

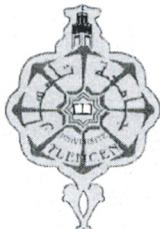
Thèse: 615-26/01

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



Thèse Pour l'obtention du diplôme

de Docteur en Pharmacie

Intitulée :

**Etude comparative entre le propofol et le thiopental chez 46 malades
cholécystéctomisés sous anesthésie générale dans le service de chirurgie B**

Présentée et soutenue le 30 juin 2012 par :

BACHIR Hafsa

CHIKH Farah

Président

Dr. C. ABIAYAD

Professeur à l'université de TLEMCEEN.

Membres de jury

Dr. M. BENSNANE

Maitre-assistante en anesthésie – réanimation.

Dr. N. CHAABNI

Maitre-assistante en épidémiologie.

Dr. B. BENABADEJI

Chef de service de microbiologie.

Dr. KERMAD

Assistante en anesthésie – réanimation.

Encadreur:

Dr. S. LOUDJEDI

Maitre assistant en chirurgie générale.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

- ◆ *Toute notre parfaite gratitude et nos remerciements à Allah le plus puissant qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour élaborer ce travail.*
- ◆ *C'est avec une profonde reconnaissance et considération particulière que nous remercions notre encadreur **Dr. LOUDJEDI** ainsi que le **Dr. BENSNANE** pour leurs soutiens, leurs conseils judicieux et leurs grandes bienveillances durant l'élaboration de ce projet, de même que notre chef de département le **Dr. ABI-AYAD**.*
- ◆ *on saisit également cette opportunité pour remercier tous les professeurs et les résidents du service de l'épidémiologie qui nous ont beaucoup aidé pour élaborer ce travail.*
- ◆ *Aussi nous exprimons notre reconnaissance à tous les membres du jury d'avoir accepté de lire ce manuscrit et d'avoir apporté les critiques nécessaires à la mise en forme de cet ouvrage.*
- ◆ *Enfin, à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin pour la réalisation de ce projet de fin d'étude.*

DÉDICACE

"اللهم اني أسالك خير النجاح و خير العمل و أسالك الدرجات العلى من العلم سبحانه
فانك نعم المعين ونعم النصير"

Je dédie ce travail à :

◆ *Mes très chers parents :*

Pour tous les sacrifices que vous avez consentis à mon égard afin que je puisse mener à bien ces études. Je ne pourrais jamais vous rendre ce que vous avez fait pour moi. Puisse Allah le Tout Puissant vous prêter longue vie pour goûter aux fruits de ce travail.

◆ *Mon frère Abdelkader.*

◆ *Ma grande sœur Nacéra la belle étoile qui veille sur moi
Mes sœurs Zakia, Aicha et Wahiba.*

◆ *Mon binôme Farah.*

◆ *Toute la famille Bachir et la famille Abdessalem.*

◆ *toutes mes chères cousines surtout Karima, Nawel, Amina,
Fethia, Soumia, Rokia.*

◆ *Toute la Promotion 2012, mes chères amis(e) : Nesrine, Nouha,
Hanane, Chafika, Saïda, Fatoumi Asma, Sarah, Sofiane, Omar,
Nasro, Reda.*

◆ *Tous les enseignants qui m'ont dirigé vers la porte de la réussite.*

BACHIR Hafsa

DÉDICACE

« و ما توفيقى إلا بالله عليه توكلت و إليه أنيب »

Je dédie ce travail à :

- ◆ *Mes chers parents, qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes études jusqu'à atteindre ce stade de formation.*
- ◆ *Mes sœurs Amel, Nadjet et Hanene*
- ◆ *Toute ma famille Chikh.*
- ◆ *Mon binôme Hafsa.*
- ◆ *Mes amies : Asma, Anissa, Khadidja, Rabea et mes proches.*
- ◆ *Toute la Promotion 2012.*
- ◆ *Tous les enseignants qui m'ont dirigé vers la porte de la réussite.*

CHIKH FARAH

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	5
1. Historique	7
2. Rappel sur l'anesthésie	9
2.1. Définition de l'anesthésie	9
2.2. Principe de l'anesthésie	9
2.3. Déroulement de l'anesthésie	9
2.4. Accidents de l'anesthésie	10
2.5. Choix de l'anesthésie	10
3. La prise en charge d'un patient en anesthésie	11
3.1. La consultation pré-anesthésique	11
3.2. Classification du risque anesthésique	12
3.3. Prémédication	12
3.3.1. Sédatifs psychiques	13
3.3.2. Parasympatholytiques	13
3.3.3. Autres médicaments	13
4. Médicaments utilisés en anesthésie générale	14
4.1. Anesthésiques généraux administrés par voie IV	14
4.1.1. Le thiopental	14
4.1.1.1. Les propriétés physico-chimiques	15
4.1.1.2. La pharmacodynamie	15
4.1.1.3. La pharmacocinétique	16
4.1.1.3.1. La distribution	16
4.1.1.3.2. Fixation aux protéines plasmatiques	16
4.1.1.3.3. Elimination	16
4.1.2. Propofol	17
4.1.2.1. Les propriétés physico-chimiques	17
4.1.2.2. La pharmacodynamie	18
4.1.2.3. Pharmacocinétique	19
4.1.2.3.1. La distribution	19
4.1.2.3.2. Liaison protéique	19
4.1.2.3.3. Métabolisme et élimination	19

4.1.3. Etomidate	19
4.1.4. Kétamine	20
4.1.5. Midazolam	20
4.1.6. Indications et posologies	20
4.1.7. Propriétés et effets indésirables.....	20
4.2. Anesthésiques généraux administrés par voie inhalée.....	20
4.2.1. Classification	20
4.2.1.1. Agents Non halogénés	21
4.2.1.2. Les halogénés.....	21
4.3. Les Morphiniques	23
4.3.1. Classification	23
4.3.2. Mode d'action	23
4.3.3. Profil pharmacologique et pharmacocinétique des morphiniques utilisés en anesthésie	23
4.3.4. Indications et posologies	23
4.3.5. Effets indésirables et précautions d'emploi	24
4.4. Les Curares	24
4.4.1. Classification	24
4.4.2. Mode d'action des curares	24
4.4.3. Profil pharmacologique et pharmacocinétique des curares	25
4.4.4. Protocoles d'administration des curares lors de l'anesthésie	25
4.4.5. Indications	25
4.4.6. Effets indésirables et précautions d'emploi	26
5. Interactions et synergies avec les autres médicaments utilisés en anesthésie générale.....	26
5.1. Anesthésiques intraveineux	26
5.2. Peroxyde d'azote	26
5.3. Morphiniques	26
5.4. Curares.....	27
6. Anesthésie et interactions médicamenteuses	27
7. Médicaments antagonistes des principes actifs utilisés en AG	27
8. Le monitoring per opératoire	28
8.1. Monitoring cardio-vasculaire	28
8.1.1. Rythme cardiaque	28

8.1.2. Pression artérielle	28
8.2. Monitoring respiratoire	29
8.2.1. Paramètres d'oxygénation	29
8.2.2. Paramètres de ventilation	29
9. Cholécystite et cholécystectomie	30
9.1. Définition de la vésicule biliaire	30
9.2. Cholécystite	30
9.3. Cholécystectomie	30
10. Définitions et physiopathologie des NVPO	31
10.1. Nausées	31
10.2. Vomissements	31
10.3. Nausées et vomissements postopératoire	31
10.4. Physiopathologie des NVPO	31
10.5. Les conséquences des NVPO	32
MATERIELS ET METHODES	33
1. Objectif	34
2. La population	34
2.1. Les critères d'inclusion	34
2.2. Les critères de non inclusion	34
3. Patients et méthodes	34
4. Critères de jugement	35
4.1. Critère de jugement principal	35
4.2. Critères de jugement secondaires	35
5. Recueils des données	36
6. Analyse statistique	36
RESULTATS	37
1. Les caractéristiques des patients	38
2. Les données cliniques	40
2.1. Le critère de jugement principal	40
2.2. Les critères de jugements secondaires	42
2.2.1. Les paramètres hémodynamiques en période peropératoire	42
2.2.1.1. Les variations de la pression artérielles systolique et	
diastolique	43

2.2.1.2. Les variations de la fréquence cardiaque	43
2.2.2. Les quantités consommées du fentanyl et de vecuronium	46
2.2.3. Les vomissements postopératoires	46
DISCUSSION	48
1. Caractéristiques de l'échantillon	49
2. Délai de réveil	49
3. Variation hémodynamique	50
3.1. Tension artérielle	50
3.2. Fréquence cardiaque	51
4. Consommation de fentanyl et de vecuronium	51
5. NVPO	52
CONCLUSION	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56
ANNEXES	61

LISTE DES ABREVIATIONS

AG	: Anesthésie générale.
Amp	: Ampoule.
ASA	: American society of anesthesiologists.
ATCD	: Antécédent.
ECG	: Electrocardiogramme.
Ext	: Extubation.
Fl	: Flacon.
FC	: Fréquence cardiaque.
Fin-séd	: Fin de sédation.
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique.
HTA	: Hypertension artérielle.
IM	: Intramusculaire.
Inj	: Injection.
IV	: Intraveineuse.
Inc	: Incision.
Ind	: Induction.
Min	: Minute
mmHg	: Millimètre de mercure.
NVPO	: Nausées et vomissements postopératoires.
PA	: Pression artérielle.
PIC	: Pression intracrânienne.
PM	: Poids moléculaire.
PPSI	: Potentiels post synaptiques inhibiteurs.
Pré-op	: Préopératoire.
RVS	: Résistance vasculaire systémiques.
SNA	: Système nerveux autonome.
SNC	: Système nerveux centrale.
SpO2	: Saturation pulsée en oxygène.
TAD	: Tension artérielle diastolique.
TAS	: Pression artérielle systolique.
T ^{1/2} vie	: Temps de demi de vie.

V : volume.
Vds : Volume de distribution sanguine.
VFC : variation de la fréquence cardiaque.
VPA : variation de pression artérielle.

LISTE DES FIGURES

Les figures de l'introduction

Figure 1 : composantes d'une anesthésie générale.

Figure 2 : la structure chimique du thiopental.

Figure 3: la structure chimique du propofol.

Figure 4 : l'hyperpolarisation provoquée par stimulation du GABA.

Figure 5 : schéma du mode d'action des curares.

Figure 6 : localisation de la vésicule biliaire.

Les figures des résultats

Figure 1 : répartition des sexes dans les deux groupes.

Figure 2 : répartition des patients selon l'âge dans les deux groupes.

Figure 3 : répartition des patients selon le type d'ASA dans les deux groupes.

Figure 4: répartition de la durée de réveil dans les deux groupes.

Figure 5: comparaison des pressions artérielles systoliques et diastoliques entre des deux groupes en peropératoire.

Figure 6: comparaison de la fréquence cardiaque entre les deux groupes.

Figure 7: la proportion des patients qui ont présenté des vomissements post-opératoire dans les deux groupes.

LISTE DES TABLEAUX

Les tableaux de l'introduction

Tableau 1 : Classification du de l'état de santé du patient (les scores ASA).

Tableau 2: Protocole d'administration des anesthésiques généraux administrés par voies intraveineuse.

Tableau 3 : Propriétés et effets indésirables des anesthésiques administrés par voie Intraveineuse.

Tableau 4 : Propriétés des morphiniques spécifiques de l'anesthésie.

Tableau 5 : Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des curares.

Tableau 6 : Protocoles d'administration des curares lors de l'anesthésie.

Tableau 7 : Anesthésie et arrêt des médicaments interférents (conduite à tenir).

Les tableaux des résultats

Tableau 1: caractéristiques démographiques des patients.

Tableau 2: les données per opératoire.

Tableau 3: répartition de la durée de réveil dans les deux groupes.

Tableau 4: les incidents hémodynamiques per-opératoires.

Tableau 5: Tableau d'ANOVA pour la comparaison entre les différences de moyennes de PA et FC entre chaque deux phase successive au cours de l'anesthésie dans les deux groupes.

Tableau 6: tableau d'ANOVA pour la comparaison des moyennes de PA et FC au cours de l'anesthésie dans les deux groupes.

Tableau 7: les doses utilisées du fentanyl et de vecuronium dans les deux groupes.

Tableau 8: les vomissements en période postopératoire.

INTRODUCTION

La pratique de l'anesthésie en chirurgie générale consiste à s'adapter au mieux aux patients en utilisant des thérapeutiques parfaitement adaptées à leur physiologie. La prise en charge anesthésique s'est optimisée grâce aux nombreux progrès techniques et à l'émergence de nouveaux agents anesthésiques dont la maniabilité et la tolérance sont notablement augmentées par rapport aux molécules plus anciennes [1].

Le choix de l'agent anesthésique influence la vitesse et la qualité du réveil ainsi que les variations hémodynamiques et complication postopératoires après une anesthésie générale. Cependant, il existe un large fossé entre la théorie et la pratique clinique du fait de nombreux facteurs venant interférer tels que la profondeur d'anesthésie, la durée d'administration, les caractéristiques des patients, les agents associés ou la façon de manipuler les produits [2].

Le réveil le plus précoce, La tolérance hémodynamique et respiratoire constituent trois éléments importants susceptibles de guider le choix de l'anesthésique. Le thiopental ainsi que le propofol sont les deux anesthésiques qui possèdent le délai d'action le plus court. Les réveils sont également particulièrement rapides par ces deux produits. Au réveil, le thiopental présente peu d'effet indésirable. De tous, le propofol se distingue par une très faible fréquence des effets secondaires, en particulier en ce qui concerne les vomissements associé à un réveil très souvent meilleur [3].

*Après de l'argente, hi ;
faute d'orthographe
Mandelstam*

1. Historique

Le terme anesthésie vient du grec *anesthésia* qui signifie la perte de la faculté de sentir [4].

L'anesthésie est une discipline médicale d'apparition récente, mais dans les civilisations les plus anciennes, des hommes de toutes conditions ont cherché, à soulager la douleur tant morale que physique et particulièrement la douleur insoutenable liée aux interventions chirurgicales.

En effet avant l'anesthésie, le médecin n'avait pas d'autre ressource que d'opérer à vif. La douleur et le stress étaient souvent fatals au malade, et le chirurgien devait opérer le plus rapidement possible. C'est de cette époque que le chirurgien tient sa réputation de dextérité et de rapidité, car ces deux qualités étaient indispensables à la bonne réussite d'une opération : un bon chirurgien devait travailler vite et bien s'il voulait garder son malade en vie [5].

Pour soulager la douleur, de tous temps et partout, les herbes, les plantes et leurs extraits ont été utilisées sous différentes formes par les civilisations qui se sont succédé : cannabis, Chanvre indien, cocaïne, jusquiame mais aussi et surtout le pavot, l'opium et la mythique Mandragore [6]

Il faut savoir que L'anesthésie se développa en deux temps :

- Le premier, celui de la découverte et de l'utilisation des anesthésiques par inhalation.
- Le deuxième, celui des anesthésiques par voie injectable.

a. Anesthésie par voie inhalée

Hippocrate en 400 avant Jésus Christ connaissait déjà les propriétés de l'opium. Cependant l'utilisation de ce remède était peu répandue, en raison de sa préparation difficile. Ainsi, on trouve dans un manuscrit daté de 1050 la description de l'effet bénéfique du froid sur la douleur de l'érysipèle.

Au XII^e siècle, la douleur chirurgicale est combattue par l'introduction dans la bouche du patient ou l'inhalation des éponges soporifiques de Salerne imbibées d'opium, de musc, de lierre et de mandragore [6].

En 1772, Priestley découvre le protoxyde d'azote.

En 1806, Sertüner extrait la morphine de l'opium.

En 1831, trois chimistes, le Français Soubeiran, l'Américain Guthrie et l'Allemand Von Liebig découvrent le Chloroforme. Un autre anesthésique analgésique fut découvert au XIX^{ème} siècle, le trichloréthylène (décrit en 1864 par Fisher, utilisé en analgésie dès 1915, comme anesthésie en 1934). Aujourd'hui il reste très employé dans les pays en voie de développement (facile à fabriquer, peu onéreux).

En 1884, on découvre les effets anesthésiques locaux de la cocaïne (isolée par Niemann, c'est un alcaloïde extrait des feuilles d'un arbuste originaire d'Amérique du sud, *Erythroxylon coca*, a des effets psychostimulants s'accompagne d'une perte de la sensibilité bucco-linguale).

À partir de 1930, plusieurs molécules sont testées à leur tour et encore utilisées ou abandonnées aujourd'hui [7].

b. Anesthésie par voie injectable

Le développement des barbituriques à courte durée d'action, en particulier le thiopental en 1934 par Lundy, marque le début de l'anesthésie par voie injectable :

- en 1941, Le thiopental est utilisé massivement lors des événements de Pearl Harbor .
- Les benzodiazépines (type diazépame ou « Valium ») sont introduits en 1965.
- En 1967 la découverte de La kétamine, anesthésique intraveineux et intramusculaire par virtue.
- En 1973, la découverte d'etomidate par Doenicke.
- En 1977, Glenn et Rolly ont introduit le propofol [8].

c. Les curares

Le Docteur Bennet utilise un curare pour réduire la contraction des muscles responsables de complications mécaniques (fractures et luxations) lors de thérapies à l'électrochoc.

Aussi il a l'idée de s'en servir en anesthésie générale. Le 23 Janvier 1942, il réalise la première appendicectomie en provoquant le relâchement de la musculature abdominale, une sorte de curare. Il renouvelle cette utilisation vingt-quatre fois avant de l'annoncer. L'introduction des relaxants musculaire a réduit la quantité d'anesthésiques nécessaires et amélioré les conditions opératoires [9].

2. Rappel sur l'anesthésie générale

2.1. Définition de l'anesthésie

Suspension de l'ensemble des sensibilités de l'organisme. L'anesthésie générale est très largement utilisée lors des interventions chirurgicales ; on y recourt également pour certains examens longs ou douloureux, afin d'améliorer le confort du patient ou d'assurer une qualité technique suffisante [10].

2.2. Principe de l'anesthésie

L'anesthésie générale associe trois types d'actions :

La narcose : (Ou perte de conscience, ou sommeil profond), qui est due à l'administration d'un agent anesthésique, soit par inhalation (autrefois l'éther, aujourd'hui de protoxyde d'azote ou d'agent halogénés), soit par voie intraveineuse (barbituriques, kétamine, éthomidate et, plus récemment, diprivan).

L'analgésie : (Disparition de la douleur) qui est obtenue grâce aux substances morphinomimétiques telles que la phénothidine ou le fentanyl.

La curarisation : (Emploi d'une substance paralysante), qui permet le relâchement musculaire nécessaire au bon déroulement de l'intervention [10].

Figure 1 (voir annexe 1).

2.3. Déroulement de l'anesthésie

Les trois phases de l'AG sont les suivantes:

2.3.1. Induction

La première phase, appelée « induction », a pour but d'obtenir un sommeil suffisant pour réaliser l'intervention. Elle est obtenue par l'administration par voie intraveineuse ou par voie inhalée des agents hypnotiques, Au cours de l'induction anesthésique. A lieu aussi si besoin l'intubation intra trachéale du patient. Facilitée par l'administration de curares.

2.3.2. Entretien

C'est au cours de cette phase qu'est réalisée l'intervention chirurgicale. L'anesthésie du patient est alors obtenue en assurant des apports modulés entre agents; hypnotique, analgésique et curarisant.

2.3.3. Réveil

Le patient est conduit dans une salle spécialisée dite « salle de réveil », Au cours de la phase de réveil du patient, l'agent hypnotique, dont l'administration a été interrompue, s'élimine progressivement. La poursuite de l'analgésie est obtenue par le remplacement des morphiniques puissants par les analgésiques périphériques ou dérivés morphiniques [11].

2.4. Accidents de l'anesthésie

Ils restent rares, surtout depuis le développement des techniques de monitoring Cardio-vasculaire et respiratoire. Les complications sont, par ordre de fréquence de survenue:

- les complications de l'intubation et de la ventilation; elles sont la cause la plus fréquente des décès;
- l'instabilité circulatoire et le surdosage médicamenteux, responsables d'un arrêt cardiaque.
- l'inhalation du contenu gastrique survenant en situation d'urgence et en obstétrique, le risque d'inhalation est prévenu par une séquence d'injections des agents anesthésiques adaptés et par des manœuvres d'intubation appropriées;
- les accidents allergiques dont sont responsables les solutés de remplissage (gélamines, dextrans) et les curares:
- l'hyperthermie maligne : les gaz halogénés sont des facteurs déclenchant [12].

2.5. Choix de l'anesthésie

Quelque soit la technique, une anesthésie même locale n'est jamais dépourvue de dangers et demande à être pratiquée par un spécialiste confirmé. Le risque peut être minimisé par un choix judicieux de l'anesthésique. Ce choix sera fait par l'anesthésiste qui tiendra compte de l'état de santé du patient, du type d'intervention pratiquée, de la région de l'organisme où elle s'effectue, de sa durée, de sa gravité, des réflexes et des réactions qu'elle peut engendrer. Il

tiendra compte de l'âge, de l'état psychique, des maladies (diabète, HTA) ainsi que des appareils dont le fonctionnement risque d'être le plus perturbé par l'intervention respiratoire et circulatoire [13].

3. Prise en charge d'un patient en anesthésie

3.1. La consultation pré-anesthésique

La consultation d'anesthésie ou pré anesthésique effectuée par un médecin anesthésiste-réanimateur, elle a pour but d'évaluer le risque anesthésique et opératoire, en fonction des facteurs qui sont susceptibles d'interférer avec le déroulement de l'anesthésie (antécédents médico-chirurgico-gynécologiques), des traitements suivis.

Cette consultation permet d'informer et de rassurer le patient et définir la technique d'anesthésie qui sera utilisée.

Elle représente le moment le plus important pour connaître le patient.

-Elle est obligatoire et doit être réalisée, dans la mesure du possible, à distance de l'acte opératoire.

-Elle, s'appuie sur un examen clinique rigoureux et interrogatoire précis permettant de noter les antécédents, particulièrement les antécédents allergiques.

-Elle précise les traitements en cours.

-Au terme de l'examen clinique, le médecin anesthésiste complète les investigations nécessaires en fonction du terrain ou du type de chirurgie :

- Electrocardiogramme ;
- Bilan sanguin ;
- Bilan radiologique ;
- Exploration fonctionnelles respiratoires ;
- Echographie, etc.

La consultation programme les périodes per-opératoires, en l'occurrence :

- Le traitement préalable d'un terrain allergique ;
- L'arrêt ou la modification de traitement médicamenteux, tel un traitement anticoagulant ;
- Le risque d'intubation difficile ;

-Les techniques spécifiques d'anesthésie.

La consultation d'anesthésie doit informer le patient :

- Sur la technique anesthésique envisagée ;
- Sur le déroulement de la période péri-opératoire ;
- Répondre aux questions posées ;
- Evoquer la nécessité d'une vacuité gastrique préopératoire ;

Au terme de la consultation, l'ensemble des informations recueillis est obligatoirement consigné sur la feuille d'anesthésie,. Il s'agit d'un document médico-légal [14].

3.2. Classification du risque anesthésique

L'échelle la plus largement reconnue pour l'évaluation du risque anesthésique est la classification ASA (*American Society of Anesthesiologists*). Il faut bien préciser que cette évaluation est faite sur l'état «physique» du patient au moment de l'évaluation, et ne prend nullement en considération la gravité de l'intervention prévue. Un tel score permet aux équipes en charge de proposer un traitement chirurgical adapté à la situation, voire de surseoir à toute opération, si le risque est trop élevé. De manière optimale, une échelle de score devrait tendre vers la recherche de la stratification du risque pour l'âge et la chirurgie, considérant que l'âge en soi n'est pas une contre-indication à un traitement chirurgical, mais que d'autres facteurs tels le type de chirurgie, l'urgence, le très grand âge, le risque ASA, les comorbidités sont à prendre très au sérieux [15].tableau 1(voir annexe 2)

3.3. Prémédication

La prémédication vise à réduire l'anxiété du patient en limitant ainsi la décharge réactionnelle de catécholamines, et prévenir les effets néfastes de l'anesthésie.

Les médicaments sont administrés soit la veille de l'intervention, soit juste avant l'induction (Induction en salle opératoire). Leur prescription est réalisée par le médecin [12].

Les principaux médicaments utilisés en prémédication sont les suivants :

3.3.1. Sédatifs psychiques

Ils possèdent également une action de protection neurovégétative (diminution des réactions cardiovasculaires).

Tranquillisants:

- benzodiazépines:

- flunitrazépam (NARCZOPZEP);

- diazépam (VALIUM);

- dérivés pipérazinés; hydroxyzine(ATARAX), produit antihistaminolibérateur.

Neuroleptique:

- droperidol (DROLEPTAN) ;

- chlorpromazine (LARGACTIL).

3.3.2. Parasympatholytiques

Ils bloquent le tonus vagal et préviennent : ainsi certains effets néfastes de l'anesthésie ; l'atropine est le principal représentant, elle réduit les sécrétions salivaires et bronchique, ainsi que le risque de bradycardie.

3.3.3. Autres médicaments

L'administration d'une héparine de bas poids moléculaire ,24h ou 12 h avant l'intervention (notamment en chirurgie cancérologique et orthopédique) et poursuivie jusqu'à déambulation, est réalisée en prophylaxie des thromboses veineuses postopératoires.

L'administration d'antibiotiques en prophylaxie a l'induction de l'anesthésie et sur une courte période (24h) [12].

4. Médicaments utilisés en anesthésie générale

4.1. Anesthésiques généraux administrés par voie IV

Classification

Ils peuvent être classés en deux groupes selon leur durée d'action.

Agents d'action rapide et courte

- Thiopental (NESDONAL)
- Propofol (DIPRIVAN)
- Etomidate (HYPNOMIDATE)
- Kétamine (KETAMINE)

Agents d'action plus lente et plus prolongée

- Benzodiazépines:
 - flunitrazépam (NARCOZEP)
 - midazolam (HYPNOVEL)

4.1.1. Le thiopental

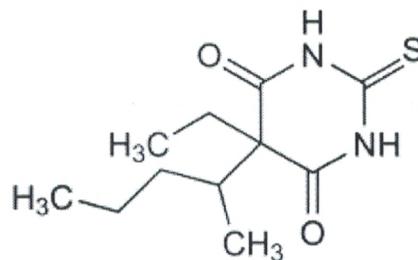


Figure 2 : la structure chimique du thiopental.

Le thiopental est l'agent barbiturique de référence pour l'induction en anesthésie en raison de son délai et de sa durée d'actions très courtes. Il s'agit d'un homologue soufré du pentobarbital, synthétisé dans les années 1930, et qui a été l'une des premières substances administrées chez l'homme pour l'anesthésie intraveineuse [16].

4.1.1.1. Les propriétés physico-chimiques

- ♦ Barbiturique soufré
- ♦ pKa 7.6 → en grande partie non ionisé au pH physiologique
- ♦ Hydrosoluble sous forme de sels
- ♦ Poudre à dissoudre (eau ou NaCl mais pas Ringer lactate)
- ♦ Solution très alcaline (pH >10) →

Risque de nécrose tissulaire

Précipitation avec les solutions acides (curares)

Bactériostatique

Concentration recommandée : 2.5% chez l'adulte, 1% chez l'enfant [17].

4.1.1.2. La pharmacodynamie

Le thiopental induit une dépression du système nerveux. Celle-ci affecte successivement plusieurs structures dont le cortex, le cervelet. Les centres médullaires et la moelle épinière. Il renforce l'action du GABA (acide gamma-aminobutyrique), qui est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important du SNC. L'activation de ce récepteur par le GABA au niveau central est à l'origine de l'ouverture d'un canal chlore, entraînant l'entrée d'ions chlore et l'hyperpolarisation de la membrane des neurones, réduisant ainsi leur excitabilité.

- le thiopental diminue le taux de dissociation du neurotransmetteur inhibiteur (GABA de son récepteur [12]. il entraîne une diminution du débit sanguin cérébral (utilité en cas d'hypertension intracrânienne) et possède des propriétés anticonvulsivants.

Le thiopental sodique est faiblement vasodilatateur et cardiopresseur sauf en cas d'hypovolémie patente. Il a des propriétés bronchoconstrictrices et anticonvulsivants. C'est puissant inducteur enzymatique. Il existe un risque de nécrose cutanée en cas d'injection extravasculaire et un risque d'ischémie en d'injection artérielle. L'anaphylaxie est rare [18].

Il induit ainsi :

- ♦ Réduction des besoins métaboliques du cerveau
- ♦ Diminution du débit sanguin cérébral
- ♦ Diminution de la PIC
- ♦ Veinodilatation, mais les RVS sont peu modifiées

-
- ♦ diminution (10 à 25%) de la pression artérielle et du débit cardiaque
 - ♦ Tachycardie (30%) fréquente → ↗ ↗ ↗ consommation d'oxygène du myocarde [17].

4.1.1.3. La pharmacocinétique

4.1.1.3.1. La distribution

Après injection intraveineuse, le thiopental se distribue d'abord dans le volume sanguin circulant. L'effet hypnotique disparaît rapidement, non pas par élimination, mais par redistribution. La fuite vers les tissus est proportionnelle au débit de la perfusion de ces tissus.

La distribution tissulaire suit le schéma classique suivant : le cerveau, le cœur, les reins et le foie reçoivent environ 75% du débit cardiaque, ce qui explique que la majorité d'une dose de thiopental injecté par voie IV s'y distribue initialement ; la narcose et éventuellement la dépression cardiovasculaire surviennent donc rapidement. La concentration sanguine de thiopental chute ensuite rapidement, si bien qu'en une minute l'équilibre de concentration sang-tissu est inversé dans ces organes ; le thiopental retourne donc des tissus richement vascularisés vers le sang dès les premières minutes suivant son injection simultanément, il se distribue dans le muscle et la graisse à une vitesse dépendante du débit de perfusion de ces tissus [19].

4.1.1.3.2. Fixation aux protéines plasmatiques

Dans le plasma le thiopental est lié à 85-90% aux protéines plasmatiques (à l'albumine uniquement). La liaison est maximale pour un PH de 7.8.

4.1.1.3.3. Elimination

Le thiopental ne peut être éliminé sous forme inchangée dans l'urine ou la bile en raison de sa grande liposolubilité. Il est métabolisé par le système des mono-oxygénase hépatique au niveau du cytochrome P450 en acide thiobarbiturique (inactif) éliminé dans l'urine. une très faible fraction (2 à 3%) issue de ce métabolisme hépatique et retrouvée sous forme de pentobarbital [19].

4.1.2. Propofol

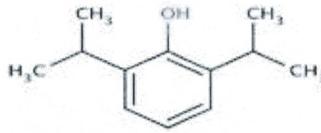


Figure 3: la structure chimique du propofol.

Le propofol est le résultat de recherches menées au début des années 1970 sur les dérivés alkyls du groupe phénol [20].

La première publication rapportant son utilisation comme agent d'induction chez l'homme était en 1977, Cependant très rapidement, des réactions anaphylactoïdes dues au solvant ont été décrites. Il a donc été nécessaire de reconditionner la molécule dans une émulsion lipidique (1983). Le propofol peut être administré chez l'adulte, chez l'enfant et chez le nourrisson de plus de 1 mois [21].

4.1.2.1. Les propriétés physico-chimiques

- ♦ Propofol

C'est un dérivé phénol (2,6-di-isopropylphénol)

PM = 178

Liposoluble

pKa = 11

Liaison à l'albumine # 98%

- ♦ Diprivan

Émulsion lipidique 10mg/ml à base d'huile de soja, phosphatide d'œuf et de glycérol

Isotonique - pH neutre

En France, pas de conservateur

Ne doit pas être congelé

Ne pas utiliser de filtre antibactérien [17].

4.1.2.2. La pharmacodynamie

Le propofol est un agent hypnotique. Il interagit au niveau du site GABA, à un niveau distinct de celui des benzodiazépines, en se liant aux canaux GABA A il entraîne une baisse globale de l'excitabilité du cerveau entraînant l'anesthésie générale.

Le propofol produit une perte de conscience rapide dans les 40 secondes d'une injection par voie intraveineuse. Sa durée d'action est courte, avec une moyenne de 3 à 5 minutes après une dose unique en bolus de 2 à 2,5 mg / kg de poids corporel, Il est deux fois plus puissant que le thiopental. Le réveil immédiat (ouverture des yeux) est obtenu généralement en moins de 10 min.

Le Propofol entraîne moins de nausées (effet anti émétique). Son injection peut être douloureuse dans près de 70% des cas. La douleur peut être minimisée si l'injection est faite sur une grosse veine du bras ou si elle est accompagnée de lidocaïne.

Au cours de l'induction de l'anesthésie, les effets hémodynamiques du propofol varient les principaux effets cardiovasculaires sont l'hypotension artérielle et le ralentissement de la fréquence cardiaque. La chute maximale de tension artérielle survient au cours des quelques premières minutes de l'administration de bolus [22]. Le premier trouble respiratoire suivant un bolus de propofol est une chute importante du Volume courant qui provoque l'apnée chez plusieurs patients Pendant la sédation, une Dépression respiratoire et un risque de désaturation du sang en oxygène. Une administration en perfusion continue permet de minimiser les effets secondaires hémodynamiques et ventilatoires [23].

L'utilisation de DIPRIVAN en émulsion intraveineuse pour perfusion à des fins de sédation chez des adultes et des enfants a été associée à un ensemble de perturbations métaboliques et de défaillances viscérales, appelé syndrome de perfusion du propofol, qui a entraîné la mort. Ce syndrome est caractérisé par une acidose métabolique grave, une hyperkaliémie, une lipémie, une rhabdomyolyse (destruction des fibres musculaires squelettiques), une hépatomégalie, ainsi que par une insuffisance cardiaque et rénale [24].

4.1.2.3. Pharmacocinétique

4.1.2.3.1. La distribution

Après un bolus unique, on assiste à une distribution rapide du sang aux tissus ($t_{1/2\alpha}$: 1,8 à 8,3 min), une clairance métabolique élevée ($t_{1/2\beta}$: 34 à 66 min) et une élimination finale lente des tissus mal irrigués ($t_{1/2\gamma}$: 184 à 480 min). La distribution se fait vers les compartiments périphériques superficiels (muscles) et surtout profonds (graisse) du fait de la liposolubilité de la molécule [25].

Le volume du compartiment central (V_1) est de l'ordre de 15 à 20 L et le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_dS) est compris entre 150 et 700 L [26].

4.1.2.3.2. Liaison protéique

Le propofol est très fortement lié aux protéines humaines (97-98 %), en particulier à l'albumine, et aux érythrocytes.

4.1.2.3.3. Métabolisme et élimination

Son métabolisme est rapide par glucuro- et sulfoconjugaison hépatiques. Environ 50 % de la dose administrée se transforme en glucuronide de propofol et le reste est constitué de conjugués du 1- et 4-glucuronide et 4-sulfate de 2,6-diisopropyl-1,4-quinol. Les produits de dégradation sont solubles dans l'eau et excrétés par le rein (plus de 88 % de la dose injectée). Moins de 1 % de la dose est éliminé inchangé dans l'urine et 2 % dans les selles [26].

4.1.3. Etomidate

Ce médicament est proche du propofol au plan de la cinétique. Malgré des propriétés pharmacodynamiques intéressantes: bonne stabilité cardio-vasculaire, peu d'effets respiratoires, pas d'histaminolibération, l'etomidate a vu son utilisation se restreindre du fait de ses effets indésirables, en particulier une inhibition de la sécrétion corticosurrénalienne qui a suscité une grande réticence quant à son emploi en perfusion continue.

4.1.4. Kétamine

Cet anesthésique agit sur des récepteurs spécifiques, d'où son activité complémentaire analgésique. L'action de la kétamine est brève. Elle présente moins d'effet hypotenseur que les autres agents d'induction intraveineux et un effet bronchodilatateur puissant. Les effets indésirables spécifiques sont des cauchemars et des hallucinations au réveil.

4.1.5. Midazolam

Diverses benzodiazépines peuvent être utilisées en anesthésiologie, mais le midazolam est le mieux adapté en raison de son action très brève, de sa rapidité d'élimination et de sa tolérance veineuse excellente. Comme toutes les benzodiazépines, il possède une action anticonvulsivante.

4.1.6. Indications et posologies

Les posologies des principaux anesthésiques généraux par voie intraveineuse figurent dans le tableau 2 (voir annexe 2).

4.1.7. Propriétés et effets indésirables

Les propriétés sont présentées dans le tableau 3 (voir annexe 2).

4.2. Anesthésiques généraux administrés par voie inhalée

Les anesthésiques par inhalation sont les anesthésiques volatils qui sont introduits par voie respiratoire en mélange gazeux avec de l'oxygène. Suite à l'inhalation, l'anesthésique est distribué à travers les tissus du corps via la circulation sanguine [27].

4.2.1. Classification

La classe des agents par inhalation regroupe le protoxyde d'azote (N₂O) et le xénon, de structure simple, ainsi que les agents halogénés de structure plus complexe. Les agents halogénés sont en effet des hydrocarbures dont certaines parties de la molécule sont substituées à des degrés divers par un atome

halogène (brome, chlore et fluor), d'où leur nom. Par ordre de solubilité croissante on distingue : le xénon, le protoxyde d'azote, le desflurane, le sévoflurane, l'isoflurane et l'halothane. Les délais de réveil sont plus brefs lorsque l'anesthésie a été entretenue par un agent peu soluble [28].

4.2.1.1. Agents Non halogénés

Protoxyde D'azote : Le protoxyde d'azote est un gaz inodore, incolore et au goût légèrement sucré, formé par la liaison de deux atomes d'azote avec un atome d'oxygène (N₂O).

En anesthésie générale, il est utilisé en équimolaire avec de l'oxygène (50% N₂O, 50%O₂), appelé MEOPA (Mélange équimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) qui est commercialisé sous le nom de KALINOX®.

Il est indiqué dans la potentialisation des agents anesthésiques et analgésiques, ainsi qu'en complément des anesthésies locales ou locorégionales.

possède une bonne propriété analgésique, une action hypnotique faible et aucune propriété myorelaxante.

Ses inconvénients sont représentés par l'augmentation du débit cardiaque, et des résistances vasculaires périphériques. Il a de plus des propriétés émétiques et entraîne des sensations vertigineuses et des somnolences [29].

Le xénon : Le xénon est un gaz rare, incolore, inodore et sans saveur. Il a une action anesthésique 1.5 fois supérieure au protoxyde d'azote, entraîne une induction et un réveil rapide. Il ne modifie pas les paramètres hémodynamiques. La dépression respiratoire est faible. Son principal inconvénient est son coût qui est très élevé.

Comme la kétamine, le N₂O et le Xe inhibent les récepteurs glutaminergiques post-synaptiques, ce qui explique leurs effets anesthésiques et analgésiques [30].

4.2.1.2. Les halogénés

Les principaux anesthésiques halogénés sont le desflurane (SUPRANE®), halothane (FLUOTHANE®), isoflurane (FORENE®), sévoflurane (SEVORANE®).

Le desflurane : C'est l'anesthésique par inhalation le moins soluble dans le sang. Son action est rapide, Sa bonne tolérance clinique et son comportement

pharmacologique permettant un réveil rapide. Son mode d'action reste partiellement inconnu. Le consensus semble toutefois désigner les canaux ioniques de type GABA. Il entraîne une irritation importante des muqueuses et augmente le risque de nausées et de vomissements postopératoires. De plus, il provoque augmentation transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Enfin, au niveau économique, l'utilisation de desflurane est onéreuse [31].

L'halothane. : L'halothane a de bonnes propriétés hypnotiques, mais faiblement analgésiques et myorelaxantes. Il possède un effet inotrope négatif. Des cas d'atteintes hépatiques sévères ont été décrits, il augmente le risque de nausées et de vomissements postopératoires. Il n'entraîne pas d'irritation des muqueuses. Le mode d'action de l'halothane s'explique en partie par son effet allostérique positif sur les canaux ionotropes GABA A, entraînant une augmentation de la fréquence et de l'intensité des potentiels post synaptiques inhibiteurs (PPSI) qui s'opposent au passage du potentiel d'action au niveau des synapses du cerveau [31].

L'isoflurane : L'isoflurane possède la meilleure action myorelaxante parmi les anesthésiques volatils, Il entraîne une irritation importante des muqueuses, Une diminution de la pression artérielle et une tachycardie, des nausées et des vomissements. Son odeur âcre empêche son utilisation pour l'induction de l'anesthésie donc Il est indiqué en entretien de l'anesthésie après induction par un anesthésique intraveineux [32].

Le sévoflurane : Le sévoflurane peut être utilisé pour l'induction de l'anesthésie du fait d'une absence d'irritation des muqueuses et son odeur agréable. Il entraîne une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

Le mode d'action de l'isoflurane et le sévoflurane reste imparfaitement connu [32].

4.3. Les Morphiniques

4.3.1. Classification

Les morphiniques sont classés dans le tableau B, parmi les médicaments dérivés de la morphine, quatre sont utilisés en anesthésie :

- Alfentanil(RAPIFEN) ;
- Fentanyl(FENTANYL) ;
- Sufentanyl(SUFENTA) ;
- Rémifentanil(ULTIVA).

4.3.2. Mode d'action

Tous ces médicaments sont des morphinomimétiques puissants. Les analgésiques opiacés stimulent les composés opioïdes endogènes qui agissent au niveau de récepteurs opioïdes. Leur puissance d'action est mesurée en comparaison au fentanyl, lui-même 100 fois plus puissant que la morphine: l'alfentanil est 7 fois moins puissant que le fentanyl et le sufentanil est 10 fois plus puissant que le fentanyl [33].

4.3.3. Profil pharmacologique et pharmacocinétique des morphiniques utilisés en anesthésie

Les propriétés pharmacologiques des morphiniques sont proches. Le choix de la molécule est effectué en fonction du délai d'action et de la tolérance (voir tableau 4, annexe 2).

4.3.4. Indications et posologies

Les dérivés morphiniques sont utilisés pour leurs propriétés analgésiques lors de l'induction et de l'entretien de l'anesthésie générale, mais aussi dans les neuroleptanalgsies et les anesthésies analgésiques. Une ventilation assistée est obligatoire en raison de leur forte action dépressive respiratoire.

4.3.5. Effets indésirables et précautions d'emploi

- Dépression respiratoire induite et risque d'apnée: ils imposent la présence de matériel d'assistance respiratoire disponible.
- Bradycardie: elle peut être prévenue ou corrigée par l'utilisation d'un anticholinergique (atropine),
- Rigidité musculaire: elle est constante (rigidité thoracique, particulièrement). Elle peut être limitée par une administration ou perfusion lente, une prémédication par les benzodiazépines et l'administration de curares.
- Hypotension.
- Nausées, vomissements postopératoires.
- Mouvements myocloniques [12].

4.4. Les Curares

4.4.1. Classification

On distingue :

Dépolarisants :

Célocurine = Succinylcholine 50 mg/ml amp 2 ml

Non dépolarisants stéroïdes :

Pavulon 4 mg/2ml (Pancuronium)

Norcuron 4 mg/1 ml (Vécuronium)

Esméron 50 mg/5 ml (Rocuronium)

Non dépolarisants benzylisoquinones :

Tracrium 50 mg (Atracurium)

Mivacron 10 mg/5 ml 20 mg/10 ml (Mivacurium)

Nimbex 10 mg/5 ml 20 mg/10 ml fl 150 mg (Cisatracurium)

4.4.2. Mode d'action des curares

Les curares dépolarisants interrompent la transmission des influx nerveux au niveau de la plaque motrice en se fixant aux récepteurs postsynaptiques en lieu et place de l'acétylcholine. Il en résulte une dépolarisation importante, permanente et une augmentation de la libération d'acétylcholine.

Les curares non dépolarisants sont antagonistes des récepteurs pré et post-synaptiques à l'acétylcholine au niveau de la fonction neuromusculaire mais aussi des récepteurs muscariniques cardiaques et des récepteurs nicotiques des ganglions du système nerveux autonome. Ils ont donc, à des degrés divers, en dehors des effets sur la plaque motrice, des effets cardiaques, ganglioplégiques et histaminolibérateurs. Leur antagoniste est la néostigmine, inhibiteur des cholinestérases [34]. (Voir figure 2, annexe 1)

4.4.3. Profil pharmacologique et pharmacocinétique des curares

Les curares agissent sur tous les muscles, notamment respiratoires, de façon dose dépendante. Ils sont donc dépresseurs respiratoires et peuvent conduire à l'apnée.

Les curares les plus récents (vécuronium, atracurium, rocuronium) présentent deux qualités intéressantes

- une bonne tolérance;
- pas d'accumulation pharmacologique (effet habituellement néfaste de cette classe thérapeutique) [12]. Tableau 5 (voir annexe 2).

4.4.4. Protocoles d'administration des curares lors de l'anesthésie

Les posologies et les protocoles d'administration sont présentés dans le tableau 6 (voir annexe 2).

4.4.5. Indications

Les curares sont administrés comme adjuvants de l'anesthésie pour obtenir la relaxation des muscles squelettiques (notamment ceux de la paroi abdominale), empêcher la contraction musculaire (liée aux agents morphiniques, entre autre) et faciliter l'introduction endotrachéale.

4.4.6. Effets indésirables et précautions d'emploi

Tous les curares sont allergisants il divers degrés: du simple rush cutané à la réaction anaphylactique plus grave, voir au choc [12].

Curare: dépolarisant :

- hyperkaliémie;
- apparition de fasciculations
- tachycardie: précoce
- troubles broncho-pulmonaires et digestifs.

Curares non dépolarisants :

- histaminolibération liée à la vitesse d'injection et a l'existence d'un terrain atopique.
- hyperkaliémie.

5. Interactions et synergies avec les autres médicaments utilisés en anesthésie générale

5.1. Anesthésiques intraveineux

Les benzodiazépines, barbituriques, neuroleptiques. La kétamine a une action synergique: avec les anesthésiques fluorés sur la profondeur et la durée de l'anesthésie.

5.2. Protoxyde d'azote

L'action synergique permet de diminuer les doses administrées d'anesthésiques fluorés.

5.3. Morphiniques

La synergie d'action permet de diminuer les posologies. En fin d'intervention, une ventilation à l'oxygène est nécessaire, car la dépression respiratoire due aux morphiniques diminue l'élimination de l'anesthésique halogéné.

5.4. Curares

L'action myorelaxante des anesthésiques fluorés potentialise celle des curares. Ce qui permet de diminuer la dose de curare utilisée et d'obtenir, du fait de l'élimination rapide de l'anesthésique fluoré, une décurarisation postopératoire plus précoce [12].

6. Anesthésie et interactions médicamenteuses

Voir tableau 7 (annexe 2).

7. Médicaments antagonistes des principes actifs utilisés en AG

•Néostigmine (PROSTIGMINE[®]). amp. inj. 0.5 mg

La néostigmine est utilisée afin d'obtenir une dépolarisation après utilisation de La néostigmine est utilisée afin d'obtenir une décurarisation après utilisation de curares non dépolarisants. la posologie est de (1,0% mg/kg en IV chez l'adulte. On y associe l'atropine afin d'en limiter les effets secondaires de type nicotiniqes ou muscariniques.

•Naloxone (NARCAN). amp. ini,0,4 mg

La naloxone est un antagoniste pur, spécifique et compétitif des opiacés. Elle est utilisée pour le traitement des dépressions respiratoires induites par les morphiniques, en fin d'intervention chirurgicale. L'action par voie IV se manifeste en 30 secondes et dure de 25 à 45 minutes.

La posologie est de 1 à 2 Mg/kg, à répéter si besoin.

•Flumazénil (ANEXATE). amp. inj. 0,5 et 1 mg

Le flumazénil est un antagoniste compétitif de l'action des benzodiazépines sur les récepteurs centraux.

Il est utilisé afin d'interrompre l'anesthésie générale induite ou maintenue par les benzodiazépines.

La posologie est de .2 mg en IV lente suivie d'éventuelles réinjections sans dépasser 1 mg.

8. Le monitoring per opératoire

L'inhibition de la douleur par l'anesthésie générale engendre également l'inhibition du système nerveux autonome (SNA) de telle façon que, dans certaines circonstances, cela peut mettre la vie du patient en péril. C'est pourquoi les anesthésiologistes doivent constamment surveiller le SNA de leurs patients en se basant sur les réponses d'organes cibles, comme par exemple la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA). De nouvelles méthodes non invasives sont en cours de développement afin d'obtenir des mesures précises de l'activité sympathique et parasympathique.

Ces méthodes rendront possibles le dépistage d'une dysfonction autonome ainsi que le monitoring du tonus autonome per-opératoire. Ces mesures sont basées sur la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) et de la pression artérielle (VPA).

Dans la salle d'opération, les moniteurs d'anesthésie sont un rappel constant de l'équilibre du SNA d'un patient, grâce à l'affichage de la FC, de la PA, de la fréquence respiratoire (avec la concentration expiratoire de CO₂ et la saturation en O₂ qui en résultent). Donc la mise en œuvre du monitoring per-opératoire a permis de réduire significativement la mortalité per-anesthésique [35].

8.1. Monitoring cardio-vasculaire

8.1.1. Rythme cardiaque

L'électrocardioscope inscrit sur un écran le tracé ECG dans 1 ou 2 dérivations et permet l'analyse par l'observateur du rythme cardiaque. Le calcul de la fréquence ventriculaire est automatique, avec une alarme d'asystolie, certains scopes permettant également une détection des arythmies [36].

8.1.2. Pression artérielle

- *Pression artérielle non invasive :*

Le monitoring non invasif permet sans risque une surveillance prolongée des malades

Cette méthode de mesure discontinue de la PA fait appel à une méthode oscillométrique automatisée. Les mesures de la PA systolique et moyenne sont très précises au niveau du bras sous réserve d'un brassard adapté. En revanche, les mesures micro-oscillométriques (mesure continue au doigt) péri-opératoires ne sont pas fiables [37].

- *Pression artérielle invasive :*

Le monitoring invasif consiste à introduire une fin et long cathéter dans un vaisseau afin de mesurer en permanence la pression veineuse centrale ou la concentration sanguine d'oxygène et de gaz carbonique. Malgré l'efficacité de ce type de surveillance, les risques d'infection (le germe s'introduisant par le cathéter) et de formation de caillots [38].

8.2. Monitoring respiratoire

8.2.1. Paramètres d'oxygénation

Oxymétrie de pouls

L'oxymétrie de pouls ou saturation en oxygène est une méthode de mesure non invasive de la saturation en oxygène de l'hémoglobine au niveau des capillaires sanguins, on parle de saturation pulsée en oxygène : SpO₂ [39].

Analyse de concentration des gaz en oxygène

La mesure de la fraction inspirée en O₂ sur le circuit inspiratoire est une obligation permettant de détecter l'administration d'un mélange n'ayant pas la bonne composition en oxygène.

8.2.2. Paramètres de ventilation

Capnométrie

La mesure continue de la concentration en CO₂ dans le gaz du circuit respiratoire se fait le plus souvent sur un échantillon de gaz aspiré en continu par le capnomètre.

Une variation de la concentration en CO₂ doit toujours être interprétée rapidement, car elle peut traduire une variation de la ventilation alvéolaire, une modification de la production de CO₂ notamment en cas de variation de température, une modification du débit cardiaque ou un phénomène embolique pulmonaire [40].

9. Cholécystite et cholécystectomie

9.1. Définition de la vésicule biliaire

La vésicule biliaire est un organe se présentant sous la forme d'un petit sac. Elle est située sous le foie et stocke la bile, fabriquée et sécrétée par ce dernier. Elle est reliée au canal cholédoque par le canal cystique et déverse la bile directement dans le duodénum. Figure 6 (voir annexe 1)

9.2. Cholécystite

C'est une Inflammation de la vésicule biliaire, La cholécystite aigue ou chronique est la plupart du temps due à la présence de calculs biliaires nommés lithiases biliaires qui obstruent le canal cystique, empêchant la bile stockée de s'évacuer [41].

9.3. Cholécystectomie

C'est l'ablation de la vésicule biliaire.

Les méthodes chirurgicales :

- par cœlioscopie le plus couramment.
- Incision classique de laparotomie.

Aujourd'hui les cholécystectomies sont rarement pratiquées en urgence. Les chirurgiens préfèrent privilégier le traitement médical dans un premier temps et proposer une intervention programmée dans les suites, celles-ci se déroulant dans de meilleures conditions [41].

Actuellement, la plupart des cholécystectomies est réalisée par cœlioscopie. Par l'intermédiaire de deux à cinq trocarts d'un centimètre, on introduit un tube optique relié à une caméra et à une source de lumière froide, après avoir gonflé l'abdomen à l'aide d'un insufflateur de CO₂, et des instruments chirurgicaux. La ligature puis

la section du canal cystique et de l'artère cystique sont réalisés sous contrôle de la vue, ainsi que la dissection du lit vésiculaire.

Les risques liés à cette intervention sont un saignement, une plaie de la voie biliaire principale, une plaie digestive, une mauvaise tolérance respiratoire ou cardiaque de la coelioscopie.

10. Définitions et physiopathologie des NVPO

10.1. Nausées

Les nausées sont des expériences subjectives désagréables caractérisées par un malaise général avec la sensation de l'imminence d'un vomissement qui peut ou non se concrétiser.

10.2. Vomissements

Les vomissements sont des réflexes coordonnés au niveau du tronc cérébral par un centre du vomissement situé dans rétículo latérale du tronc cérébral à proximité des noyaux gris centraux. Les vomissements mettent en implications la musculature abdominale, le diaphragme, l'œsophage et le système respiratoire et sont caractérisés par une expulsion forcée du contenu gastrique par la bouche.

10.3. Nausées et vomissements postopératoire

Les NVPO représentent l'ensemble des nausées et vomissements survenant dans les vingt quatre premières heures suivant l'acte chirurgical.

10.4. Physiopathologie des NVPO

Le centre de vomissement est principalement activé par quatre structures qui sont :

- ✓ La zone gâchette ou trigger zone, chémoréceptrice, située dans l'aéra postréma, et qui possède des récepteurs opioïde, dopaminergique D2, muscarinique M1, histaminique H1 et sérotoninergique 5HT3.
- ✓ Le tube digestif qui, à partir de récepteurs 5HT3, stimule le centre de vomissement par les voix afférentes vagales.

-
- ✓ Le cortex qui adresse des stimuli psychogénétique au centre de vomissements expliquant en particulier les vomissements anticipés.
 - ✓ L'appareil vestibulaire qui lui envoie des afférences par la huitième paire de nerfs crâniens.

Durant la période post opératoire, de nombreux facteurs notamment pharmacologiques, amnésique, des stimuli optiques et vestibulaires peuvent contribuer à la survenu de nausées et vomissements [42].

10.5. Les conséquences des NVPO

Il ya un risque médical même si les complications graves des NVPO sont rare (environ 0.2%). Cependant certaines d'entre elles peuvent être fatales comme la broncho-pneumopathie d'inhalation. D'autre peuvent entrainer des complications post opératoire et retarder la récupération du patient, comme un lâchage de sutures ou un saignement du site opératoire (pouvant être intra oculaire). Mais les NVPO peuvent aussi provoquer un état de déshydratation ou un déséquilibre hydro-électrolytique comme une hypokaliémie voir une alcalose métabolique.

En effet les NVPO sont angoissante et inconfortable et peuvent même entraîner un épuisement ; tout ceci créant une insatisfaction du patient et pouvant même provoquer une crainte pour une anesthésie future.

Enfin il ne faut pas oublier les conséquences économiques puisque les NVPO vont retarder la récupération fonctionnelle post opératoire et entraîner ainsi un surcoût important pour l'institution hospitalière [43].

MATERIELS ET METHODES

1. Objectif

L'objectif de cette étude est de comparer le propofol au thiopental en termes de délai de réveil, tolérance hémodynamique, la quantité du (fentanyl, vécuronium) consommée et les vomissements post-opératoires. *Civres*

2. La population

2.1. Les critères d'inclusion

- Age compris entre 20 à 80 ans.
- Intervention programmée pour cholécystectomie.
- Patient ASA1 et ASA2.

*Colo amp
Kend → chol cyst*

2.2. Les critères de non inclusion

- Patient de moins de 20 ans et de plus de 80ans.
- Intervention en urgence.
- Patient ASA3 à ASA5. *ASA4*
- Patients présentent des maladies cardiaques.
- Allergie connue et prouvée à un des produits testés.

3. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée (la sélection des patients à été effectuée selon la disponibilité du produit) comparant deux protocoles anesthésiques en chirurgie générale. L'étude est menée au sein du service de la chirurgie B du CHU Tlemcen sur une période de quatre mois (du Janvier 2012 jusqu'au Avril 2012). On a suivie 46 patients ASA 1 et ASA 2 ayant bénéficié d'une cholécystectomie sous anesthésie générale avec intubation orotrachéale, ces patients ont été séparés en deux groupes. Quatre patients ont été exclus à cause de non respect du protocole.

En salle, les patients ont reçu une prémédication de Diazépam de 10 mg et 0,2-0,3µg/kg de fentanyl avant l'induction. Tous les patients ont été installé en position décubitus dorsal, ils ont été équipés d'un monitoring cardioscope, d'une prise de tension artérielle automatisée et d'un pulse oxymètre, une voie veineuse

périphérique à été posé par laquelle une solution de sérum glucosé à 5% à été administrée.

Avant de procéder à l'induction, une pré-oxygénation est indispensable et couvre la période d'apnée. L'induction à été réalisée soit avec du propofol 2,5mg/kg (groupe1) ou 5mg/kg avec le thiopental (groupe2). Tous les patients ont été intubés et ventilés, la Fentanyl à été utilisé comme analgésique. L'entretien de l'anesthésie est obtenu par l'administration des gaz, curare et de fentanyl tout les 20 à 30 min voir des doses supplémentaires du propofol et de thiopental.

En cas de baisse de la tension artérielle systolique un remplissage à été effectué voir une administration de 5 à 10mg par voie IV d'éphédrine en cas d'échec de remplissage (2 malades), la baisse de la fréquence cardiaque au dessous de 50 battements/min à été traitée avec 0.5mg d'atropine.

4. Critères de jugement

4.1. Critère de jugement principal

Le délai de réveil (le délai entre la fin de la sédation et l'extubation).

4.2. Critères de jugement secondaires

- La tolérance hémodynamique per-opératoire :

- ✓ Fréquence cardiaque : la recherche des patients ayant présenté une tachycardie (fréquence cardiaque supérieure à 100 batt/min pendant plus de 5 min), une bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 50batt/min pendant plus de 5 min),
- ✓ La pression artérielle : la recherche des patients ayant eu une poussée hypertensive (augmentation de la pression systolique de 30% par rapport aux valeurs préopératoire), une hypotension éventuelle (baisse de pression artérielle de 30% par rapport aux valeurs préopératoire).

La tolérance respiratoire : le nombre d'épisode de dé saturation en oxygène surveillé par un oxymètre de pouls (une chute de plus de 5% de SPO2 par rapport à la valeur de base).

-
- Les doses utilisées de fentanyl et de vécuronium avec le propofol et le thiopental.
 - Les vomissements en période postopératoire.

5. Recueils des données

- ✓ Les données hémodynamiques per-opératoire étaient noté manuellement sur une fiche de surveillance toutes les 10 minutes.
- ✓ L'heure de l'induction, de l'incision, la fin de la sédation ainsi que le temps de la fermeture étaient notés manuellement.
- ✓ Le délai de réveil (le délai entre la fin de la sédation et l'extubation) était déterminé ainsi que La durée de l'anesthésie (de l'induction jusqu'à l'arrêt de la sédation) et la durée de chirurgie (de l'incision jusqu'au la fin de la fermeture).
- ✓ En période postopératoire, la présence ou non de vomissement.

6. Analyse statistique

Les données ont été saisies sur Excel 2007 dans un premier temps, puis l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info version 7 (2011) et l'IBM SPSS version 17. Selon la nature des variables, nous avons utilisé les tests suivants :

- ✓ Pour le délai de réveil, de chirurgie, d'anesthésie et les quantités de fentanyl et de vecuronium, on a utilisé le test de *t-student* pour la comparaison entre deux groupes pour des valeurs non appariées.
- ✓ Pour la comparaison des moyennes de tension artérielle et fréquence cardiaque, on a utilisé le test ANOVA pour la comparaison des moyennes multiples.

L'interprétation des résultats a été réalisée avec un intervalle de confiance à 95% et une valeur α à 5%, ainsi un $p \leq 0.05$ a été considéré comme statistiquement Significative. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type.

RESULTATS

1. Les caractéristiques des patients

Tableau 1 : caractéristiques démographiques des patients.

	Propofol n= 21	Thiopental n=21
<u>Sexe</u>		
femme	19	18
homme	2	3
<u>Age</u>		
20-30	4	4
31-40	2	3
41-50	7	5
51-60	6	3
61-70	1	5
71-80	1	1
<u>Le type d'ASA</u>		
ASA1	13	12
ASA2	8	9

➤ **Selon le sexe**

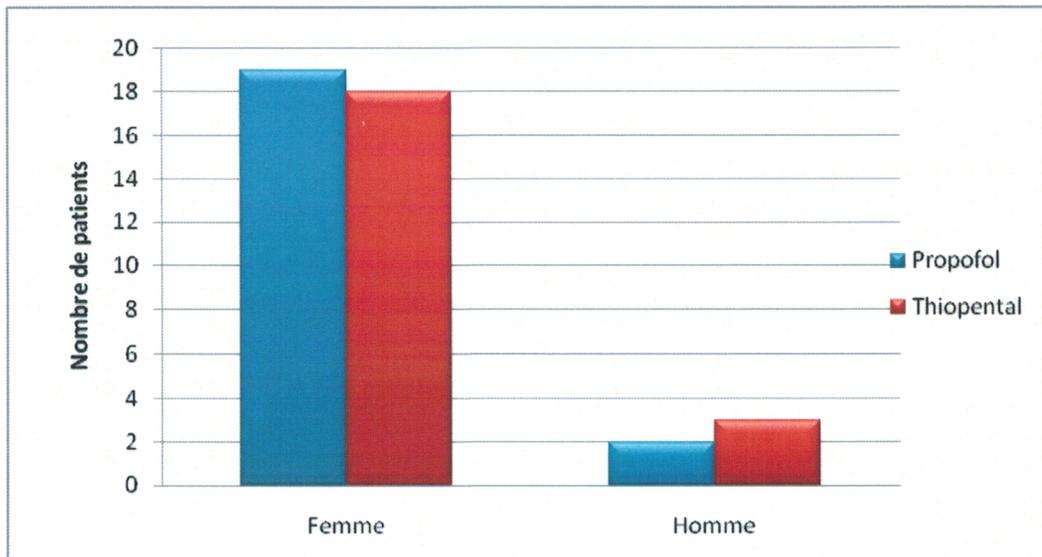


Figure 1 : répartition des sexes dans les deux groupes.

➤ **Selon l'âge**

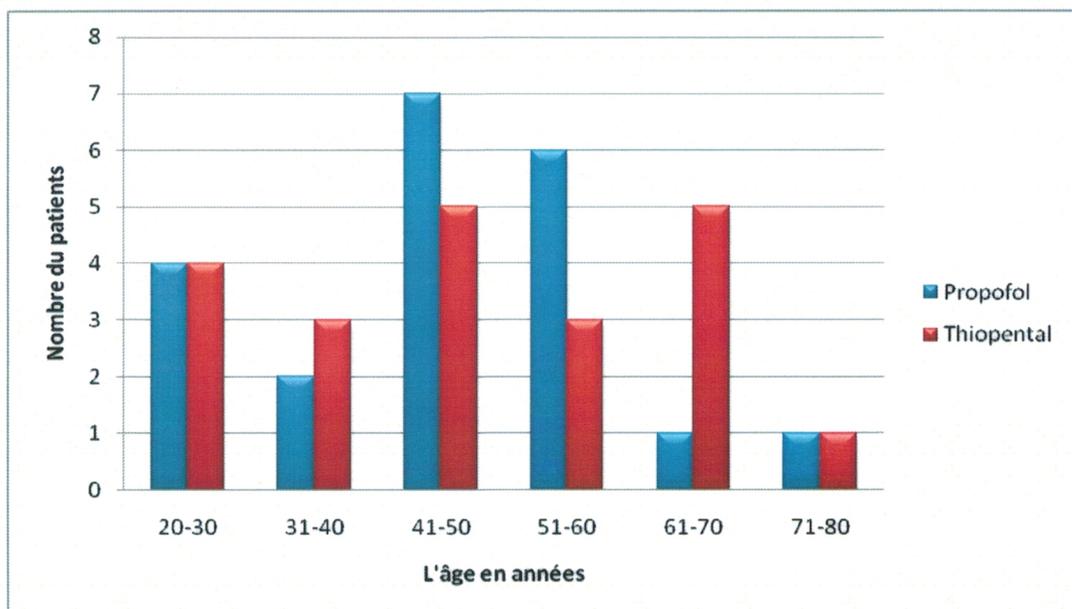


Figure 2 : répartition des patients selon l'âge dans les deux groupes.

➤ Selon le type d'ASA

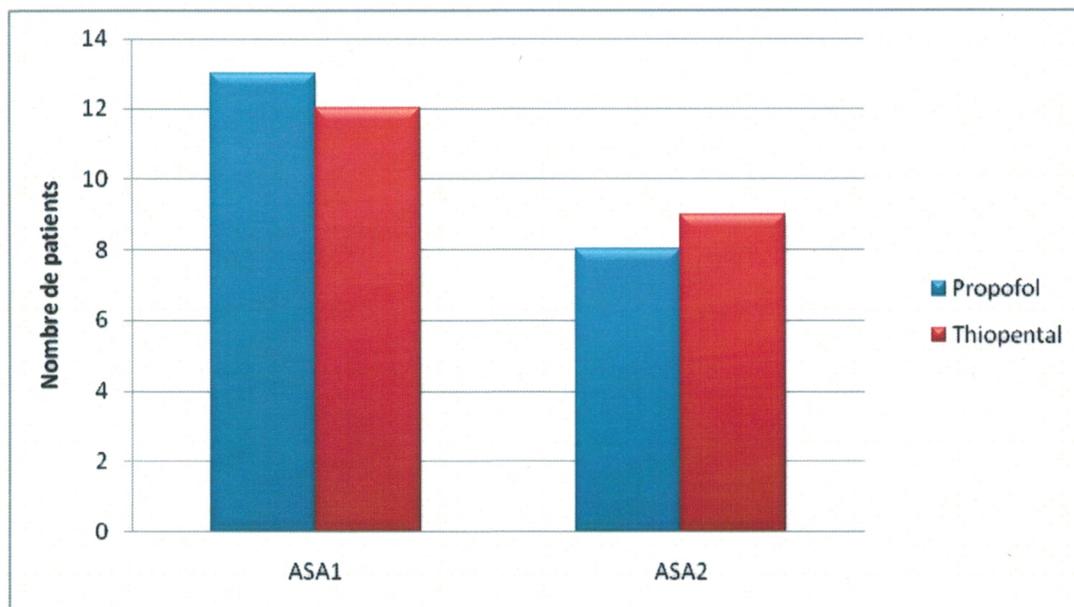


Figure 3 : répartition des patients selon le type d'ASA dans les deux groupes.

2. Les données cliniques

2.1. Le critère de jugement principal

Tableau 2: les données per-opératoire.

	Propofol n=21	Thiopental n= 21	
Durée d'anesthésie (min)	80,38±38,03	74,95±20.35	NS
Durée de chirurgie (min)	71,33±27,66	72±20,18	NS
Délai d'extubation (min)	17,48±5,4	25.48±7.51	<i>P</i> <0,05

Les résultats sont exprimés en moyenne ± DS.

Tableau 3: répartition de la durée de réveil dans les deux groupes.

Temps (min)	Propofol n= 21	Thiopental n=21
1-10	1	0
11-20	15	6
21-30	5	11
31-40	0	4

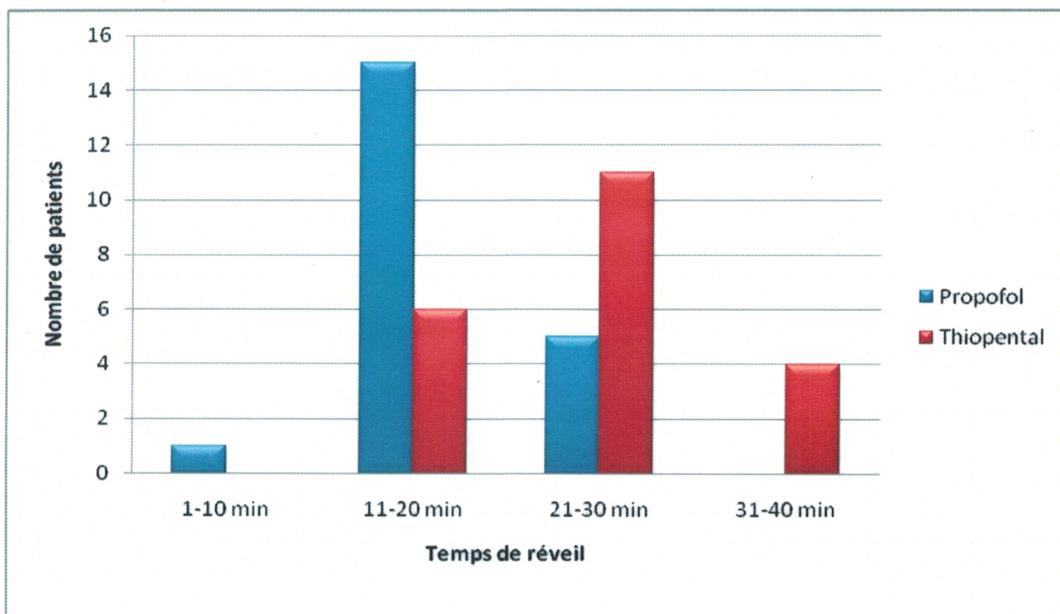


Figure 4: répartition de la durée de réveil dans les deux groupes.

2.2. Les critères de jugements secondaires

2.2.1. Les paramètres hémodynamiques en période per-opératoire

Tableau 4: les incidents hémodynamiques per-opératoires.

	Propofol n= 21	Thiopental n= 21
Tachycardie	2	8
Bradycardie	1	0
Hypertension	0	0
Hypotension	11	5
Desaturation	0	1

2.2.1.1. Les variations de la pression artérielle systolique et diastolique

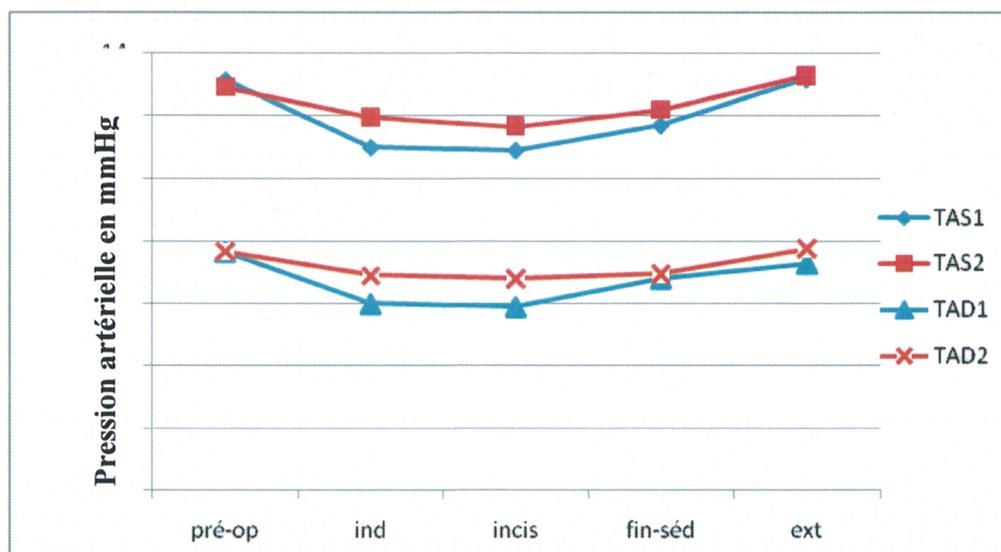


Figure 5: comparaison entre les moyennes des pressions artérielles systoliques et diastoliques entre des deux groupes.

2.2.1.2. Les variations de la fréquence cardiaque

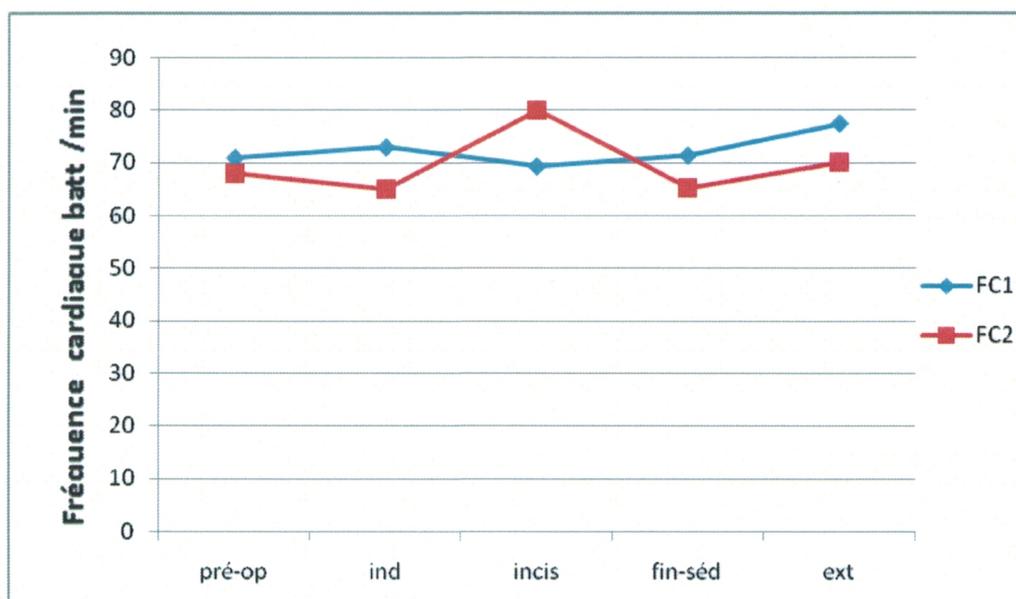


Figure 6: comparaison entre les moyennes de la fréquence cardiaque entre les deux groupes.

Tableau 5: Tableau d'ANOVA pour la comparaison entre les différences de moyennes de PA et FC entre chaque deux phase successive au cours de l'anesthésie dans les deux groupes.

La différence des moyennes	F
TAS (pré-op_ ind)	4,828
TAD (pré-op_ ind)	4,790
FC (pré-op_ ind)	0,184
TAS (ind_incis)	4,603
TAD (ind_incis)	4,202
FC (ind_incis)	4,700
TAS (incis- fin_séd)	3,456
TAD (incis- fin_séd)	4,801
FC (incis- fin_séd)	4,134
TAS (fin-séd_ext)	3,656
TAD (fin-séd_ext)	0,239
FC (fin-séd_ext)	0,313

Tableau 6 : tableau d'ANOVA pour la comparaison des moyennes de PA et FC au cours de l'anesthésie dans les deux groupes.

Les moyennes	F
TAS (pré-op)	0,477
TAD (pré-op)	0,995
FC (pré-op)	1,992
TAS (ind)	4,180
TAD (ind)	4,092
FC (ind)	5,085
TAS (incis)	4,107
TAD (incis)	4,098
FC (incis)	5,100
TAS (fin-séd)	0,970
TAD (fin-séd)	0,090
FC (fin-séd)	3,102
TAD (ext)	0,925
TAD (ext)	0,985
FC (ext)	3,527

2.2.2. Les quantités consommées du fentanyl et de vecuronium

Tableau 7: les doses utilisées du fentanyl et de vecuronium dans les deux groupes.

	Propofol n=21	Thiopental n= 21	
Quantité de Fentanyl (µg)	110±20,70	153,33±29,68	<i>P<0,05</i>
Quantité de vecuronium (mg)	6,6±0,83	7,8±0,94	<i>p<0,05</i>

2.2.3. Les vomissements postopératoires

Tableau 8: les vomissements en période postopératoire.

	Propofol n= 21	Thiopental n= 21
Vomissement	9	12

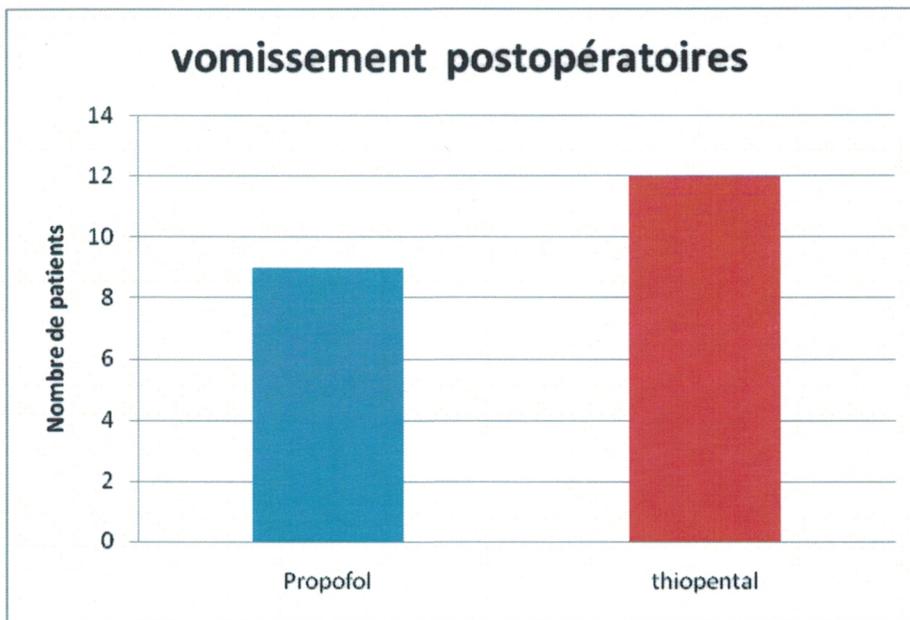


Figure 7: La proportion des patients qui ont présenté des vomissements postopératoires dans les deux groupes.

DISCUSSION

L'étude s'est déroulée dans le service de chirurgie B dans les conditions réelles de prise en charge de tout malade. Ce travail a permis de comparer les effets du propofol à ceux du thiopental.

1. Caractéristiques de l'échantillon

Nous avons choisi d'étudier des patients subissant une cholécystectomie de telle sorte que nous aurions un groupe uniforme de patients. La limite de notre étude c'est que la taille de notre échantillon est assez réduite (une faible variabilité).

Sur les 46 patients retenus, on note une prédominance féminine dans les deux groupes avec un sexe ratio de 0,1 pour le groupe de propofol et 0.16 pour le thiopental. Ceci est expliqué par l'incidence de formation de lithiase vésiculaire qui est influencé par le sexe féminin (augmentation de la fréquence à cause des œstrogènes).

L'âge moyen de nos patients était de $47,25 \pm 15,10$ ans avec une médiane de 47 ans et des extrémités d'âge allant de 20 ans à 77 ans. Les patients du groupe propofol avaient un âge moyen de $45,11 \pm 14,58$ ans versus $49,39 \pm 15,72$ ans pour le second groupe du thiopental. la prévalence de la lithiase augmente avec l'âge (la prévalence chez la femme passe de 2,5 à 25 % entre 20 et 60 ans).

17 personnes au total avaient une comorbidité chronique : 6 patients sont diabétiques, 9 patients ont une HTA, 2 patients sont psychotiques.

La présence d'un antécédent chirurgical a été notée chez 4 patients : un patient a été opéré pour trachéotomie, 3 pour une hernie ombilicale.

2. Délai de réveil

Notre étude montre que la qualité de la récupération chez les adultes après la chirurgie de cholécystectomie en utilisant du propofol comme agent principal est très satisfaisante. Les intervalles entre la cessation de l'administration du médicament et l'extubation étaient significativement plus courts avec le propofol qu'avec le thiopental ($P < 0,05$), il était de $17,48 \pm 5,4$ min versus $25,48 \pm 7,51$ min dans le thiopental. En terme de pourcentage, 76,19% des patients dans le groupe de propofol avaient un délai de réveil compris entre (1-20 min) comparé à 28,57% des patients dans le groupe de thiopental, et 23,80% des patients avait

un délai de réveil compris entre (21-40 min) dans le groupe de propofol et 71,43% dans l'autre groupe. Ce qui signifie que le propofol induit un réveil précoce par rapport à l'autre drogue.

En effet, les délais d'ouverture des yeux et de réponse à un ordre simple et d'orientation dans l'espace étaient significativement plus courts avec une faible confusion postopératoire par rapport au thiopental. Donc Cette particularité a permis une récupération plus satisfaisante chez les patients sous propofol. Ceci est expliqué par ses propriétés pharmacocinétiques particulières, comprenant une distribution et une élimination rapide et un temps de demi-vie court, contrairement au thiopental. Après une technique d'administration en bolus supplémentaire pour une anesthésie par le propofol de plus de 40 min, l'émergence rapide est expliquée par le fait que le temps de demi-vie est court, tandis que le thiopental a un délai et une durée d'action courte lorsqu'il est injecté en bolus, mais qu'il s'accumule de façon importante lorsqu'il est administré en injection continue.

Concernant les durées de chirurgie et d'anesthésie on n'a pas trouvé une différence significative entre les deux ce qui signifie qu'elles n'ont aucune influence sur le délai de réveil.

En résumé, le propofol est plus efficace que le thiopental, d'une part par la rapidité du réveil du patient opéré ainsi que par sa qualité.

3. Variation hémodynamique

3.1. Tension artérielle

Les résultats de notre étude montrent que onze patients avaient une chute de pression artérielle de **25 à 30 %** après l'induction dans le groupe de propofol et cinq patients qui ont présenté une chute de pression artérielle de **10 à 20 %** dans le groupe de thiopental. Cette chute de pression artérielle est liée à son effet vasodilatateur veineux et artériel direct, mais il est noté que la pression artérielle retourne à sa valeur initiale en 3 à 7 min après l'injection. Aucun patient n'a présenté une poussée hypertensive dans les deux groupes.

En effet, après avoir utilisé le test d'ANOVA pour comparer les différences des moyennes des tensions artérielles systoliques et diastoliques calculées entre les cinq phases au cours de l'anesthésie, on a trouvé qu'il y'a une

différence significative des moyennes de tension artérielle après l'induction. ($F > 4,08$).

3.2. Fréquence cardiaque

On a trouvé que deux patients ont présenté une tachycardie et un seul patient a présenté une bradycardie dans le groupe de propofol par rapport à huit patients qui ont eu une tachycardie dans le groupe de thiopental, mais aucun patient n'a présenté de bradycardie.

Il est important de noter qu'avec le propofol, la fréquence cardiaque est peu modifiée par rapport au thiopental qui a induit une tachycardie importante après l'induction, ceci était confirmé par le test d'ANOVA, montrant une différence significative entre les moyennes de fréquence cardiaque après l'induction. ($F > 4,08$).

On note que le rythme de fréquence cardiaque était irrégulier dans le groupe de thiopental contrairement au celui de propofol.

Ce déséquilibre induit par le thiopental est dû à son effet inotrope élevé, la baisse de précharge et le blocage des baroréflexes contrairement au propofol qui a un effet inotrope négatif faible avec une baisse modérée de précharge et postcharge.

4. Consommation de fentanyl et de vecuronium

Les quantités du fentanyl et du vecuronium consommées étaient plus importantes dans le groupe du thiopental ($P < 0,05$).

Dans le groupe de propofol, la moyenne de la quantité de fentanyl consommée était de $110 \pm 20,70$ μg par rapport à $153,33 \pm 29,68$ μg pour le groupe de thiopental. Et pour le vecuronium, elle était de $6,6 \pm 83$ mg dans l'autre groupe de propofol et $7,8 \pm 0,94$ mg dans le groupe de thiopental.

La diminution de la quantité de vecuronium utilisée avec le propofol est expliquée par le fait que ce dernier induit un certain degré de relaxation musculaire par son action directe sur la partie centrale de protoneurone, à coté de son effet bronchodilatateur marqué permettant une intubation plus facile et satisfaisante pour le praticien ainsi que pour le malade, contrairement au thiopental qui nécessite des doses supérieures et ceci est dû à son effet bronchoconstricteur conduisant à des conditions d'intubation moins bonnes.

Les interactions entre hypnotiques et le fentanyl modifient profondément les concentrations efficaces au cours de l'anesthésie, ce dernier potentialise l'effet sédatif du propofol et de thiopental. Le propofol produit un certain effet analgésique contrairement au thiopental qui possède un effet anti-analgésique ce qui justifie que la quantité de fentanyl associée au thiopental est plus importante que celle utilisée avec le propofol.

En effet, Le fentanyl est un puissant micro agoniste opioïde qui provoque une rigidité musculaire et même du spasme. On a dit déjà que le propofol provoque une relaxation musculaire tandis que le thiopental ne possède pas de propriété myorelaxante et par conséquent, ne diminue pas le degré de rigidité musculaire induit par le fentanyl. Ce qui nécessite une utilisation de doses plus élevées de vecuronium avec le thiopental.

La combinaison du propofol avec un protocole de fentanyl, vecuronium permettrait de réduire les doses de tous les médicaments nécessaires pour réaliser une anesthésie appropriée (la relaxation musculaire, une bonne analgésie et une dépression respiratoire minimale).

5. NVPO

Notre étude a montré que neuf patients avaient des vomissements postopératoires dans le groupe de propofol et douze patients dans le groupe de thiopental, ce qui correspond à 43% des patients sous propofol et de 57% sous thiopental ce qui signifie que l'incidence des vomissements post opératoires est plus importante dans le groupe de thiopental.

Donc les NVPO sont influencés par l'agent inducteur. D'après notre résultat l'induction au propofol diminuait 14% le risque de NVPO.

Ceci est expliqué par le fait que le propofol possède un effet antiémétisant direct qui contribue au confort du patient et à une amélioration du vécu de l'intervention. En revanche, l'augmentation modérée du nombre des patients qui avaient des vomissements postopératoires dans le groupe du propofol est expliqué par le fait que l'anesthésie générale utilise des agents émétisants à des degrés variables comme les halogénés utilisés en entretien pour potentialiser l'anesthésie, ainsi que les morphiniques qui favorisent la survenue des NVPO en

agissant sur la zone gâchette. Donc l'agent anesthésique utilisé en induction et entretien ainsi que les agents halogénés inhalés et morphiniques auraient une influence sur l'apparition des NVPO.

CONCLUSION

Le choix de l'anesthésique dépend de nombreux facteurs comme l'état de santé de patient, le type de chirurgie, mais aussi en fonction de son coût et sa disponibilité.

Dans cette étude , nous avons comparé les effets principaux des agents anesthésiques intraveineux les plus utilisés au niveau de notre service ,le propofol et le thiopental pour évaluer leurs propriétés afin de maîtriser leurs utilisations .

Les résultats ont montré que contrairement au thiopental, le propofol a des capacités d'assurer un réveil rapide et une extubation précoce dans des conditions confortables pour le malade avec peu d'effets secondaires ce qui explique son considération comme le chef de file des agents intraveineux en matière d'anesthésie ambulatoire ce qui nous incite a développer ce type d'anesthésie a l'avenir dans notre pays pour être au diapason des pays européens et anglo saxons permettant un déroulement facile des séquences opératoires et une sortie rapide du patient des unités de réveil et d'hospitalisation. En matière d'économie de santé la chirurgie ambulatoire est intéressante vu les dépenses réduites et aussi la diminution de la charge de travail du personnel soignant.

En revanche, Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation, ou sous leur contrôle, avec des précautions particulières afin d'éviter ces effets indésirables car Si la dose injectée est trop puissante, ce qui s'est passé pour feu la chanteur Michael Jackson, le corps connaît une dépression respiratoire et cardiovasculaire, ce qui peut entraîner un arrêt cardiaque.

Mais Il est important de noter que malgré les effets indésirables du thiopental, il reste une drogue classique très connue, utilisé en raison de son sécurité d'emploi et son rapidité d'action en induction.

43/2 → Noto

Bibliographie

1. Pleym H. Gender differences in drug effects: implication for anesthesiologists. Acta Anaesthesiol Scand; 2003; 59-241.
2. Réveil de l'anesthésie générale :
http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca07/html/ca07_30/ca07_30.html
3. Sous la direction de Phillipe Dailland. Anesthésie obstétricale. Edition Arnette 2003 ; 33-34.
4. L'utilisation de la sédation consciente par inhalation de MEOPA dans un service d'odontologie polyvalente thèse de doctorat par Hélène GAUTIER; p 13. Le site web: www.scd.uhp-nancy.fr
5. Médicaments de l'anesthésie générale :
http://ifcs.jeun.fr/search?search_author=anest4ever&show_results=posts
6. L'histoire de la prise en charge de la douleur dans son contexte de savoir et de pensée médicale et sociale. Thèse de doctorat par Vincent Lamouille ;p 20-22. Le site : www.scd.uhp-nancy.fr
7. histoire de l'anesthésie : www.myfutureanesthesia.blogspot.com/p/histoire-de-lanesthesie_06.html
8. histoire de l'anesthésie : sofia.medicalistes.org/spip/spip.php?article49.
9. Qu'est ce que l'anesthésie : <http://lyc58-romain-rolland.ac-dijon.fr/Pedago/TPE/Curare/anesthesie.html>
10. Préface du docteur Yves Morin Petit. LAROUSSE DE LA MEDECINE. Edition 2002 ; 51.

-
11. Eric GERARD, Hervé MOIZAN. Pratique odontologique au bloc opératoire. Edition CdP France ; 2010 ; 72-77.
 12. M.Talbert, G.Willoquet et R.Gervais. Guide Pharmaco étudiants et professionnels paramédicaux. 7^{ème} édition LAMARRE ; 2004 ; 177-201.
 13. Etude des produits anesthésiques utilisés dans les interventions chirurgicales en Chirurgie orthopédique et traumatologique. Thèse de doctorat par Dinding DIALLO; p 45.
 14. La consultation d'anesthésie : http://www.soins-infirmiers.com/consultation_anesthesie.php
 15. Bilan anesthésique préopératoire du patient âgé : <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php?sid=22548>
 16. Francis Bonnet et Thomas Lescot. analgésie et sédation en réanimation. Edition springer 2010 ; 152.
 17. F. Servin. Cours de Pharmacocinétique et pharmacodynamique des agents anesthésiques intraveineux. Hôpital Bichat, Paris.
 18. F.Duflo, S.Combet et J.Godard. Principes et protocoles en anesthésie pédiatriques. Edition Arnette 2009 ; 22.
 19. Dr Ph Gomis, D.A.R, CHU Remis. Pharmacologie des barbituriques. Cours EIADE/ Décembre 2006 ; 1.
 20. paul,G barash, bruce .F Cullen, Robert K stoelting, michael.K . cahalan ,M .Christine Stock. Clinical anesthesia. sixthe ediction; 2006; 451.
 21. Xavier Viviand. Praticien hospitalier ; 1998.
 22. Grounds RM, Moore M, Morgan M. The relative potencies of thiopentone and propofol. Eur J Anaesthesiol 1986; 3: 11-17.

-
23. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the hemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 1988; 43(Suppl):32-36.
24. Celleno D, Capogna G, Tomassetti M, Costantino P, Di Feo G, Nisini R. Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 1989; 62: 649-654.
25. Heath PJ, Kennedy DJ, Ogg TW, Dunling C, Gilks WR. Which intravenous induction agent for day surgery. A comparison of propofol, thiopentone, methohexitone and etomidate. *Anaesthesia* 1988;43:365-368.
26. Herregods L, Capiou P, Rolly G, De Sommer M, Donadoni R. Propofol for arthroscopy in outpatients. Comparison of three anaesthetic techniques. *Br J Anaesth* 1988;60:565-569.
27. C. Desbois. *Anesthésie volatile et circuits* ; 2010.
28. B. Debaene. *Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques inhalés*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS ; septembre 2002.
29. Le protoxyde d'azote : <http://www.etudiantinfirmier.com/urgrea/n2o.pdf>
30. les anesthésiques inhalés :
http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/tableau_comparatif_Halothane-Enflurane-Isoflurane-Desflurane-_Sevoflurane.pdf :
31. Les anesthésiques généraux : http://ispb.univ-lyon1.fr/ms/volume2/30-anesthesique_generaux.pdf
32. Jean-Louis Pourriat, Claude Martin. *Principe de reanimation chirurgicale*. 2^{ème} édition Arnette ; 2005 :613.
33. Michael M. Henry, Jeremy N. Thompson; Traduction de la 1^{ère} édition anglaise par Jean Milaire. *Chirurgie Clinique*. 2003 :79- 80.

-
34. Patrick Hertagen, Claude Fuilla. Analgésie, sédation et anesthésie préhospitalières. 2^{ème} édition Arnette ; 2006 : 87-89.
35. Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle afin d'évaluer le système nerveux autonome : son rôle en anesthésiologie : www.anesthesiologieconferences.ca/crus/anesthfre6_2_07.pdf
36. Knight BP, Pelosi F, Michaud GF, et al. Clinical consequences of electrocardiographic artifact mimicking ventricular tachycardia. N Engl J Med 1999.
37. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. Anesthesiology 1998 ; 89.
38. hertgen P, albaladejo P, domanski L, micheal A. monitoring de la pression artérielle invasive en réanimation préhospitalière 1998.
39. Jean-Michel Bretagne. L'oxymétrie de pouls: un moyen simple de surveillance de l'oxygénation, Assistance publique-Hôpitaux de Paris ; 1991 :63.
40. Francis Maigrot. Monitoring du CO2 par capnométrie et par voie transcutanée au cours de la coeliochirurgie chez l'enfant ; 1997.
41. Cholécystite et cholécystectomie : <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifs/cours/cholecystite-et-cholecystectomie.html>
42. Michel Vaubourdolle. Médicaments, pharmacie-biologie : concours de l'internat, formation continue. 3^{ème} édition ; 2007 : 682-686.
43. Etude des nausées et vomissements postopératoires à l'hôpital gabriel touré de bamako. monsieur tala talom yannick andre : www.keneya.net/fmpos/theses/2008/med/pdf/08M189.pdf

ANNEXES

ANNEXE 1

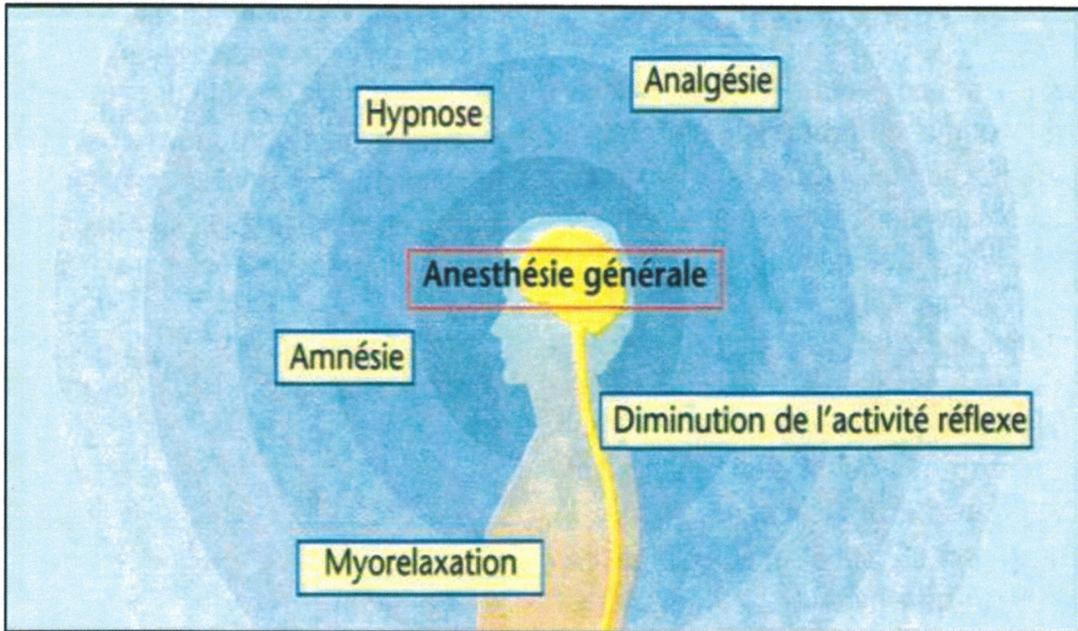


Figure 1 : composantes d'une anesthésie générale. [32]

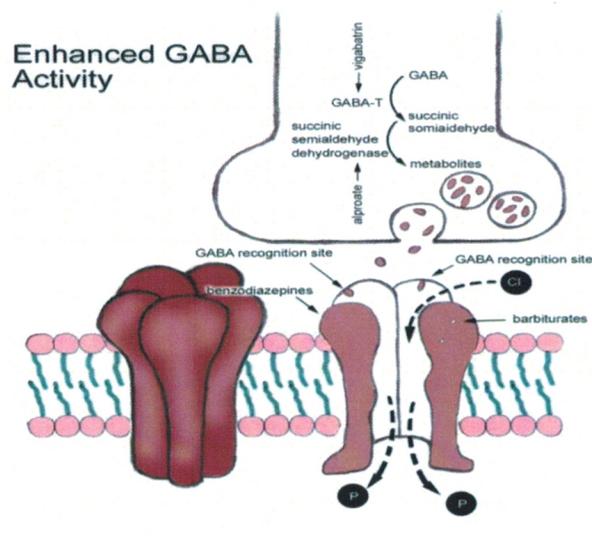


Figure 4: l'hyperpolarisation provoquée par stimulation du GABA. [31]

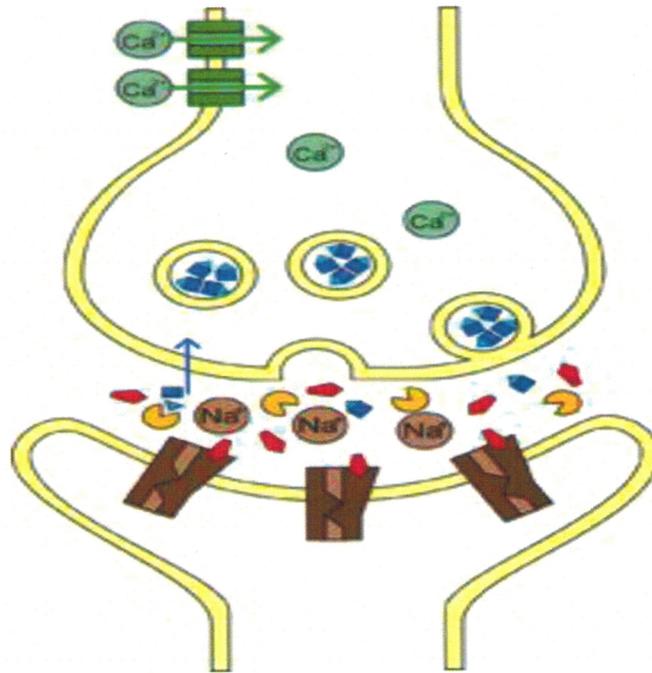


Figure 5: schéma du mode d'action des curares. [31]

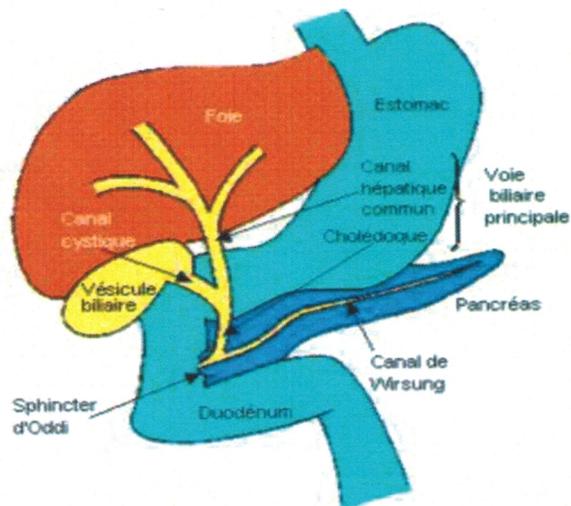


Figure 6: la localisation de la vésicule biliaire. [41]

ANNEXE 2

Tableau 1 : Classification du de l'état de santé du patient (les scores ASA). [15]

Score	État de santé du patient
Score 1	Patient sain, en bonne santé, C'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
Score 2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère, diabète.
Score 3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante.
Score 4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)
Score 5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale.

Tableau 2: Protocole d'administration des anesthésiques généraux administrés par voies intraveineuse. [12]

DCI/Sécialités(liste1)	Posologies-Mode d'utilisation
Thiopental sodique inj. NESNODAL fl 500mg fl.1g solution	Induction: Adulte:3à5mg/kg Enfant:4à5mg/kg Entretien: réinjection de doses décroissantes à la demande(ne pas dépasser 0.75 à1g pour une anesthésie de 40 à 60min) remarque: solution injectable de ph élevé ,devant être administrer à une concentration≤5%
Propofol(DIPRIVAN)amp.200mg/20 mg/ml fl 500mg/50ml seringue 500mg/50ml fl 1000 mg/100ml seringue 1000mg/50ml	Induction : Adulte : 1.5à2.5mg/kg Enfant et nourrisson ≥ mois :2.5à 5 mg/kg Entretien : Adulte :0.1à.2mg/kg/min (6à12mg/kg/h)en perfusion ou réinjections de 20 à 25%de la dose initiale Enfant et NOUR≥1mois :9à 15 mg/kg/h Anesthésie ambulatoire(chirurgies urologique, stomatologique, gynecologiq ue mineure) :2mg/kg En complétant d'une anesthésie locorégionale : 3à 4 mg/kg
Etomidate inj.(HYPNOMIDATE) amp.20mg/10ml (ETOMIDATE LIPURO) amp.20mg/10ml	Induction :0.25 à0.40mg/kg IV Non indiqué chez l'enfant ≤2ans
Ketamine inj. (KETALAR) amp.50mg/5 ml amp.250mg/5ml amp250mg/2.5ml	Induction : IV :1 à 4.5 mg/kg IM :6.5à 13mg/kg Entretien :réinjection de doses équivalentes à la moitié de la dose d'induction IV ou IM
Midazolam inj. (HYPNOVEL) amp.5mg/1 ml amp.5mg/5ml amp50mg/50ml	Prémédication avant anesthésie générale: Adulte: voie IM 0.07à0.12 mg/kg 30min avant l'induction Enfant :voie orale 0.3 à0.4mg/kg 15 min avant l'induction Induction :.15 à.30mg/kg IV avant une anesthésie générale Entretien :0.03 à0.1 mg/ kg

Tableau 3 : Propriétés et effets indésirables des anesthésiques administrés par voie Intraveineuse. [12]

	NESDONAL Thiopental	DIPRIVAN Propofol	HYPNOMIDATE Étomidate	KETAMINE Kétamine	HYPNOZEL Midazolam
Caractéristiques • délai d'action • durée d'action	30 sec à 1 min 15 à 30 min	30 à 40 sec 5 à 10 min	30 sec 4 à 6 min	1 min 5 à 15 min	2 min 10 a 20 min l a 2 h
Propriétés pharmacologiques					
Système nerveux central	effet hypnotique et anticonvulsivant	Réveil rapide et de bonne qualité	Réveil rapide	Hallucinations et agitation au réveil	Effet hypnotique, anxiolytique, anticonvulsivant
Système cardio-vasculaire • pression artériel • fréquence cardiaques • débit cardiaque • dépression cardiovasculaire	↓ ↑ ↓ ++	↓ (modérée) ↓ (modérée) ↓ (modérée) +	↓ (modérée) — — —	↑ ↑ — —	↓ — — ↓
System respiratoire • dépression respiratoire • broncho constriction	+ —	+ —	— —	— Bronchodilatation	+ —
Effets insdésirables					
•Histamino – libération • douleurs au point d'injection • nécrose extravasation • nausées; vomissements	+ + + +	— + — —	— ++(atténuées par la forme lipuro) + ++	— — — —	— — — —

Tableau 4 : Propriétés des morphiniques spécifiques de l'anesthésie. [12]

	FENTANYL fentanyl	RAPIPEN Alfentanil	SUFENTA Sulfentanyl	ULTVA Remifentanil
Caractéristiques				
• délai d'action	1 min	30 s	45 s	30 s
• durée d'action	20 à 30 min	7 à 10 min	30 à 40 min	5 à 10 min
Propriétés pharmacologiques				
système nerveux central	+++++	++	+++++	+++++
• analgésie	+	+	++	+
• sédation (effet narcotique)	+	+	-	-
• effet épileptogène				
Système cardiovasculaire				
• dépression	+	+	-	+
System respiratoire				
• dépression	+++	+++	+++	+++
• Bronchoconstriction	+	+	+	
Divers				
• vomissements, nausées	++	++	++	++
• histaminolibération	-	-	-	-
• hypertonie musculaire	++	++	++	++

Tableau 5 : Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des curares. [12]

Spécialité	Mode d'action	Délai d'action	Durée d'action
Suxaméthonium (CELOCURINE)	Dépolarisant	1 min	10 à 12 min
Pancuronium (PAVULON)	non dépolarisant	3 à 5 min	90 à 180 min
Vécuronium (NORCURON)	non dépolarisa	3 min	40 à 60 min

Tableau 5 : (suite).

Spécialité	Mode d'action	Délai d'action	Durée d'action
Atracurium (TRACRIUM)	non dépolarisant	3 min	40 à 60 min
Rocuronium (ESMERON)	non dépolarisant	1,5 min	40 à 60 min
Mivacurium(MIVACRON)	non dépolarisant	2,5 min	15 à 30 min
Cisatracurium (NIMBEX)	non dépolarisant	3 à 5 min	50 à 75 min

Tableau 6 : Protocoles d'administration des curares lors de l'anesthésie. [12]

DCI/spécialités	Posologie-Mode d'utilisation
Suxaméthonium inj. (CELOCURINE) amp.100mg/2 ml	Induction :1mg/kg ENF :1.5mg/kg
Pancuronium inj. (PAVULON) amp.4mg/12 ml	Induction :0.01 mg/kg IVD Entretien :0.01 à .03 mg/kg IVD toutes les 45 à 60min
Vécuronium inj. (NORCURON) amp.4mg amp.10mg	Induction : 0.10 mg/kg IVD lente Entretien :0.03 mg/kg IVD toutes les 20 à 30 min
Atracurium inj. (TRACRIUM) amp.25mg/2.5 ml amp.50mg/5 ml amp.250mg/25 ml	Induction:0.5mg/kg IVD lente Entretien:0.1 à 0.2 mg/kg IVD lentes toutes les 20 à 40 min (ou perfusion continue: 0.3 à0.6 mg/kg/h)
Rocuronium inj. (ESMERON) amp.50mg/5ml	Induction:0.6mg/kg IVD Entretien:0.15 mg/kg (ou perfusion continue: 0.3 à0.6 mg/kg/h)
Mivacrium inj (MIVACRON) amp.10mg/5 ml amp.20mg/10 ml	Induction:0.2mg/kg IVD I Entretien:0.1 mg/kg IVD toutes les 15 min (ou perfusion continue: 0.5 à0.6 mg/kg/h)
amp.5mg/2.5 ml amp.10mg/5 ml amp.20mg/10 ml amp.150mg/30 ml	Induction:0.15mg/kg Entretien:0.03 mg/kg en réinjection (ou perfusion continue: 0.12 mg/kg/h)

Tableau 7: Anesthésie et arrêt des médicaments interférant (conduite à tenir).[12]

Traitements en cours et interactions.	Conduite à tenir
Médicaments arrêtés en préopératoire sauf avis contraire, ou nécessitant des précautions lors de l'anesthésie	
<p>IMAO non sélectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • accumulation de catécholamines à l'origine d'accidents cardiovasculaires graves au cours de l'anesthésie (accès hypertensifs, troubles du rythme) • inhibition de systèmes enzymatiques assurant la dégradation de médicaments utilisés en anesthésie neuroleptiques, morphiniques, benzodiazépines, barbituriques 	la gravité de ces accidents impose l'arrêt du traitement deux semaines avant une intervention prévue en cas d'urgence, les morphiniques, les amines pressives et la CELOCURINE sont à éviter
<p>IMAO sélectifs de type A</p> <p>ils sont plus maniables que les précédents mais les interactions sont du même type</p>	le traitement est interrompu 6 h avant l'anesthésie
<p>Antidépresseurs tricycliques</p> <ul style="list-style-type: none"> • peuvent créer une instabilité tensionnelle, des troubles du rythme • interagissent avec des agents anesthésiques: <ul style="list-style-type: none"> - halothane: prédisposition aux arythmies ventriculaires - enfurane : effet convulsivant majoré - dropéridol; risque d'hypotension artérielle accru 	le traitement est poursuivi jusqu'à la veille de l'intervention il faut éviter; l'Halothane, l'enfurane, le dropéridol
<p>Antiparkinsoniens</p> <p>la lévodopa se transforme en dopamine qui peut interférer avec de nombreux anesthésiques</p>	il convient d'arrêter le traitement ou lévodopa 6 h avant l'intervention en revanche, les antiparkinsoniens anticholinergiques doivent être poursuivis
<p>Antiagrégants plaquettaires</p> <p>allongement du temps de saignement</p>	interrompre le traitement une semaine avant l'intervention
<p>Anti vitamines K</p>	interrompre le traitement quelques jours avant l'intervention un relais par l'héparine est réalisé en cas d'urgence, administrer une association de facteurs de coagulation vitamine K—dépendants

Antihypertenseurs centraux alphaméthylidopa (ALDOMET): toxicité hépatique	traitement maintenu mais contre-indique l'utilisation de l'halothane
Antidiabétiques oraux sulfamides, biguanides	arrêt la veille de l'intervention, le relais est pris par l'insuline
Contraceptifs oraux risques de complications thrombo-emboliques	interrompre le traitement un a trois moi avant l'intervention
Isoniazide hépatotoxique	ne pas l'associer a l'halothane
Aminosides - polymyxines – lincosanides potentialisent les curares	réduire les doses du curare
Anorexigènes risque d'altérations cardiovasculaires préopératoires	interrompre le traitement une semaine avant l'intervention
Inhibiteur de l'enzyme de conversion IEC	interrompre le traitement la veille ou l'avant- veille de l'intervention selon la durée d'action de l'IEC afin d'éviter les risques d'hypotension peropératoire
Médicaments dont l'administration est poursuivie en peropératoire	
Neuroleptiques	le traitement peut être poursuivi
Lithium • il interagit avec: - les curares (potentialisation) - les hypnotiques • il entraine des arythmies a doses toxiques; toute hyponatrémie entraine un risque d'accumulation	le traitement peut être poursuivi des lithémies répétées s'imposent il faut surveiller la natrémie
Antiépileptiques les morphiniques peuvent provoquer des crises convulsives même chez le sujet sain	chez les épileptiques traités, il est indispensable de maintenir le traitement
Morphiniques	les agonistes purs sont poursuivis jusqu'à la fin de l'intervention les agonistes-antagonistes (PORTAL, TEMGESIC, NUBAIN) sont remplacés par des agonistes purs pendant la période préopératoire
Clonidine (CATAPRESSAN) rebond hypertensif sr arrêt brutal	traitement maintenu au besoin par voix parentérale
Bétabloquants si arrêt brutal: risqua d'infarctus et poussés hypertensives	traitement poursuivi, au besoin renforcé pendant la période préopératoire (forme intraveineuse)
Antiangoreux	intérêt de poursuivre, de majorité le traitement voir d'instituer un traitement anti-

	ischémique chez le coronarien
Antiarythmiques	maintenir le traitement jusqu'à jour de l'intervention
Cardiotoniques digitaliques interférences avec l'anesthésie: majoration de troubles de conduction et du rythme lors d'hypoxémie ou hypokaliémie	ne pas interrompre le traitement corriger une éventuelle déplétion potassique
Antiasthmatiques par voie injectable insuline	poursuivre impérativement le traitement au besoin traitement maintenu le matin de l'intervention administration d'une insuline semi-lente à la moitié de la dose habituelle
Corticoïdes augmentation des besoins hormonaux en période chirurgicale	traitement poursuivi et même majoré

Résumé

Le présent travail s'intéresse à une étude comparative de deux anesthésiques généraux intraveineux, le propofol et le thiopental au niveau de service de chirurgie B CHU-tlemcen. Afin de réaliser notre étude on a suivie Quarante six patients qui ont subi une anesthésie générale pour une cholécystectomie avec intubation orotrachéale. Ces patients ont été répartis en deux bras. L'induction a été réalisé avec (2,5 mg/Kg) de propofol pour le premier groupe et (5mg/Kg) de thiopental pour le deuxième groupe en combinaison avec le vecuronium 0,1 mg /Kg et de fentanyl 0.2-0.3 µg/kg. L'entretien a été effectué par l'administration de gaz inhalé, myorelaxant, analgésique, voir des doses supplémentaires de Propofol (10-20mg) ou du thiopental (25-50mg) lorsque cela est nécessaire lors de la procédure. Le délai d'extubation était inférieur dans le groupe propofol 17,48±5,4 min versus 25,48±7.51min dans le groupe de thiopental ($p<0,05$).

Les caractéristiques de l'induction du propofol et du thiopental après l'induction n'étaient pas similaires; le propofol a semblé avoir un effet dépresseur plus que le thiopental sur la réponse circulatoire à l'anesthésie avec diminution systolique et diastolique plus de 30%. Les quantités de fentanyl et de vecuronium utilisées étaient significativement inférieurs pour le groupe de propofol. La fréquence des vomissements postopératoires était plus fréquente dans le groupe du thiopental.

Mots clés : Propofol, thiopental, anesthésie, réveil, cholécystectomie.

Abstract

This work focuses on a comparative study of two intravenous general anesthetics, propofol and thiopental at surgical ward B-CHU Tlemcen. To achieve our study we followed Forty-six patients underwent general anesthesia for cholecystectomy with orotracheal intubation. These patients were divided into two branches. Induction was performed with (2.5 mg / kg) of propofol for the first group and (5mg/kg) of thiopental for the second group in combination with vecuronium 0.1 mg / kg and fentanyl 0.2-0.3 µg/kg. The maintenance was carried out by the administration of inhaled gase, muscle relaxant, analgesic; see additional doses of propofol (10-20mg) or thiopental (25-50mg) when necessary during the procedure. Time to extubation was lower in the propofol group 17.48 ± 5.4 min versus 25.48 ± 7.51min in the thiopental group ($p<0,05$).

The characteristics of the induction of propofol and thiopental after induction were not similar; propofol appeared to have a depressant effect than thiopental on circulatory response to anesthesia with reduced systolic and diastolic blood pressure over 30%. Quantities of fentanyl and vecuronium used were significantly lower for the group of propofol. The frequency of postoperative vomiting was more common in the thiopental group.

Keywords: Propofol, thiopental, anesthesia, awakening, cholecystectomy.