anesthetic costs in day surgery. *J One-Day Surg* 1995;4:7-8.
- [129] Bailey CR, Ruggier R. Anaesthesia: cheap at twice the price? *Anaesthesia* 1993;48:906-9.
- [130] Cheney FW. The changing pattern of anesthesia-related adverse events. *ASA Newsletter* 1996;60:10-3.
- [131] Abenstein JP, Warner MA. Anesthesia providers, patient outcomes and costs. *Anesth Analg* 1996;82:1273-83.
- [132] Watcha MF, White PF. Economics of anesthetic practice. *Anesthesiology* 1997;86 :1170-96.
- [133] Freund PR, Bowdle TA, Posner KL, Kharasch ED, Burkhart VD. Cost effective reduction of neuromuscular blocking drug expenditures. *Anesthesiology* 1997;87,1044-9.
- [134] Lubarsky DA, Sanderson IC, Gilbert WC, et al. Using an anesthesia information management system as a cost containment tool. *Anesthesiology* 1997;86:1161-9.
- [135] Dexter F, Tinker JH. Analysis of strategies to decrease postanesthesia care unit costs. *Anesthesiology* 1995;82:94-101.
- [136] Crozier TA, Kettler D. Cost effectiveness of general anaesthesia: Inhalation vs i.v. *Br J Anaesth* 1999;83:547-9.
- [137] Viviani X, Garnier F. *Annales française d'anesthésie et de réanimation* 23 (2004) 383-388.

- [138] Balakrishnan G, Raudzens P, Samra SK, Song K, Boening JA, Bosek V, et al. A comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing surgery for intracranial mass lesions. *Anesth Analg* 2000;91:163-9.
- [139] Guy J, Hindman BJ KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, et al. Comparison of remifentanyl and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997;86:514-24.
- [140] Gesztesi Z, Mootz BL, White PF. The use of a remifentanyl infusion for hemodynamic control during intracranial surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1282-7.
- [141] Coles JP, Leary TS, Monteiro JN, Brazier P, Summors A, Doyle P, et al. Propofol anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of remifentanyl, alfentanil, and fentanyl. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000;12:15-20.
- [142] Sneyd JR, Whaley A, Dimpel HL, Andrews CJ. An open, randomized comparison of alfentanil, remifentanyl and alfentanil followed by remifentanyl in anaesthesia for craniotomy. *Br J Anaesth* 1998;81:361-4.
- [143] Gelb A, Salevsky F, Chung P, Archer D, Ringaert K, Manninen P. The Canadian craniotomy remifentanyl trial-a strategy to prevent immediate postoperative pain [abstract]. *Anesth Analg* 2001;92:S176.
- [144] Gerlach K, Uhlig T, Huppe M, Nowak G, Schmitz A, Saager L, et al. Remifentanyl-propofol vs sufentanil-propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:813-20.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 8 juin 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

présenté par : Viet-Cuong NGUYEN

Sujet :« ETUDE COMPARATIVE DU SUFENTANIL VERSUS  
REMIFENTANIL EN ANESTHESIE GENERALE AU  
CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHÂTEAU EN  
TERMES DE COÛT ET D'EFFICACITE »Jury :

Président :

M. Stéphane GIBAUD, Pharmacien, Praticien Hospitalier

Directeur :

M. David ATTIVI, Pharmacien, Praticien Hospitalier

Juges :

Mme. Corinne MEREGNANI, Anesthésiste-réanimateur,  
Praticien Hospitalier

Mme. Colette ZINUTTI, Maître de Conférences

Vu,

Nancy, le 07 mai 2012

Le Président du Jury



Le Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 10 MAI 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,


**Francine PAULUS**



Vu,

Nancy, le 15 mai 2012

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,



**Jean-Pierre FINANCE**

N° d'enregistrement :



N° d'identification :

**TITRE**

**ETUDE COMPARATIVE DU SUFENTANIL VERSUS REMIFENTANIL EN ANESTHESIE  
GENERALE AU CENTRE HOSPITALIER DE NEUFCHATEAU EN TERMES DE COÛT ET  
D'EFFICACITE**

Thèse soutenue le 08 juin 2012

Par NGUYEN Viet-Cuong

**RESUME :**

L'arrivée de nouveaux morphinomimétiques tel que le rémifentanil (ULTIVA) de courte durée d'action, avec un effet " on-off "a permis un meilleur contrôle du réveil après intervention chirurgicale. Compte tenu de son prix d'achat élevé, nous avons réalisé une étude comparative des dépenses médico-pharmaceutiques entre le rémifentanil et le sufentanil (SUFENTA) sur un échantillon de 60 patients.

La première partie de notre étude présente quelques généralités concernant l'anesthésie générale ainsi que les différents produits utilisés. La seconde partie du sujet expose la partie pratique de notre travail par une étude comparative rétrospective des dépenses médico-pharmaceutiques du rémifentanil et sufentanil en anesthésie générale au Centre Hospitalier de Neufchâteau.

A travers notre étude, nous avons pu constater qu'il est difficile de faire un choix entre ces deux morphiniques car ils présentent une stabilité hémodynamique comparable en salle d'opération et peu de différences significatives en salle de surveillance post-interventionnelle. Il découle d'une part, de cette étude que le rémifentanil assure une prédictibilité du réveil incontestable et d'autre part que le sufentanil, reste la molécule la plus utilisée et la moins coûteuse.

**MOTS CLES :**

- sufentanil
- rémifentanil
- anesthésie
- coût
- efficacité

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur ATTIVI David	Centre Hospitalier de Neufchâteau	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle