

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Intérêt des antidotes des anesthésiques généraux au bloc
opératoire en chirurgie générale.**

Présenté par :

KHIAT Radia

MIHOUB Nesrine

Soutenu Le 24Mai2017.

Le Jury

Président :

Dr H. MEFTAH

Maitre assistante en anesthésie et réanimation

Membres :

Dr S. KHATIR

Maitre assistante en anesthésie et réanimation

Dr I. MOKHTARI

Maitre assistante en pharmacie clinique

Encadreur :

M. BENSENANE

Maitre assistante en anesthésie et réanimation

Remerciements

Avant tout, on remercie Allah qui nous a guidé et donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

La construction de ce mémoire n'aurait été possible sans l'intervention de certaines personnes. Qu'elles trouvent ici l'expression de nos plus sincères remerciements pour leurs précieux conseils.

Nous adressons le grand remerciement :

À Madame le docteur M. Bensenane, directrice de thèse;

Vous nous avez fait un grand honneur d'accepter la direction de notre thèse,

Pour nous avoir fait découvrir et apprécier l'univers de l'anesthésie,

Pour votre patience et compréhension devant nous tout au long de l'élaboration de ce mémoire,

Veillez recevoir ici les plus sincères remerciements.

À Madame le Docteur H. MEFTI, Présidente de jury,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail,

Pour avoir coordonné notre doctorat en pharmacie,

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À Madame le Docteur S. Khatir, membre du jury;

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail,

Nous vous remercions pour votre disponibilité,

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

À Mademoiselle le Docteur I. MOKHTARI, maître assistante en pharmacie clinique membre du jury ;

Nous sommes très honorés de votre présence dans ce jury,

Pour votre gentillesse qui impose le plus grand respect,

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

À Madame le Docteur L. HENAOUI, maître assistante en épidémiologie,

Pour ses orientations et pour son soutien durant toute l'année.

Trouvez ici nos sincères remerciements.

À Monsieur M. BERRICHI, maître assistant en pharmacie clinique,

Pour votre gentillesse, votre grande disponibilité,

Vos précieux conseils étaient essentiels à la mise en route de ce travail,

et surtout pour votre patience avec nous, de nous avoir aidé et facilité la tâche.

Trouvez ici nos profonds respects et nos sincères remerciements.

Dédicace :

J'ai l'immense plaisir de dédier ce travail :

A ma très chère mère;

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

A ma grand-mère maternelle ;

Qui m'a accompagnée par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A mes chères sœurs « Ikram », « Kniza », « Farouha » et notre nounou « Mohamed » ;

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A mon neveu « Wassimou » et ma nièce « Inès »;

Puisse Dieu vous garde, éclaire votre route et vous aide à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A ma chère tante « Samira », son mari « Rachid », et mon oncle « Hocine » et sa famille ;

Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

A mes chères cousines « Hanoune » et « Badour » ;

Vous m'avez toujours soutenu et vous continuez à le faire .Je vous considère beaucoup plus comme mes sœurs que comme des cousines .Je vous souhaite tous bonheur, santé et prospérité.

A mon adorable binôme ET sœur « Mihoub Nesrine »;

Avec qui j'ai passé de bonnes années d'études et qui a enduré avec moi toutes les difficultés de ce travail ainsi qu'à toute sa famille.

Puisse Dieu, vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mes chères amies « Tiha », « Dounia », « Fatima » et « Samia » ;

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Khiat Radia

Dédicace

Je dédie ce modeste travail ;

A ma très chère ma grande mère l'Hadja FATIHA : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. A la femme qui m'a aidé à comprendre la vie et devenir plus forte. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

MERCI pour tous ce que tu m'as appris ; tes conseils, tes leçons de vie qui resteront un héritage précieux pour le reste de ma vie, je suis fière d'être ta petite fille.

Puisse Allah, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte jamais je ne vous déçoive, Je vous aime énormément.....

A toute ma famille, A ma chère tante **Amel**, qui était comme la sœur pour moi, pour votre compréhension, votre patience envers moi, votre aide et votre disponibilité permanente.

Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que vous me portez envers moi. Je ne saurais jamais comment exprimer mes sentiments.....

A tous la famille MESLOU, mes chères ancies «**Bouamama, faiçal, badredine et said**», mes chères tantes «**Nadjia, faiza et la chère sabah**», mes belles sœurs et leurs enfants, vous avais toujours une place du choix dans mon cœur.

A ma petite Bessma, je te souhaite une longue vie et que dieu vous protège.

A mon binôme et ma sœur KHIAT Radia, merci pour toutes ces années passées ensemble, merci pour les moments inoubliables ; pour le mal et le bien tu étais toujours là merci pour ta patience ton soutien et ta présence dans ma vie. Tu auras toujours une place spéciale dans mon cœur.

A ma chère amie Tiha, merci pour les bonne moments qu'on a passé ensemble, merci pour l'ambiance et ta souris inoubliable, Tu étais pour moi plus qu'une amie et tu resteras pour toujours ...

A toute ma deuxième famille, Nassima, Zineb, Imane , Fatima, Kika, Nara et la future maman Nouria chaque merveilleux souvenir passer avec vous.

A ma chère Hanane, merci pour votre aide et merci pour le SPSS ?hhhhhh.....

MIHOUB Nesrine

Sommaire :

Introduction.....	2
Partie théorique	3
Chapitre1 : Généralités sur les anesthésiques généraux.....	4
1. Généralités.....	5
1.1. Histoire de l'anesthésie	5
1.2. Définition	5
2. Indication de l'anesthésie générale	6
3. Caractéristiques des drogues anesthésiques	6
4. Mécanisme d'action des anesthésiques généraux.....	7
5. Déroulement de l'anesthésie générale.....	7
6. Différentes classes des anesthésiques généraux	12
6.1.Hypnotiques	12
6.1.1. Agents anesthésiques intraveineux AAIIV	12
6.1.2. Agents anesthésiques par inhalations AAI.....	14
6.2.Les analgésiques ou les morphiniques.....	15
6.3. Les curares	16
6.3.1. Les curares dépolarisants	16
6.3.2. Les curares non dépolarisants	17
Chapitre2 : Généralités sur les antidotes des anesthésiques généraux.....	18
1. Généralités.....	19
1.1.Introduction.....	19
1.2.Définition d'un antidote.....	19
1.3. Classification des antidotes.....	19
2. Les antidotes des curares.....	20
2.1. les anticholinestérasiques.....	20
2.1.1. Généralités	20
2.1.2. Indications des anticholinestérasiques.....	23
2.1.3. Structure des anticholinestérasiques.....	24
2.1.4. Mode d'action des anticholinestérasiques.....	24
2.1.5 Pharmacocinétique.....	26
2.1.6. Pharmacodynamie.....	27
2.1.7. Contre-indications.....	27
2.1.8. Effets pharmacologiques.....	28
2.1.9. Facteurs modifiants l'efficacité des anticholinestérasiques	29
2.1.10. Interactions médicamenteuses.....	30
2.2. Cyclodextrines : Sugamamadex.....	31
2.2.1. Structure.....	31
2.2.2. Mécanisme d'action.....	32
2.2.3. Pharmacologie du sugammadex.....	34
2.2.4. Contre-indications et effets indésirables	34
2.2.5. Précautions d'emploi	35
3. Anti morphiniques.....	35
3.1. Généralités.....	35
3.2. Naloxone(Narcan®).....	38

3.2.1. But de l'antagonisation.....	38
3.2.2. Pharmacologie de la naloxone.....	38
3.2.3. Pharmacodynamie.....	39
3.2.4. Contre-indications.....	40
3.2.5. Effets indésirables.....	40
3.2.6. Interactions médicamenteuses.....	40
4. Les antidotes des benzodiazépines :Flumazénil.....	41
4.1. But de l'antagonisation.....	41
4.2. Pharmacocinétique.....	41
4.3. Pharmacodynamie.....	41
4.4. Effets indésirables.....	42
4.5. Contre-indications.....	42
Chapitre3: Indication des antidotes en chirurgie générale.....	43
1. Introduction.....	44
2. Indication des antidotes des anesthésiques généraux en chirurgie générale.....	44
2.1. Retard de réveil.....	44
2.1.1. Curarisation résiduelle.....	45
2.1.2. Surdosage en morphiniques.....	48
2.1.3. Surdosage en benzodiazépines.....	49
2.2. Intubation difficile voire impossible.....	49
Partie pratique.....	51
I. Introduction.....	52
II. Matériel et méthode.....	52
1. Objectifs d'étude.....	52
2. Type d'étude.....	52
3. Population d'étude.....	52
4. Recueil des données.....	53
5. Critères de jugement.....	53
6. Variables d'étude.....	54
7. Matériel.....	55
8. La gestion des données.....	55
9. Résultats.....	56
10. Analyse et discussion.....	82
11. Conclusion.....	91
Conclusion générale.....	92
Annexes.....	94
Bibliographie.....	97

Liste des tableaux :

Tableau 1 : La classification ASA.....	8
Tableau 2 : Les drogues utilisées en prémédication.....	11
Tableau3 : Indications, contre indications et propriétés pharmacocinétiques des hypnotiques intraveineux.....	13
Tableau4 : Indications et propriétés pharmacocinétiques des morphiniques.....	15
Tableau5 : Doses et délai d'action des curares.....	18
Tableau6 : Principales caractéristiques pharmacologiques des anticholinestérasiques chez le patient normal (N) et insuffisant rénal.....	27
Tableau7 : Actions spécifiques et répartition des récepteurs dans le SNC.....	35
Tableau8 : Répartition des patients selon les antécédents médicamenteux.....	61
Tableau9 : Répartition des patients selon les indications chirurgicales.....	63
Tableau10 : Répartition selon le cout.....	81

Liste des figures :

Figure1 : Hétérogénéité structurale des anesthésiques intraveineux.....	14
Figure2 : Mécanisme d'action de l'acétylcholinestérase.....	21
Figure3 : Structure moléculaire des anticholinestérasiques.....	24
Figure4 : Mécanisme d'action des anticholinestérasiques (néostigmine).....	25
Figure5 : Mécanisme d'action des différentes molécules agoniste et antagonistes au niveau de la jonction neuromusculaire.....	26
Figure6 : Structure chimique du sugammadex.....	32
Figure7 : Structure par cristallographie d'une molécule du rocuronium et d'une molécule du sugammadex.....	32
Figure8 : Encapsulation d'une molécule du rocuronium par une molécule du sugammadex.....	33
Figure9 : Neutralisation des molécules des curares par les molécules du sugammadex....	34
Figure10 : Courbe dose-effet des antagonistes purs.....	37
Figure11 : Structure chimique de la naloxone.....	38
Figure 12 : Mécanisme d'action des agonistes et antagonistes purs.....	40
Figure13 : Curarimètre.....	46
Figure14 : Train du quatre.....	47
Figure15 : Répartition selon l'utilisation des antidotes.....	57
Figure16 : Répartition selon le sexe.....	58
Figure17 : Répartition selon le l'âge.....	59
Figure18 : Répartition selon le poids.....	60
Figure19 : Répartition selon ASA.....	62
Figure20 : Répartition selon le type de curare utilisé.....	64
Figure21 : Répartition selon l'antidote utilisé.....	65
Figure22 : Répartition selon l'indication des antidotes.....	66
Figure23 : Répartition selon la dose du fentanyl et la durée d'intervention.....	67
Figure24 : Répartition selon la dose du naloxone.....	68
Figure25 : Répartition selon le délai de réveil.....	69
Figure26 : Répartition selon les variations de la fréquence cardiaque.....	70
Figure27 : Répartition selon les variations de la tension artérielle moyenne.....	71
Figure28 : Répartition selon les variations d'état des pupilles.....	72
Figure29 : Répartition des patients sous néostigmine selon le type de curare utilisé.....	73
Figure30 : Répartition selon le délai de réveil.....	74
Figure31 : Répartition selon les variations de la fréquence cardiaque.....	75
Figure32 : Répartition selon les variations de la tension artérielle moyenne.....	76
Figure33 : Répartition des patients sous sugammadex selon le type de curare utilisé.....	77
Figure34 : Répartition selon le délai de réveil.....	78
Figure35 : Répartition selon les variations de la fréquence cardiaque.....	79
Figure36 : Répartition selon les variations de la tension artérielle moyenne.....	80

Abréviations :

AAI	Agents anesthésiques par inhalation.
AAIV	Agents anesthésiques intraveineux.
ACE	L'acétylcholinestérase.
Ach	Acétylcholine.
AG	Anesthésie générale.
AL	Anesthésie locale.
ALR	Anesthésie locorégionale.
ASA	American Society of Anesthesiologists.
BZD	Benzodiazépine.
DA	Drogues anesthésiques.
FC	Fréquence cardiaque.
GABA	Acide gamma amino butyrique.
HTA	Hypertension artérielle.
IC	Insuffisance cardiaque.
ID	Intubation difficile.
IH	Insuffisance hépatique.
IR	Insuffisance rénale.
IV	Voie intraveineuse.
N	Normale.
TA moy	Tension artérielle moyenne.
SRDA	Système réticulé descendant activateur.
SRDI	Système réticulé descendant inhibiteur.
SSPI	Salle de Surveillance Post Interventionnelle.
TOF	Train of four
5-HT	5-Hydrox tryptamine (sérotonine).

Introduction:

Introduction :

L'anesthésie est un ensemble de techniques qui ont pour but d'abolir la douleur et avoir un bon relâchement musculaire afin de permettre le déroulement normal de l'acte chirurgical. Néanmoins la période de réveil est une phase critique au cours de laquelle surviennent près de la moitié des accidents imputables à l'anesthésie en raison des risques liés ; au conséquence de l'acte pratiquée, à la pathologie préexistante du patient mais aussi aux effets résiduels des médicaments administrés.

Ces effets résiduels sont le plus souvent dus à un surdosage absolu ou relatif en anesthésiques (morphiniques et curares) en rapport avec un approfondissement excessif de l'anesthésie ou avec des interactions médicamenteuses. Pour cela, il existe des antidotes spécifiques pour chacune de ces classes pharmacologiques : naloxone contre les effets des morphinomimétiques, anticholinestérasiques contre la curarisation résiduelle induite par les curares non dépolarisants, et flumazénil contre les effets des benzodiazépines. Tous ces antagonistes sont d'une efficacité remarquable, mais leur utilisation doit suivre un protocole précis afin de maintenir des exigences de qualité dans la prise en charge de nos patients.

Partie Théorique

Chapitre I:
Généralités sur les
anesthésiques généraux.

1. Généralités:

1.1 .Histoire de l'anesthésie générale:

L'anesthésie générale (AG) à ses débuts était liée à l'art dentaire. Le premier qui a réalisé une anesthésie générale est le docteur Wells, il découvrit les vertus analgésiantes du protoxyde d'azote en 1844, qu'il utilisa pour les extractions dentaires.

Deux ans après, Morton, utilisa le pouvoir anesthésiant de l'éther pour la même indication. Quant au premier acte chirurgical proprement dit, effectué par Morton lui-même sous anesthésie générale, il concernait l'exérèse d'une tumeur bénigne du plancher buccal¹. Cette première anesthésie divine témoigne de l'intérêt que l'homme a toujours porté à la douleur et à sa maîtrise. Pourtant, le terme d'anesthésie a longtemps désigné la perte pathologique de la sensibilité. Ce n'est que vers le milieu du XIXe siècle, que le mot prend le sens que nous lui connaissons aujourd'hui grâce aux progrès majeurs de la médecine.

C'est en réalité grâce à l'essor de la chimie moderne et à la découverte de molécules nouvelles que cette discipline antique va faire des progrès jusqu'alors inimaginables². C'est de façon concomitante que la chirurgie va enfin pouvoir prendre son envol. L'immobilité et la disparition de la souffrance vont permettre la réalisation de gestes chirurgicaux jusqu'alors impossibles.

1.1.Définition:

L'anesthésie générale , ou AG , est un acte médical dont l'objectif principal est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse³ , obtenue à l'aide des médicaments (drogues anesthésiques) par voie intraveineuse et/ou inhalés , et associant agents hypnotiques , agents morphiniques (analgésiques puissants) et myorelaxants ou curares , cette anesthésie permet la réalisation sans mémorisation et sans douleurs des interventions chirurgicales et de certains examens invasifs .

L'anesthésie générale classique se caractérise par quatre critères :

- Une narcose ou ataraxie, perte de conscience profonde,
- Une analgésie centrale, perte de sensibilité,
- Un relâchement musculaire,
- Une protection neuro-végétative en regard du geste opératoire.

2. Indications de l'anesthésie générale:

Il s'agit de tout acte dont le caractère douloureux et désagréable est insupportable chez un sujet conscient :

- Chirurgie profonde ;
- Chirurgie superficielle (anesthésie de « confort ») ;
- Actes non chirurgicaux : examen clinique douloureux ou désagréable (pédiatrie), endoscopies digestives, chocs électriques externes, sismothérapie, actes de radiologie interventionnelle ;
- Contre-indications à l'anesthésie locale (AL) ou locorégionale (ALR) secondaires soit à la nature de l'intervention (localisation anatomique, durée de l'intervention), soit au terrain du patient ;
- Refus du patient de l'anesthésie locorégionale.

3. Caractéristiques des drogues anesthésiques:

Les drogues anesthésiques DA sont capables de provoquer une sorte de coma contrôlé. Pour être utilisé sans danger chez le patient, les anesthésiques doivent:

1°) Avoir une action réversible c'est à dire permettant un retour rapide et complet du patient dans son état d'avant l'anesthésie, grâce au métabolisme et excrétion des produits⁴,

2°) Avoir une action contrôlable (vigilance de l'anesthésiste) grâce à la surveillance des signes cliniques pendant l'anesthésie,

3°) Avoir une action prévisible (prévoir la dose anesthésique ainsi les effets secondaires),

4°) Avoir un quotient thérapeutique élevé, ce qui garantit la marge de sécurité. Le rapport entre la dose létale et la dose efficace doit être élevée.

5°) Avoir des effets secondaires minimes. Bien connaître la pharmacodynamie de chaque drogue anesthésique et la manière de faire face aux effets indésirables avant d'en faire usage.

4. Mécanisme d'action des anesthésiques généraux:

Les anesthésiques généraux sont des substances dont l'affinité pour le système nerveux est liée à une forte liposolubilité. Le mode d'action principal semble être une activation des voies inhibitrices et une inhibition des voies activatrices cérébrales¹³. Ils diminuent l'excitabilité des neurones cérébraux, bloquent la transmission des influx nerveux dans l'encéphale, soit en agissant sur la libération des neuromédiateurs, soit en bloquant leur recaptage, soit en se fixant compétitivement sur les récepteurs. Parmi les neuromédiateurs, dont la physiologie est ainsi affectée, on peut citer l'acétylcholine (Ach), la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine (5-HT), l'acide gamma amino butyrique (GABA) et les acides aminés.

Les sites d'action majeurs des anesthésiques sont les centres corticaux (néocortex et corps striés) et la formation réticulée^{3, 13}. L'action des anesthésiques généraux sur ces sites s'étalent dans le temps : en premier ils agissent sur les centres corticaux puis sur les éléments rostraux de la formation réticulée (formation diencephalique et mésencéphalique = système réticulé descendant activateur ou SRDA) et enfin sur les éléments caudaux de la formation réticulée (formation réticulée bulbopontique = système réticulé descendant inhibiteur ou SRDI). Ceci détermine la chronologie de leurs effets et la distinction de quatre stades:

Le stade I de l'analgésie,

Le stade II de l'excitation,

Le stade III de l'anesthésie,

Le stade IV toxique.

5. Déroulement de l'anesthésie générale:

L'anesthésie se compose de quatre étapes:

- **La consultation pré-anesthésique:**

Généralités sur les anesthésiques généraux

L'anesthésiste doit connaître son patient et choisir un protocole approprié de l'anesthésie. Comme toute consultation médicale, la consultation pré anesthésique se déroule de la même manière que les autres⁵ :

**Interrogatoire* (traitements en cours ; les habitudes, l'histoire familiale ...etc).

**Examen physique* (taille, poids, tension artérielle....).

**Examens para cliniques* (bilan sanguin, radiographie, ECG.....).

Après l'examen physique et para clinique le patient est mis dans une classification correspondant à son état physique et permettra au médecin anesthésiste de choisir l'anesthésique le plus adapté à son état^{3,5}. Cette classification a été faite par l'ASA (American Society of Anesthesiologists)⁶. Elle rend compte de l'état de santé du patient avant toute anesthésie⁷ :

Tableau 1 : la classification ASA⁵.

Type ASA	Etat du patient
ASA I	Personne sain en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte physiologique, biochimique ou psychique.
ASA II	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction vitale, ex : hypertension artérielle HTA, anémie, bronchite chronique léger.
ASA III	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité ex ; angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave.
ASA IV	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, ex : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénal, hépatique, cardiaque.....).
ASA V	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale.
ASA VI	Patient en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organe.

***Choix du protocole anesthésique:**

En fonction de l'état du patient, il faut procéder au choix d'un protocole anesthésique approprié.

1) Age⁸:

Les extrémités sont les nourrissons et les personnes âgées.

2) l'obésité:

Si l'anesthésie générale est nécessaire, elle doit être réalisée sous couvert d'une intubation trachéale.

3) Affections préopératoires:

La réduction des réserves cardiaques ou pulmonaires impose le recours à l'anesthésie locale ou régionale.

Les types des drogues et /ou doses anesthésiques conditionnent le type d'anesthésie chez les patients présentant certaines maladies.

4) Les patients émotifs ou non coopératifs notamment:

---> Les malades mentaux.

---> Les enfants.

---> Les vieillards (séniles et désorientés).

Ils sont des indications préférentielles de l'anesthésie générale.

5) Type de chirurgie:

Les interventions de longue durée, réalisées en décubitus ventral ou latéral ou dans d'autres positions inconfortables imposent une anesthésie générale. Ainsi certains types d'incisions chirurgicales.

6) Habiletés et préférence de l'anesthésiste:

Après avoir examiné tous les facteurs impliqués, les indications et contre - indications, le choix définitif des agents et techniques anesthésiques peut être une affaire de préférence et d'expériences personnelles.

7) Souhait du patient:

Les désirs du patients ne seront respectés que si les conditions le permettent et si le succès de l'intervention n'est pas compromis.

- **Prémédication:**

La prémédication s'administre généralement la veille de l'intervention ou quelques minutes avant l'anesthésie pour faciliter la réduction de l'anxiété liée à l'intervention et diminuer les doses des drogues anesthésiques en provoquant une baisse de métabolisme basal, et par conséquence prévoir la diminution de la douleur, le saignement, les nausées et les vomissements de l'anesthésie⁹. Dans ce cas, on préfère le terme pré narcose au lieu de prémédication. Généralement, on utilise soit:

Un neuroleptique, un barbiturique, un analgésique central ou un anxiolytique type Atarax® ou du genre benzodiazépine BZD (valium, librium, etc.) seul ou associé a un vagolytique, qui est utilisé pour prévenir l'hypersécrétion salivaire, bronchique, lacrymale, les vomissements, les spasmes glottiques et différents troubles du rythme cardiaque dû aux effets des anesthésiques sur le système vagal.

Généralités sur les anesthésiques généraux

Tableau 2: Les drogues utilisées en prémédication.

Classe	Vagolytique	Anxiolytique	Benzodiazépine		
Médicament	Atropine	Hydroxyzine ATARAX®	Midazolam <u>HYPNOVEL</u> ®	<u>L'alprazolam</u> (<u>XANAX®</u>) :	<u>Diazépam</u> (<u>VALIUM®</u>)
Dose ¹⁰	0,5 mg en IV	100 à 200 mg per os	1 à 2 mg en IV	0,25 à 0,5 mg en per os	5 à 10 mg en per os
Indication	Protection des manifestations vagales Bradycardie	Prémédication de l'AG Manifestations mineures de l'anxiété.	Prémédication, entretien d'AG.	Prémédication ¹² (sédatif).	Manifestations anxieuses sévères.
Contre indication	Glaucome Rétention urinaire Hypersensibilité ¹¹	Glaucome Rétention urinaire	Insuffisance respiratoire ou IR	Myasthénie ¹² Insuffisance hépatique ou IR	Myasthénie IH IR

- **L'anesthésie elle-même:**

- L'induction : endormissement:

- ❖ Elle se caractérise par l'administration de diverses drogues qui, combinées, conduisent à l'anesthésie générale du patient.
- ❖ On entend précisément par induction la première administration des substances; au-delà, on parle d'entretien,
- ❖ D'une manière générale, trois grandes catégories de substances sont utilisées au cours de l'induction anesthésique: les hypnotiques, les analgésiques et les curares.
- ❖ La substance utilisée, de même que le procédé d'administration, peuvent varier entre l'induction de départ et le processus d'entretien.
- ❖ Avec l'induction, qui sera directement suivie de l'intubation, on entre dans l'aspect purement technique de l'acte anesthésique.

- L'entretien:

- Réalisé en utilisant des agents gazeux (halogénés) et/ou des agents administrés par voie intraveineuse, de façon intermittente ou continue. La qualité de l'anesthésie s'apprécie essentiellement en observant les variations hémodynamiques affichées sur le monitoring.
- Compensation des pertes hydro-électrolytiques ainsi que les pertes sanguines, si elles existent.

- Le réveil:

C'est le résultat de l'élimination partielle ou total des agents anesthésiques administrés se qui permet l'extubation du patient. Il se divise en :

-Immédiat: débute dès la fin de l'anesthésie et correspond à la phase de récupération des réflexes vitaux et normalisation progressive des paramètres physiologiques.

-Intermédiaire: comporte la récupération de la coordination sensori-motrice (ouverture des yeux, réponse aux ordres simples)

- Tardif: comporte la récupération de l'ensemble des fonctions cognitives.

- **Postopératoire :**

Le transfert du patient en Salle de Surveillance Post Interventionnelle (S.S.P.I.) correspond au réveil intermédiaire selon plusieurs scores le plus utilisé est le score d'Aldrete⁵ qui est un critère de sortie reposant sur une surveillance neurologique, respiratoire, circulatoire.

6. Différentes classes des anesthésiques généraux:

6.1. Hypnotiques: ce sont les médicaments qui entraînent le sommeil, peut être utilise dans le cadre de la prémédication ou dans la phase d'induction et l'entretien.

6.1.1. Agents anesthésique intraveineux AAIV :

Généralités sur les anesthésiques généraux

Tableau 3: Indications, contre indications et propriétés pharmacocinétiques des hypnotiques intraveineux.

<i>Anesthésique intraveineux</i>					
	Barbiturique	Non barbiturique			Benzodiazépine
	Thiopental <u>PENTOTHA</u> <u>L®</u> :	Propofol <u>DIPRIVAN®</u> -	Etomidate <u>HYPNOMIDA</u> <u>TE®</u>	Kétamine <u>KETALAR®</u>	Midazolam <u>HYPNOVEL</u> <u>®</u>
Délai d'action :	1 minute	30 à 40 s	30s	1min	2min
Durée d'action	15~30min	5 à 10 mn	4 à 6 minutes	15à20min	10 à 20 min.
Indication	Sommeil rapide et agréable, Réa. Neuro chirurgicale.	anesthésie ambulatoire (induction et entretien).	Induction chez le patient avec état hémodynamique instable, coronarien, en cas d'estomac plein	Induction de l'anesthésie générale.	Sédation ¹⁴ Entretien
Contre indication	Asthme IH IC ^{15,16} IR	Dépression myocardique modérée (hypotension) ^{17,18} Dépression respiratoires	L'insuffisance surrénalienne L'épilepsie	L'hypersensibilité a la kétamine L'hypertension artérielle sévère ^{19,20} L'hypertension intracrânienne	Myasthénie Insuffisance respiratoire grave * provoque une dépression respiratoire

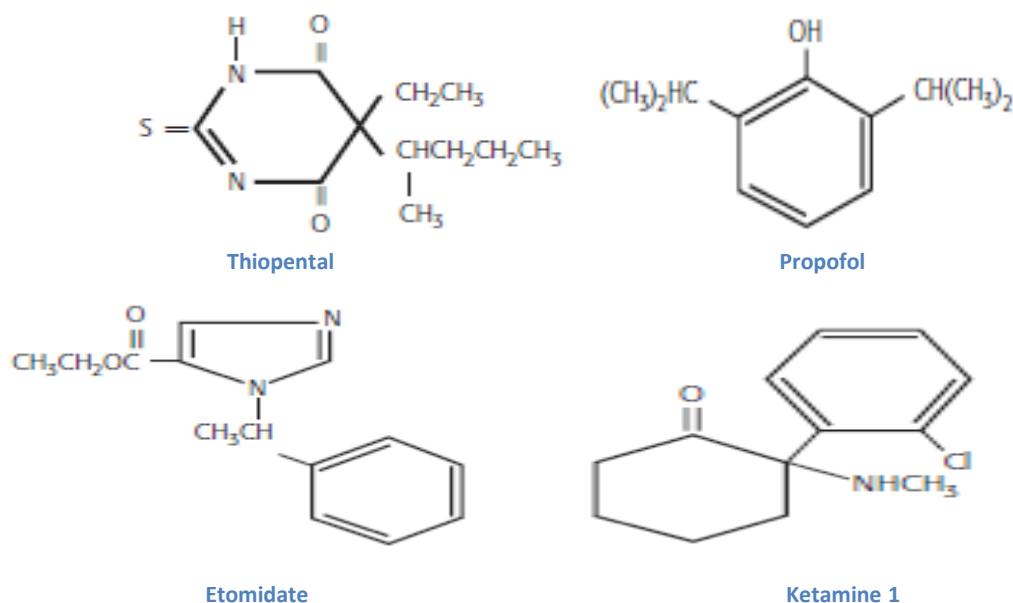


Figure 1: Hétérogénéité structurale des anesthésiques intraveineux.

6.1.2. Agents anesthésiques par inhalation AAI:

A côté du protoxyde d'azote N_2O , le plus ancien, toujours largement utilisé en raison de sa grande maniabilité et de ses faibles effets secondaires, sont apparus des anesthésiques halogènes, de plus en plus puissants, de moins en moins toxiques.

Les AAI ont pour avantage leur maniabilité, la rapidité de l'induction et du réveil, ainsi qu'une faible toxicité.

❖ Protoxyde d'azote (N_2O):

Administré par voie respiratoire, en mélange avec de l'oxygène, il est aussi éliminé par voie respiratoire, sans biotransformation.

Il a un effet hypnotique faible mais potentialise les agents. Il a aussi un effet analgésique, des effets déprimeurs discrets sur le débit cardiaque et très faibles sur la respiration.

❖ Les anesthésiques halogénés:

Il s'agit de produits fluorés dont les premiers (halothane, enflurane) étaient assez fortement métabolisés et susceptibles d'entraîner des complications hépatique ou rénales, les plus récents (isoflurane, desflurane, sévoflurane) n'ont pas cet inconvénient.

Ils sont dépresseurs myocardiques et dépresseurs respiratoires malgré un effet bronchodilatateur.

Ils diminuent le tonus musculaire ce qui peut améliorer les conditions chirurgicales

6.2. Les analgésiques ou les morphiniques:

Ce sont des dérivés de synthèse de la morphine, plus puissants et avec moins d'effets secondaires.

Tableau 4: Indications et propriétés pharmacocinétiques des morphiniques.

	Fentanyl FENTANYL®	Alfentanyl RAPIFEN®	Sufentanil SUFENTA®	Rémifentanyl ULTIVA®
Puissance	+++	+	+++++	++
Délai d'action	1min ²¹	30sec ²¹	45sec ²²	30sec ²³
Durée d'action	20à30 min	7à10min	30à40min	5à10min
Indication	-Sédation analgésiques des patients. -Voie péridurale avec AL	-Anesthésie ambulatoire (du courte durée)	-Sédation analgésiques des patients -Voie péridurale avec AL	-Sédation analgésiques des patients

6.3. Les curares:

Les curares sont des substances hydrosolubles et ionisées¹². On distingue :

- les curares dépolarisants,
- les curares non dépolarisants

Ils agissent sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques de la cellule musculaire striée et produisent une paralysie musculaire, notamment des cordes vocales, ce qui facilite l'intubation endotrachéale, le relâchement musculaire durant l'acte chirurgical¹³. Ce sont les deux raisons principales pour lesquelles les curares sont utilisés lors d'une anesthésie générale. Les curares n'agissent pas sur le muscle cardiaque car ce dernier a principalement des récepteurs adrénergiques.

6.3.1. Les curares dépolarisants:

La succinylcholine (SUXAMETHONIUM®) est formé de deux molécules d'acétylcholine liées entre elles par un groupe méthyle. C'est le seul curare dépolarisant utilisé en clinique.

Elle se fixe comme l'Ach sur les récepteurs nicotiniques et agit comme agoniste permettant l'ouverture des canaux ioniques. La dépolarisation membranaire induite est cependant plus longue, comparativement à celle provoquée par l'Ach (bloc dépolarisant). Après l'installation de la dépolarisation, la succinylcholine reste fixée un moment au niveau des récepteurs car elle n'est hydrolysée que par des pseudocholinestérasiques non spécifiques (uniquement présente dans le plasma d'origine hépatique). Tant que la succinylcholine est fixée aux récepteurs, il ne peut y avoir de nouvelles stimulations pendant cette période elle agit comme antagoniste. Cliniquement, le bloc dépolarisant se manifeste par l'apparition des fasciculations musculaires fines non coordonnées suivies par une paralysie flasque²⁴.

➤ Indications:

- Induction de l'anesthésie des patients à estomac pleine¹³ (délai d'action rapide)
- L'intubation trachéale au cours d'interventions programmées et de brève durée²⁵

➤ Contre indications:

- Hypertension intracrânienne,
- Glaucome²⁶
- Hyperkaliémie²⁷(augmentation de 0,5-1,0 mmol/l)
- Rhabdomyolyse²⁶
- IR

6.3.2. Les curares non dépolarisants:

Ce sont des amines quaternaires, qui produisent un bloc des récepteurs nicotiques sans produire de dépolarisation¹² (bloc non dépolarisant). Ils agissent donc comme antagonistes compétitifs de l'Ach et provoquent d'emblée une paralysie flasque. Sur la base de leur structure chimique, on les classe en deux groupes³:

Les benzylisoquinolines : Atracurium (TRACURIUM), cis-atracurium (NIMBEX), mivacurium (Mivacron)

Les aminosteroides : pancuronium (PAVULON), vecuronium (NORCURAN), rocuronium (ESMERON)

➤ Indications:

- Intubation orotrachéale,
- Facilitation de la ventilation,
- Chirurgie nécessitant une immobilisation stricte (exemples : neurochirurgie vasculaire, chirurgie cardiaque avec cavités ouvertes),
- Facilitation de l'acte chirurgical.

➤ Contre indications:

- Insuffisance surrénalienne.
- Hyperthyroïdie.

Tableau 3: doses et délai d'action des curares.

Produit	DE 95 (mg/kg)	Dose d'intubation (mg/kg)	Délai d'action (min)	Durée d'action (min)
Suxaméthonium (Célocurine®, Lysthénon®)	0,3	1,0-1,5	1	5-12
Mivacurium (Mivacron®)	0,07	0,2-0,25	2-3	15-20
Pancuronium (Pavulon®)	0,06	0,08-0,12	4-5	80-120
Vécuronium (Norcuron®)	0,05	0,1-0,2	3-4	30-60
Rocuronium (Esmeron®)	0,3	0,6-1,2	1-3	30-60
Cisatracurium (Nimbex®)	0,05	0,15-0,2	2-3	30-60
Atracurium (Tracrium®)	0,2	0,5-0,6	2-3	30-45

Chapitre 2 : Généralités sur les antidotes.

1. Généralités:

1.1. Introduction:

Les médicaments antagonistes ont comme mission de reverser les effets des drogues utilisées en anesthésie-réanimation qui sont, par ordre de fréquence, les morphinomimétiques, les curares et les benzodiazépines, que ce soit leurs effets pharmacologiques ou leurs effets indésirables.

L'objectif de ce chapitre est double : d'une part rappeler les propriétés pharmacologiques de base de ces différents antagonistes ; d'autre part préciser les règles de prescriptions indispensables à une démarche d'assurance qualité.

1.2. Définition d'un antidote:

Un antidote est un véritable médicament capable de contrecarrer l'effet d'une substance toxique ou surdosée afin d'améliorer le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication à cette substance.

1.3. Classification des antidotes:

Ils sont classés en trois groupes selon leur mécanisme d'action :

1-Modification de la toxicocinétique:

a. Limitation de l'absorption:

- Par adsorption du toxique
- Par formation de complexes insolubles

b. Modification du métabolisme:

- Activation d'une voie de détoxification
- Inhibition d'une voie de toxification

2. Modification de la toxicodynamie:

Principe : déplacement du toxique de sa cible.

Principaux antidotes:

- Antagonistes et agonistes compétitifs de récepteurs.
- Oxygénothérapie de l'intoxication oxycarbonée.
- Réactivation des cholinestérases par le Pralidoxime

3. Correction des effets du toxique: comme l'atropine qui est utilisé pour supprimer les effets secondaires des autres médicaments ou antidotes.

2. Les antidotes des curares :

2.1. Les anticholinestérasiques:

2.1.1. Généralités :

- **L'acétylcholinestérase :**

Il existe deux types de cholinestérasés dans l'organisme:

L'acétylcholinestérase (ACE) ou cholinestérase vraie ou spécifique qui a une affinité presque spécifique pour le substrat naturel : l'acétylcholine. L'ACE se trouve au niveau du système nerveux central et dans les globules rouges.

La pseudo cholinestérase (PCE) ou enzyme non spécifique qui a la capacité d'hydrolyser une quantité assez variée d'esters synthétiques et naturels y compris l'acétylcholine. La PCE est localisée principalement dans le plasma, l'intestin, le foie et d'autres tissus.

Dans les conditions normales, les cholinestérasés sont des enzymes qui assurent l'hydrolyse de l'acétylcholine en choline et acide acétique²⁸. Le site anionique de l'acétylcholinestérase attire les atomes chargés positivement, en l'occurrence l'azote quaternaire de l'acétylcholine ; le site estérasique, qui comporte un groupement basique ou nucléophile, assure la liaison de l'autre partie de la molécule et exerce son action hydrolytique. La choline est libérée et le radical acétylé reste fixé sur l'enzyme. Mais l'enzyme acétylée étant instable, libère l'acide acétique et l'ACE active est régénérée²⁹.

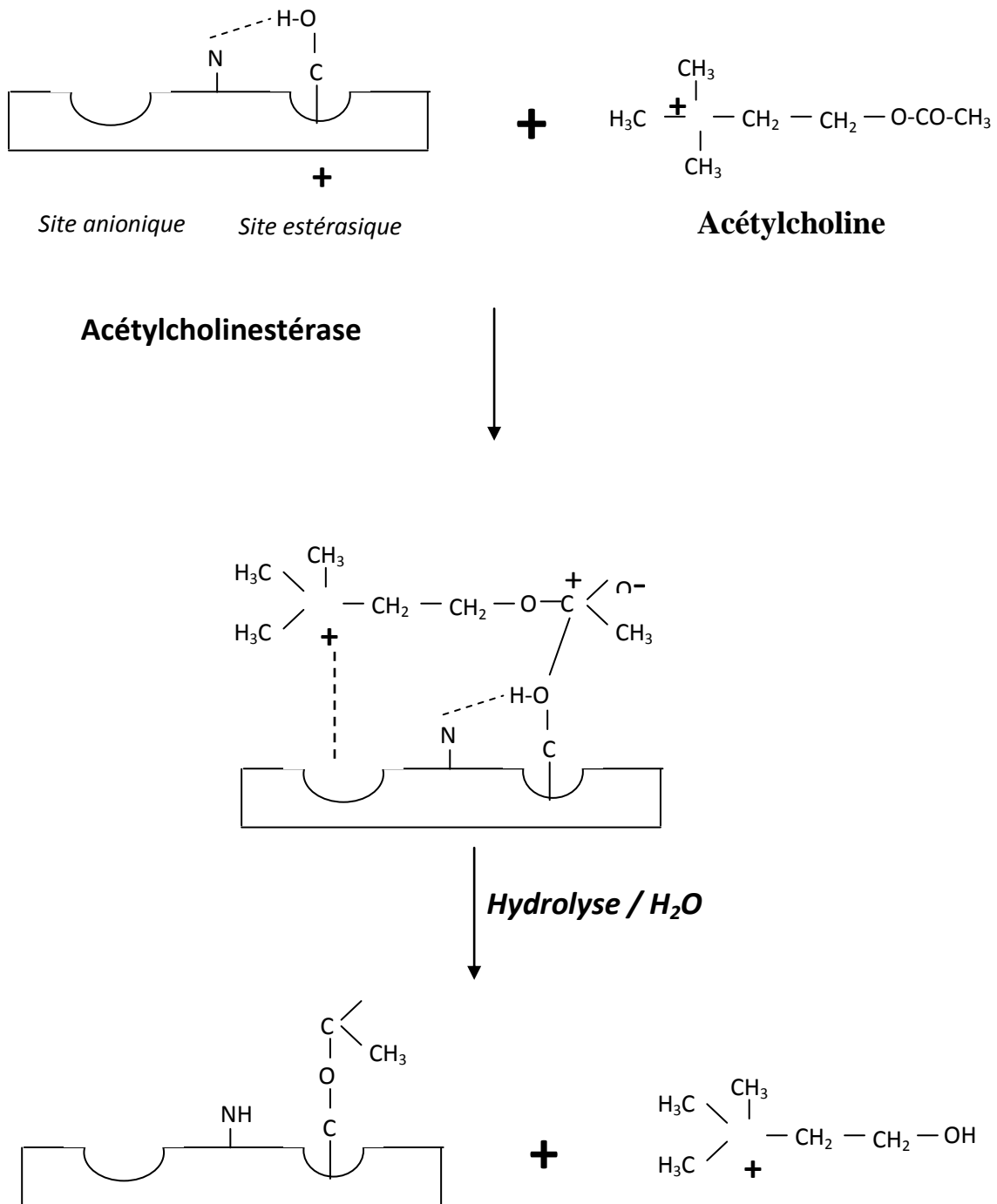
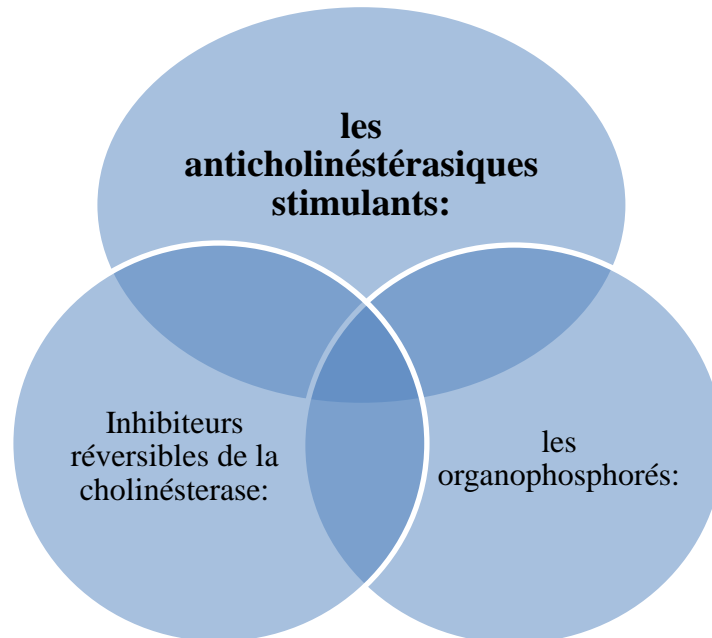


Figure 2: Mécanisme d'action de l'acétylcholinestérase.

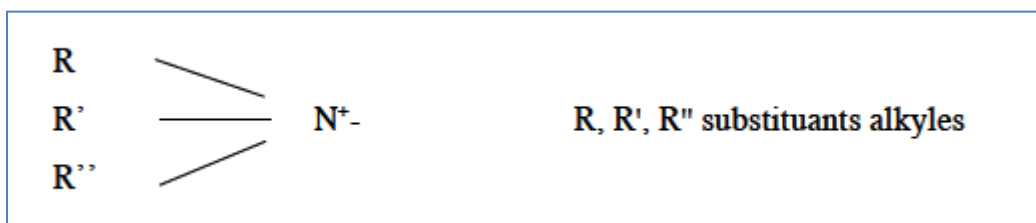
- **Les anticholinestérasiques:**



Appelés aussi parasymphomimétiques indirects ou inhibiteurs réversibles de la cholinésterase. On en distingue quatre catégories, selon les fonctions chimiques actives :

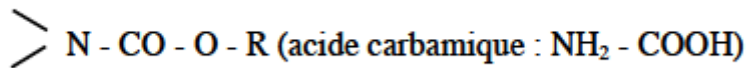
- **Ammonium quaternaire pur:** comportant une tête cationique similaire à celle de l'acétylcholine.

Exemple : édrophonium



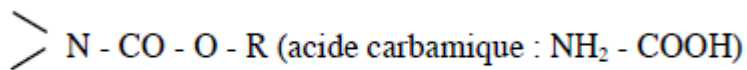
- **Carbamate + amine tertiaire:** esters carbamiques d'alcools organiques aminés complexes.

Exemple : physostigmine



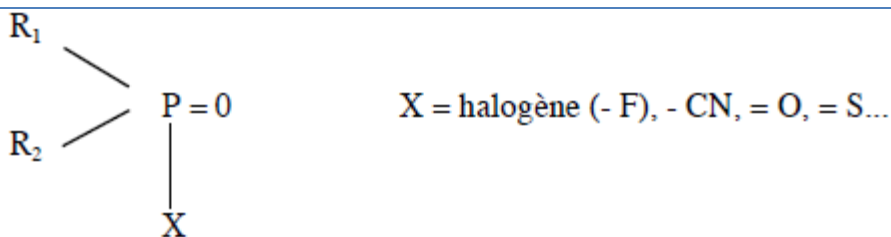
- **Carbamate + ammonium quaternaire:** esters carbamiques d'alcools organiques comportant : un azote ionisé. L'analogie chimique avec l'acétylcholine est étroite.

Exemples : néostigmine, pyridostigmine.



- **Organophosphorés, esters phosphoriques de structure générale:**

Exemples : malathion, paraoxon, échothiophate



2.1.2. Indication des anticholinestérasiques:

- *Au niveau de l'oeil :* Comme myotique et antiglaucomateux, l'action est plus puissante et surtout plus prolongée, que celle des parasymphomimétiques directs.
- *Au niveau des muscles lisses viscéraux :* Pour combattre les atonies intestinales et vésicales, notamment post-opératoires.
- *Au niveau des muscles striés :* Dans la myasthénie,

La myasthénie grave: (MG, en latin myasthenia gravis = "grave faiblesse musculaire") est une maladie de la musculature striée squelettique par atteinte de la transmission neuromusculaire entraînant une faiblesse musculaire fluctuante et une fatigabilité excessive. La faiblesse est due aux anticorps circulants qui bloquent les récepteurs de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire post-synaptique, inhibant ainsi l'effet stimulant d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine.

- *Au niveau de l'anesthésie* : L'antagonisation par les anticholinestérasiques a comme but d'accélérer la vitesse de la décurarisation lorsque celle-ci a déjà commencé (patient a déjà des signes de décurarisation spontanée)⁵. Autrement dit, l'antagonisation ne permet pas de lever un bloc neuromusculaire profond. L'objectif final est de réduire l'incidence de la curarisation résiduelle en SSPI¹³.

2.1.3. Structure des anticholinestérasiques:

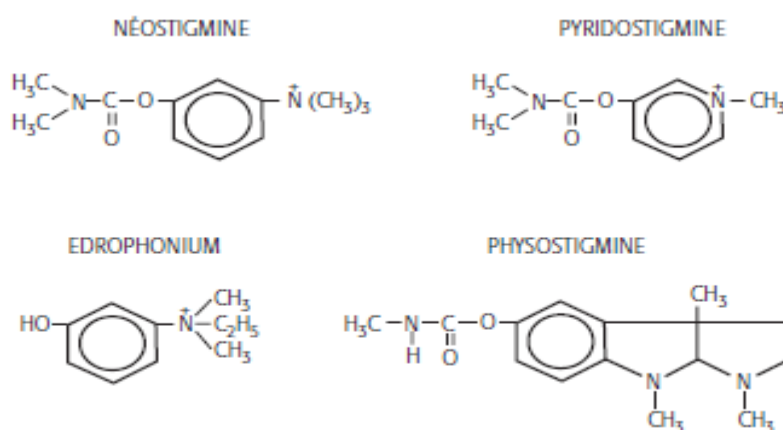


Figure 3: Structure moléculaire des anticholinestérasiques.

2.1.4. Mode d'action des anticholinestérasiques:

Les anticholinestérasiques (néostigmine, pyridostigmine et édrophonium) inhibent l'acétylcholinestérase¹¹ donc ralentit le métabolisme de l'acétylcholine et augmente sa concentration dans la fente synaptique. Par la loi d'action de masse, la forte concentration d'Ach dans la fente synaptique déplace les molécules de curares non dépolarisants des récepteurs nicotiques post- et présynaptiques³⁰.

Le mode d'action des anticholinestérasiques sur ces différents sites n'est pas univoque. L'édrophonium se lie au site anionique au moyen d'un pont électrostatique, et au site estérasique par un pont hydrogène.

Ces deux ponts étant rapidement scindés, la durée d'action de l'édrophonium est courte. La néostigmine et la pyridostigmine se lient également sur les deux sites de surface de la molécule d'ACE, mais ces liaisons sont plus fortes, et l'effet de ces deux molécules est plus

prolongé que celui de l'édrophonium. De plus, la néostigmine et la pyridostigmine sont hydrolysées, comme l'Ach, par l'ACE²⁸, mais cette hydrolyse est plus lente.

Par ailleurs, les anticholinestérasiques ont des effets présynaptiques propres. En l'absence de myorelaxants, ils peuvent provoquer une contraction musculaire spontanée, et même un effet de rétrocontrôle positif sur la sécrétion d'acétylcholine. Enfin, la néostigmine inhibe la pseudocholinestérase (enzyme impliquée entre autres dans le métabolisme de la succinylcholine et du mivacurium).

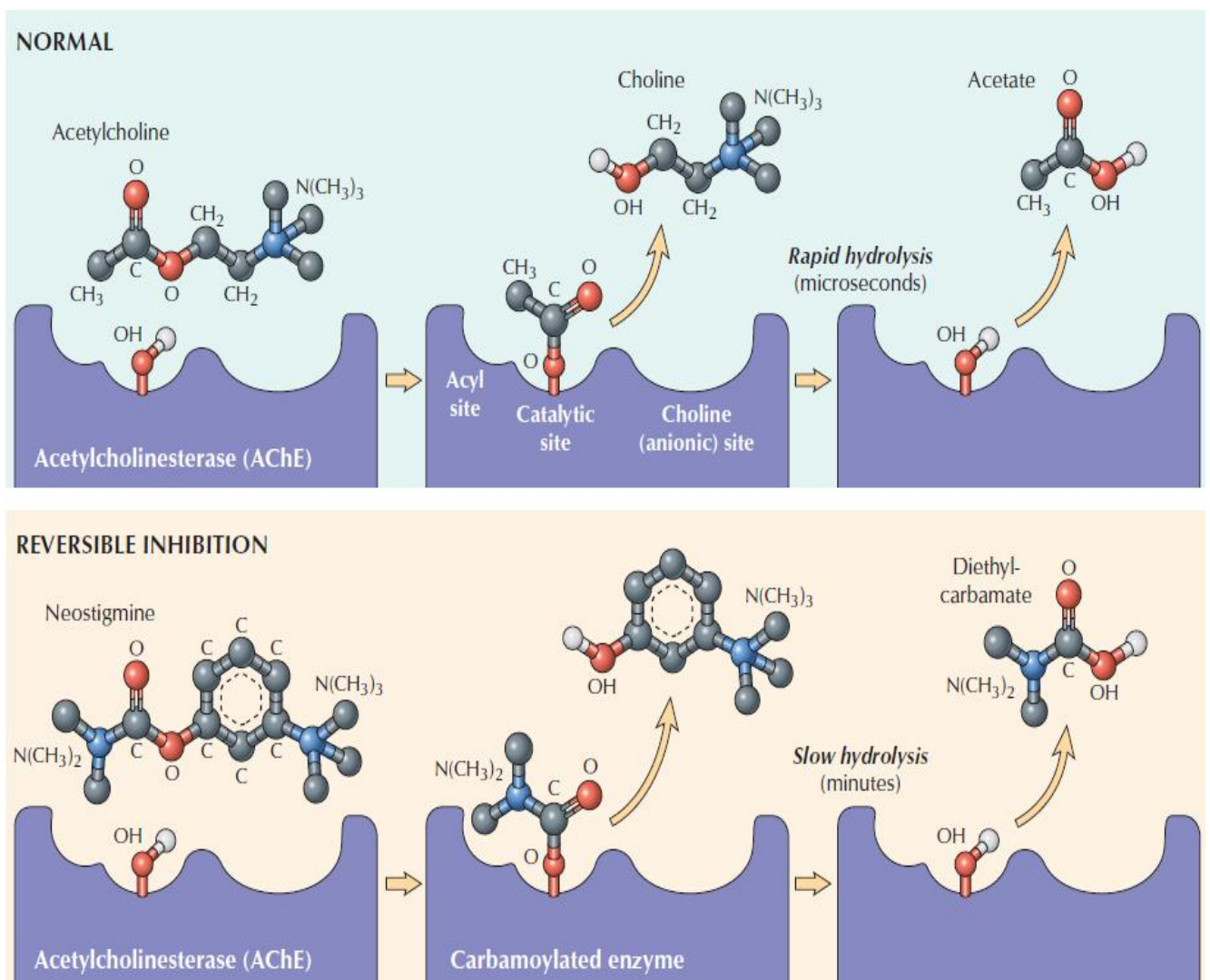


Figure 4: Mécanisme d'action des anticholinestérasiques (néostigmine)³¹.

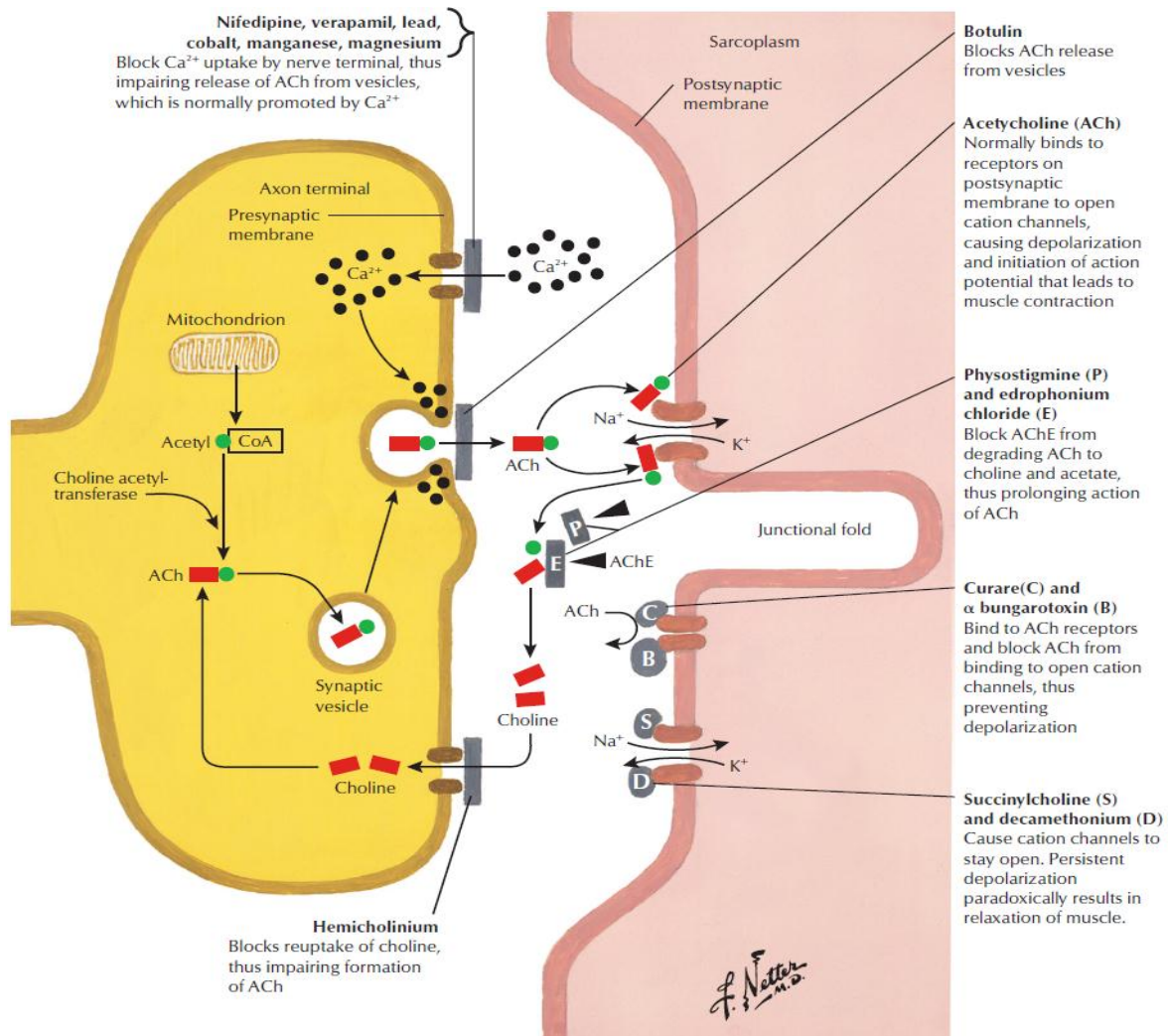


Figure 5: Mécanisme d'action des différentes molécules agonistes et antagonistes au niveau de la jonction neuromusculaire³¹.

2.1.5. Pharmacocinétique:

Après administration IV d'une dose unique, la concentration plasmatique des trois anticholinestérasiques atteint un pic, puis décroît rapidement pendant les 5 à 10 premières minutes (phase de distribution). Ensuite, elle décroît plus lentement, correspondant à la phase d'élimination.

Tableau 6: Principales caractéristiques pharmacologiques des anticholinestérasiques chez le patient normal(N) et insuffisant rénal (IR) ¹³.

Agents	Patient	T _{1/2} β (min)	V _{DSS} (L/kg)	Cl (mL/kg/min)
Néostigmine	N	77 ± 47	0,7 ± 0,2	9,2 ± 2,6
	IR	181 ± 54	1,6 ± 0,2	7,8 ± 2,6
Édrophonium	N	110 ± 34	1,1 ± 0,2	9,6 ± 2,7
	IR	206 ± 62	0,7 ± 0,1	2,7 ± 1,4
Pyridostigmine	N	112 ± 12	1,1 ± 0,3	8,6 ± 1,7
	IR	376 ± 16	1,0 ± 0,1	2,1 ± 0,6

2.1.6. Pharmacodynamie:

La durée d'action de ces agents est liée directement à leur pharmacocinétique.

En pratique, on n'administre les anticholinestérasiques que lorsque l'effet des myorelaxants non dépolarisants a commencé à s'estomper. Ainsi, l'antagonisation est la sommation de deux phénomènes : d'une part la diminution spontanée de l'effet du myorelaxant, d'autre part l'effet antagoniste des anticholinestérasiques.

Toute recurarisation est donc impossible si la durée d'action de ces derniers est plus longue que celle du myorelaxant. Le délai d'installation de leurs effets est très différent d'une molécule à l'autre. Lors d'une perfusion continue du myorelaxant, ce délai d'installation est de l'ordre de 1 à 2 minutes pour l'édrophonium, 7 à 11 minutes pour la néostigmine et plus de 16 minutes pour la pyridostigmine^{32, 33}. On a observé les mêmes différences quand ces agents étaient administrés lors de la récupération spontanée de blocs induits par des myorelaxants non dépolarisants³⁴. Les rapports de puissance de ces trois molécules varient d'une part en fonction du degré du bloc neuromusculaire au moment de l'antagonisation et du niveau de décorarisation souhaitée, d'autre part avec les caractéristiques du myorelaxant administré.

2.1.7. Contre-indications:

La pyridostigmine, la néostigmine et l'ambenonium sont contre indiqués en cas : d'asthme, de maladie de parkinson, d'obstruction mécaniques des voies digestives ou urinaires, d'iléus paralytique.

2.1.8. Effets pharmacologiques:

➤ Effets cardiovasculaires:

Les anticholinestérasiques produisent une importante stimulation vagale (Une bradycardie).

La bradycardie s'installe parallèlement à l'effet antagoniste du bloc neuromusculaire : elle est rapide pour l'édrophonium, un peu plus longue pour la néostigmine et très longue pour la pyridostigmine. On peut prévenir ces manifestations vagues en administrant des anticholinergiques comme l'atropine, qui bloquent les récepteurs muscariniques mais n'agissent pas sur les récepteurs nicotiniques. L'atropine agit rapidement (en une minute environ), pour une durée de 30 à 60 minutes¹³.

Il est préférable d'administrer un anticholinergique ayant un délai d'installation plus rapide que celui de l'anticholinestérasique, car il est plus facile de prendre en charge une tachycardie transitoire qu'une bradycardie. L'administration simultanée d'atropine et de néostigmine produit une tachycardie initiale (du fait de l'installation plus rapide de l'effet de l'atropine) suivie, 15 à 20 minutes plus tard, par une bradycardie. Les doses d'atropine recommandées sont de l'ordre de la moitié de celles de la néostigmine (20 et 40 µg/kg respectivement).

➤ Effets respiratoires:

Les anticholinestérasiques augmentent la concentration d'acétylcholine au niveau de l'arbre trachéobronchique, avec stimulation des récepteurs muscariniques cholinergiques, susceptible d'induire une bronchoconstriction chez un sujet normal et en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive³⁵. Cette augmentation des résistances bronchiques peut être minimisée

en administrant simultanément des anticholinergiques (atropine par exemple). Ainsi, les anticholinestérasiques ne sont pas contre-indiqués dans l'insuffisance respiratoire chronique obstructive. De plus, on administre généralement ces agents à la fin de l'intervention, période où l'augmentation des résistances bronchiques peut être déclenchée par d'autres facteurs comme la présence du tube endotrachéal, un faible niveau d'anesthésie ou l'apparition de la douleur.

➤ Effets digestifs:

Les anticholinestérasiques induisent une hypersalivation et une augmentation de la motricité digestive. L'atropine réduit l'hypersalivation, mais elle n'a aucun effet sur la motricité digestive. On a incriminé la néostigmine, administrée pour la décurarisation, dans des désunions anastomotiques après chirurgie digestive^{36, 37}, mais il semble en fait que l'incidence de cette complication dépend plutôt de la technique chirurgicale. L'association atropine-néostigmine augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Enfin, le rôle de la néostigmine dans la survenue des nausées vomissements postopératoires reste débattu³⁸.

2.1.9. Facteurs modifiant l'efficacité des anticholinestérasiques :

➤ Insuffisance rénale:

Les anticholinestérasiques sont activement sécrétés par le tubule rénal. L'insuffisance rénale diminue leur clairance qui devient inférieure à celle de la plupart des myorelaxants non dépolarisants (pancuronium, vécuronium, rocuronium). Ainsi, l'insuffisance rénale ne diminue pas la vitesse de décurarisation du pancuronium après administration de néostigmine³⁹.

➤ Anomalies métaboliques :

L'antagonisation induite par la néostigmine est moins efficace en cas d'alcalose métabolique ou d'acidose respiratoire⁴⁰. Pour des raisons encore mal comprises, l'hypercapnie déprimerait plus la contractilité musculaire que la transmission neuromusculaire proprement dite.

➤ Pathologies neuromusculaires:

Les anticholinestérasiques partagent des propriétés pharmacodynamiques avec la succinylcholine, telles que les fasciculations et l'augmentation du tonus musculaire. Des rhabdomyolyses et des contractures musculaires irréversibles ont été rapportés après administration de néostigmine en présence de dystrophies myotoniques⁴¹.

➤ Niveau du bloc neuromusculaire au moment de l'antagonisation:

L'objet de l'antagonisation n'est pas de décurariser un patient totalement curarisé, mais d'accélérer une décurarisation en cours. La profondeur du bloc neuromusculaire au moment de l'antagonisation modifie considérablement l'efficacité des anticholinestérasiques.

Ainsi, plus le bloc neuromusculaire est profond lors de l'administration d'un anticholinestérasique, moins celui-ci sera efficace : c'est-à-dire que la décurarisation ne sera pas écourtée malgré son administration.

➤ Influence de l'âge:

Lorsque l'anticholinestérasique est administré à un niveau de bloc prédéfini, la décurarisation est plus rapide. La dose d'anticholinestérasique est moindre chez le nouveau-né et l'enfant par rapport à l'adulte⁴². Lorsque des doses fixes de néostigmine ou d'édrophonium sont administrées lors d'un bloc neuromusculaire de 90 % après pancuronium, la décurarisation est plus rapide chez le nouveau-né et l'enfant que chez l'adulte⁴³ ; ces résultats ont été confirmés avec le vécuronium⁴⁴. Ainsi, l'antagonisation de la curarisation chez le nouveau-né et l'enfant est au moins aussi rapide que chez l'adulte.

À l'opposé, la durée d'action de quelques myorelaxants non dépolarisants (pancuronium et vécuronium) est prolongée chez le sujet âgé, probablement par diminution âge-dépendante des clairances hépatique et rénale. Contrairement, l'action de l'atracurium et du cisatracurium n'est pas modifiée par l'âge, car leur métabolisme passe par une voie chimique (la voie de Hofmann) et une voie enzymatique (estérases plasmatiques), non affectées par l'âge. En outre, la clairance des anticholinestérasiques étant également modifiée par l'âge, la vitesse de l'antagonisation reste similaire quel que soit l'âge. Si l'anticholinestérasique est administré à un même niveau, le bloc neuromusculaire atteint spontanément un niveau chez tous les sujets.

2.1.10. Interactions médicamenteuses:

Certains médicaments (halogénés, anesthésiques locaux, antiarythmiques, certains antibiotiques) peuvent potentialiser le bloc neuromusculaire.

Si la potentialisation s'accompagne d'un allongement de la récupération spontanée, l'antagonisation sera moins efficace. En pratique, seuls les halogénés peuvent gêner l'antagonisation, lorsque la jonction neuromusculaire est saturée en halogéné⁴⁵. Ce délai, ou

constante de temps, diffère d'un halogéné à l'autre ; la constante de temps au niveau du compartiment musculaire est plus faible pour les agents les moins solubles dans le sang (sévoflurane, desflurane) que pour les agents plus solubles (isoflurane, halothane et surtout enflurane).

2.2. Cyclodextrines : Sugammadex:

Le sugammadex est le premier médicament décurarisant issu de la classe des cyclodextrines : Il est pour le moment l'unique inhibiteur spécifique des curares stéroïdiens⁴⁶, destiné à lever le bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium^{47, 48}. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en juillet 2008.

2.2.1. Structure :

Le sugammadex (Bridion®) est une molécule de sucre γ -cyclodextrine . Sa structure est en forme d'anneau ou tronc de cône» = molécule-cage

Il est formé :

-D'une cavité centrale hydrophobe (lipophile):

- Environnement carboné apolaire, hydrophobe (squelette carboné et oxygène en liaison éther).

- Capable d'accueillir des molécules peu hydrosolubles.

- Une partie externe (hydrophile) ¹²:

- groupements Hydroxyyles chargés négativement.

- bonne solubilité en milieu aqueux.

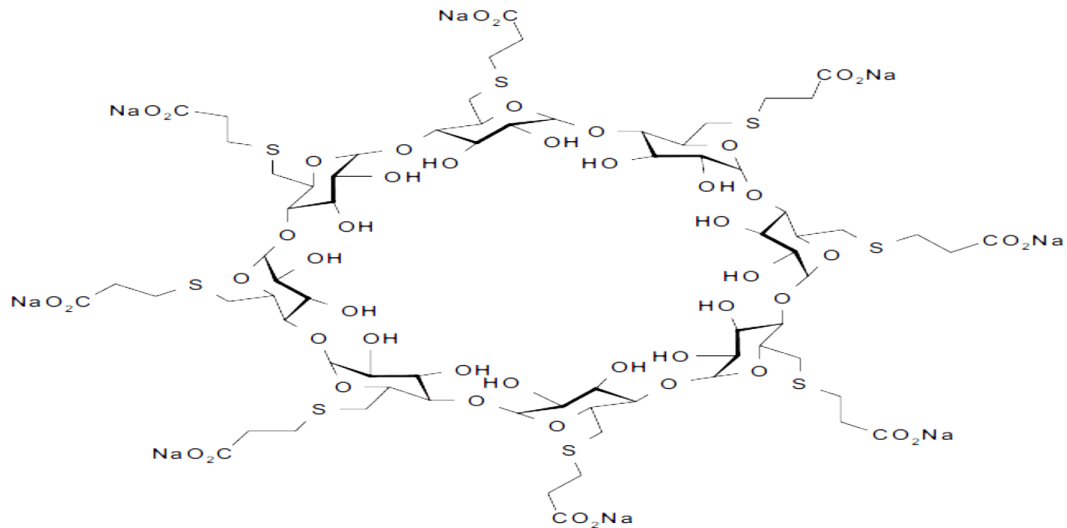


Figure 6: Structure chimique du sugammadex⁴⁹.

2.2.2. Mécanisme d'action:

L'interaction entre rocuronium et sugammadex se déroule dans le plasma que ce soit chez l'animal ou chez l'homme. Après injection, les molécules de sugammadex présentes dans la circulation sanguine vont rapidement capter les molécules de rocuronium (Fig. 7 et 8).

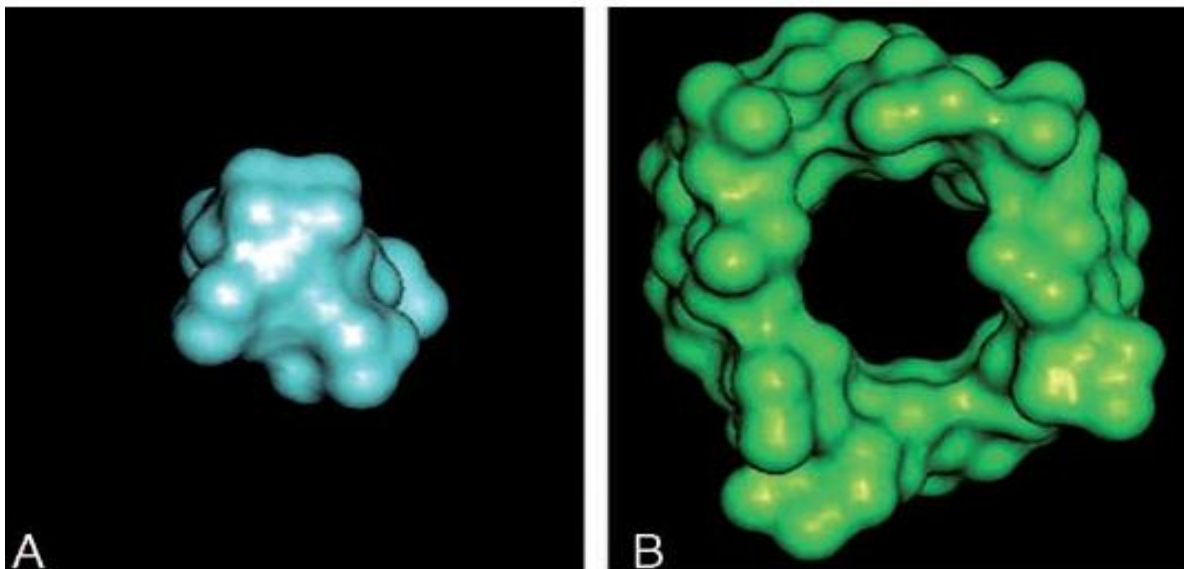


Figure 7: Structure par cristallographie d'une molécule du rocuronium (A) et d'une molécule du sugammadex (B)⁵⁰.

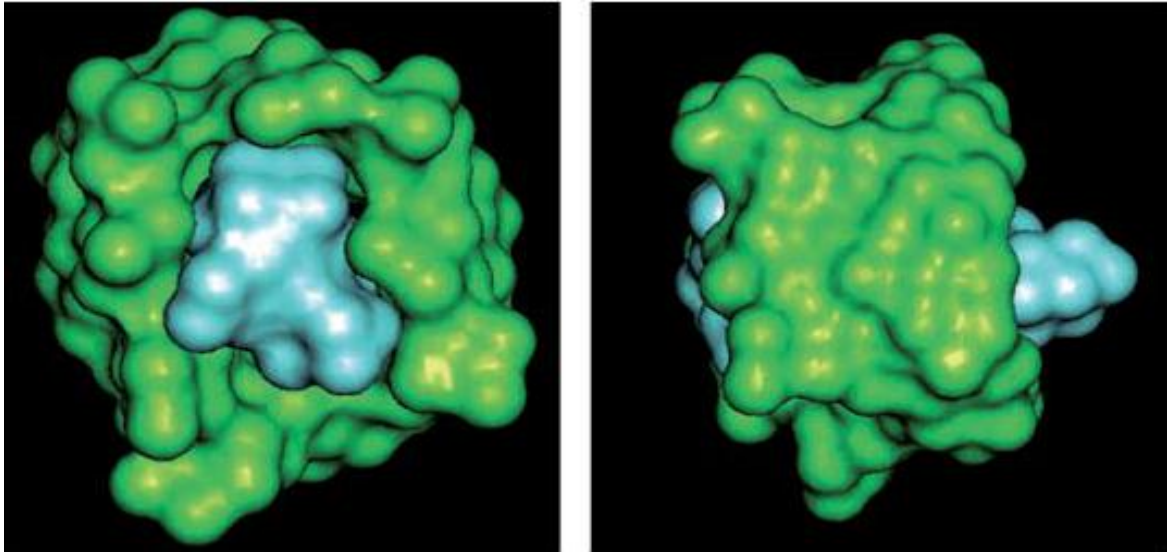


Figure 8: Encapsulation d'une molécule du rocuronium par une molécule du sugammadex⁵⁰.

Les molécules de curares stéroïdiens sont encapsulées dans la cavité allongée pendant que les groupements carboxyles chargés négativement se lient aux ammoniums quaternaires chargés positivement. Cette réaction va entraîner une baisse très rapide des concentrations de rocuronium libre dans le plasma⁵¹. Cette chute des concentrations de rocuronium libre dans le plasma est à l'origine de la diffusion passive du rocuronium des récepteurs cholinergiques post synaptiques de la jonction neuromusculaire vers le plasma et en conséquence de la disparition de la curarisation. En raison de son mécanisme d'action il a été donné par les anglo-saxons le nom de *selective relaxant binding agent* ou SRBA. Les effets du sugammadex sont d'autant plus rapides qu'il n'est pas nécessaire que toutes les molécules de curare aient quitté la jonction neuromusculaire pour que la de curarisation soit effective.

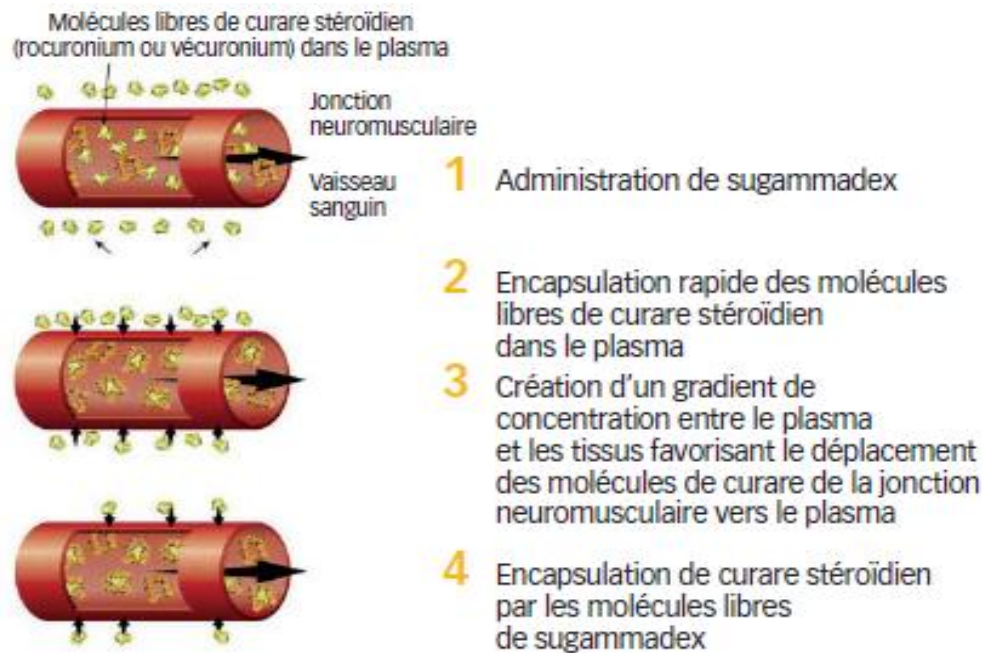


Figure 9: Neutralisation des molécules des curares par les molécules du sugammadex⁵⁰.

2.2.3. Pharmacologie du sugammadex:

- Le sugammadex est biologiquement inactif et ne se lie pas aux protéines plasmatiques ;
- Il ne subit aucun métabolisme et est excrété inchangé dans les urines dans les 8 heures¹².

2.2.4 .Contre-indications et effets indésirables:

Le sugammadex est contre indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité a ce dernier et chez le nouveau né et le nourrisson moins de 2 ans. L'utilisation du sugammadex n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère⁵². L'effet indésirable le plus couramment observé est la dysgueusie (goût métallique ou amer), surtout observée après administration de fortes doses. Toutefois, les effets indésirables possibles du sugammadex sont encore mal évalués. De plus, le coût de ce produit est très élevé et sera probablement un frein à son utilisation (le prix du sugammadex est actuellement supérieur au coût moyen d'une anesthésie en France⁵³).

2.2.5. Précautions d'emploi:

- Pas de réinjection de Norcuron® ou d'Esmeron® dans les 24 h suivant l'utilisation de Bridion®
- Diminution d'efficacité des contraceptifs oraux.

3. Anti-morphiniques:

3.1. Généralités:

Tableau 7: Actions spécifiques et répartition des récepteurs dans le SNC.

	μ	κ	δ	
Action	Analgésie spinale, dépression respiratoire, antitussif, myosis, hypotension, constipation, euphorie et dépendance.	Analgésie supra spinale et spinale, sédation, dysphorie.	Analgésie induite par le stress, dépression respiratoire.	
Répartition	Cortex	++	+++	+
	Système limbique	+++	++	+
	Thalamus			
	Tronc cérébral	+++	++	+
Moelle				

Les antimorphiniques forment deux groupes distincts :

❖ **Les agonistes-antagonistes** (nalorphine, buprénorphine, nalbuphine...), qui ont un profil de courbe dose-réponse qui s'apparente à celui des agonistes partiels. L'effet maximal de la relation dose-réponse est beaucoup plus faible que celui des agonistes purs, que ce soit pour la dépression respiratoire ou pour l'analgésie. En effet, à dose équipotente, tous les morphiniques, qu'ils soient agonistes ou agonistes-antagonistes, exercent le même degré de dépression respiratoire. Par ailleurs, administrées à la suite d'un agoniste, ces substances sont antagonistes.

a .Nalbuphine (Nubain®) :

La nalbuphine est chimiquement proche de la naloxone. Les effets pharmacologiques de la nalbuphine sont caractérisés par ses propriétés :

- **Agonistes des récepteurs kappa κ ⁵⁴** : L'analgésie apparaît en 2 à 3 min après administration intraveineuse et en 15 à 20 min après injection intramusculaire ou sous cutanée.

Le pic de l'effet peut être retardé jusqu'à 30 min après administration intraveineuse. La durée de l'analgésie est de 4 heures en moyenne.

- **Antagonistes des récepteurs mu μ ⁵⁴** : La nalbuphine, comme tous les morphiniques de cette classe, a une activité antagoniste quand elle est administrée à la suite d'un agoniste⁵⁵. Cette activité antagoniste est 25 fois moindre que celle de la naloxone.

b. Buprénorphine (Temgésic®) :

La buprénorphine est un morphinique semi-synthétique dérivé de la thébaïne^{56,57}. Elle se caractérise par une activité agoniste partielle avec une grande affinité aux récepteurs μ ^{58,59,60} et moins d'affinité pour les récepteurs κ ⁶¹.

b.1.Actions agonistes : L'analgésie procurée par la buprénorphine est optimale à une posologie de 4 à 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, équivalant à 0,1 et 0,2 mg/kg de morphine. Le maximum de l'effet est atteint entre 30 et 60 min et l'analgésie persiste durant 6 à 8 h.

Les effets hémodynamiques propres de la buprénorphine sont discrets, mais on rapporte en revanche d'autres effets secondaires, dose-dépendants, qui apparaissent surtout à des doses dépassant 3 à 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$; ainsi, ont été décrits :

- une action sédatrice centrale avec somnolence quelquefois importante ;
- une note euphorisante très nette, avec parfois des effets psychomoteurs identiques à ceux décrits avec les antagonistes-agonistes classiques : dysphorie, hallucinations⁶², agitations, vertiges, impression ébrieuse ;
- des nausées et vomissements ;
- un ralentissement de la vidange gastrique et du transit intestinal.

b.2. Actions antagonistes : La buprénorphine a une activité antagoniste. Chez l'animal, cet effet est équivalent à celui de la naloxone, la seule différence avec cette dernière réside dans la chronologie de l'effet : avec la buprénorphine, il est d'installation plus lente (1 h après administration intramusculaire) et persiste plus longtemps (durée d'action 9 fois supérieure à celle de la naloxone).

❖ **Les antagonistes purs :** Ces produits sont dénués d'effet agoniste quand ils sont administrés seuls aux doses cliniques. Ils exercent à l'égard des morphinomimétiques un antagonisme compétitif. Pour cette classe de morphiniques, nous ne décrivons que la naloxone (Narcan®).

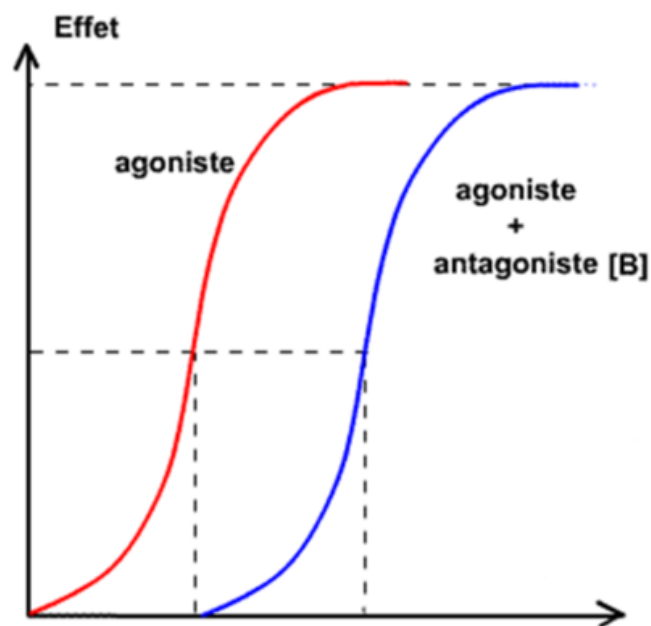


Figure 10: courbe dose-effet des antagonistes purs.

3.2. Naloxone (Narcan ®):

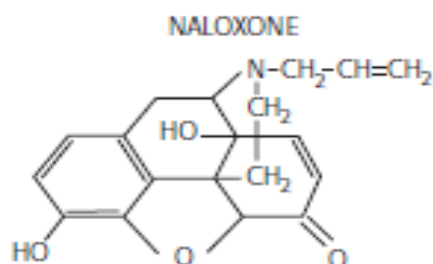


Figure 11: Structure chimique du naloxone.

3.2.1. But de l'antagonisation:

Dans le cadre strict de l'anesthésie et de la réanimation, la naloxone est utilisée non pas pour supprimer les effets antalgiques des morphinomimétiques, mais pour diminuer l'importance de leurs effets secondaires, dont certains sont dose-dépendants, comme la dépression respiratoire^{63, 64,65}, alors que d'autres (nausées, vomissements, prurit, rétention d'urine) le sont moins⁶⁶. Il est utilisé aussi dans le cadre de la prévention du deuxième pic provoqué par les morphiniques.

3.2.2. Pharmacologie de naloxone:

La naloxone est très liposoluble, son coefficient de partage octanol/eau étant plus élevé que celui de la morphine⁶⁷. Son affinité est plus marquée pour les récepteurs μ que pour les récepteurs χ et δ .

Ainsi, les doses de naloxone permettant d'antagoniser les effets des agonistes purs (comme la morphine^{68,69}) sont moindres que celles nécessaires pour antagoniser les agonistes-antagonistes comme la nalbuphine et surtout la buprénorphine.

La naloxone est métabolisée au niveau hépatique et subit une N-désalkylation, une réduction du groupement cétonique, puis une glucuroconjugaison. Elle est éliminée à 60 % dans les urines. Après une dose de 0,4 mg, la demi-vie de distribution de la naloxone est de 4 minutes, et sa demi-vie d'élimination de l'ordre d'une heure. Du fait de sa forte liposolubilité⁷⁰, sa diffusion tissulaire (et cérébrale) est rapide.

Sa concentration cérébrale est ainsi 10 à 15 fois supérieure à celle de la morphine. Sa demi-vie d'élimination est en revanche allongée chez le nouveau-né, du fait de l'immaturation de la glucuroconjugaison.

3.2.3. Pharmacodynamie:

La naloxone, aux doses habituelles, ne possède pas d'effet agoniste μ . Ainsi, chez le sujet sain ne souffrant pas et ne recevant aucun morphinique, la naloxone aux doses thérapeutiques n'a aucun effet antalgique, cardiovasculaire, respiratoire ni psychosensoriel. À fortes doses, il peut cependant apparaître des effets convulsivants sur le système nerveux central médiés par un antagonisme GABAergique et une stimulation du système cholinergique⁷¹. Dans les chocs, la stimulation cardiovasculaire induite par la naloxone serait due à l'inhibition des endorphines et non à un effet cardiovasculaire propre de l'antagoniste⁷². Administrée au cours d'une anesthésie pour lever la dépression respiratoire induite par les morphinomimétiques, la naloxone élève la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le travail ventriculaire gauche, modifications hémodynamiques qui ressemblent à une épreuve d'effort⁷³. Ces manifestations cardiovasculaires peuvent s'expliquer par l'augmentation brutale de la fraction d'oxygène contemporaine de la levée de l'analgésie⁷⁴. Des effets cardiovasculaires plus graves ont été décrits : hypertension artérielle sévère, extrasystoles auriculaires multiples, œdème aigu pulmonaire, mort subite^{75, 76}.

Ces manifestations cliniques graves peuvent survenir que le patient présent ou non des antécédents cardiovasculaires⁷⁷. La naloxone est donc contre-indiquée en présence de cardiopathie. Enfin, les modifications cardiovasculaires sont dose-dépendantes, et l'on ne peut que recommander une administration prudente, par titration unique de naloxone⁷⁸. Les autres effets indésirables des morphiniques administrés par voie épidurale ou intrathécale (nausées, vomissements, prurit, rétention urinaire) sont tous médiés par les récepteurs opioïdes, et peuvent donc être antagonisés par la naloxone, mais parfois au prix d'une levée de l'effet antalgique.

En pratique, on administre la naloxone par titration jusqu'à l'obtention de l'effet recherché, puis le relais est pris par une perfusion continue intraveineuse. La seule exception à cette règle est la levée d'un globe vésical qui ne nécessitera qu'une seule injection (0,4 mg en bolus unique).

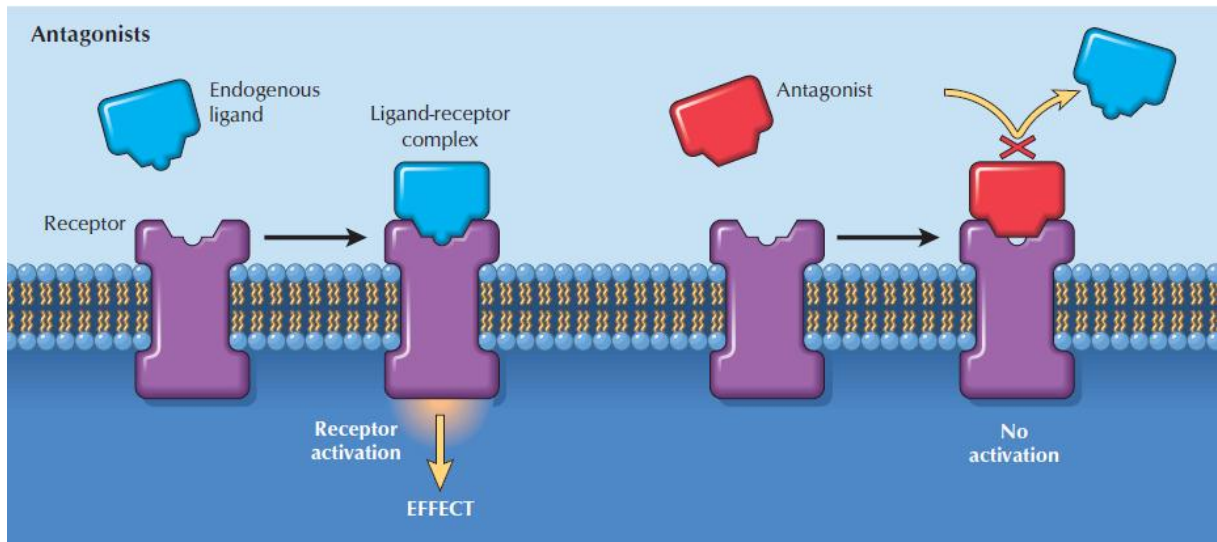


Figure12: Mécanisme d'action des agonistes et des antagonistes purs³¹.

3.2.4. Contre-indications:

- Hypersensibilité à la naloxone⁷⁹.
- Insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne¹³.

3.2.5. Effets indésirables:

Des frissons, une hyperventilation, des vomissements, une agitation, une anxiété ont été quelquefois signalés : ils correspondent à l'utilisation de doses trop fortes de naloxone chez des sujets ayant reçu des morphinomimétiques.

A de très fortes doses, des cas d'hypertension artérielle, tachycardie et d'œdème pulmonaire ont été rapportés lors de l'utilisation de naloxone en fin d'intervention chirurgicale, chez des patients présentant le plus souvent des ATCDs cardio-vasculaires ou recevant des médicaments ayant des effets cardio-vasculaires indésirables^{10,79}.

Syndrome de sevrage chez les patients toximanes aux opioïdes.

3.2.6. Interactions médicamenteuses:

Barbituriques, benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage¹⁰.

4. Les antidotes des benzodiazépines : Flumazénil:

4.1. But de l'antagonisation:

Le flumazénil (Anexate®) permet, au réveil d'une anesthésie générale, d'antagoniser les effets des benzodiazépines⁸¹. Il est ici très efficace, mais en pratique peu utilisé dans cette indication. En effet, au cours des anesthésies générales ayant comporté une association benzodiazépines, morphiniques et anesthésiques volatils, le rôle des benzodiazépines dans la somnolence postopératoire n'est pas au premier plan. Cet antagoniste peut en revanche être utilisé à visée diagnostique dans le cadre d'un coma de cause incertaine, que ce soit en postopératoire ou dans le cadre des urgences.

4.2. Pharmacocinétique:

Le flumazénil est une imidazo-benzodiazépine de poids moléculaire 303,3 Da et de pKa proche de 1,7. Il est présenté sous forme d'une solution intraveineuse en ampoule de 5 mL (0,5 mg) et de 10 mL (1,0 mg).

Après administration intraveineuse, son volume de distribution est de 1 L/kg et sa demi-vie d'élimination est proche d'une heure. Cette demi-vie est plus courte que celle des benzodiazépines. Sa clairance plasmatique est proche du débit sanguin hépatique (1 L/min). Liposoluble, le flumazénil est fixé pour 50 % à l'albumine plasmatique. Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Il est métabolisé à 99 % par le foie, en métabolites inactifs éliminés essentiellement par voie urinaire. Par voie orale, sa biodisponibilité est faible (16 %), en raison d'un important effet de premier passage hépatique.

Le flumazénil ne modifie pas la pharmacocinétique des benzodiazépines, et vice versa.

4.3. Pharmacodynamie:

Le flumazénil antagonise les effets des benzodiazépines en se liant de manière spécifique et réversible aux récepteurs des benzodiazépines, sans induire d'effet pharmacologique. Il s'agit donc d'un antagonisme spécifique. Son affinité pour ce récepteur est comparable à celle des principales benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation.

Le flumazénil antagonise l'ensemble des effets des benzodiazépines et semble dépourvu de toute action propre⁸². Des phénomènes de tolérance aiguë peuvent survenir et expliquer certaines discordances entre l'antagonisme des effets hypnotiques et des effets ventilatoires⁸³. Quoiqu'il en soit, le flumazénil antagonise les effets déresseurs respiratoires des benzodiazépines, même en réponse à une hypoxie ou une hypercapnie⁸⁴.

4.4. Effets indésirables:

Les effets secondaires du flumazénil sont rares, dominés par des tremblements, des mouvements involontaires, des nausées et vomissements.

Plus fréquent est le syndrome de sevrage des benzodiazépines qu'il peut provoquer chez les sujets traités au long cours par ces agents. Il peut également induire des crises convulsives en supprimant l'action anticonvulsivante des benzodiazépines chez les patients épileptiques ou au cours des intoxications médicamenteuses mixtes benzodiazépines-antidépresseurs tricycliques. Chez le volontaire sain, le flumazénil ne modifie pas la circulation coronaire, le métabolisme myocardique, ni les performances ventriculaires gauches⁸⁵. Les modifications circulatoires lors de l'antagonisme des benzodiazépines semblent mineures : pas de réaction adrénergique ni d'augmentation importante de la consommation d'oxygène.

4.5. Contre-indications:

Le flumazénil est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une intolérance connue à ce produit (ou aux benzodiazépines et apparentés).

Le flumazénil est contre-indiqué aussi chez les patients ayant reçu des benzodiazépines ou apparentés pour une pathologie présentant un risque vital (augmentation de la pression intracrânienne, état de mal épileptique)¹⁰.

Chapitre 3:
Indications des antidotes en
chirurgie générale.

1. Introduction:

La technique de l'anesthésie générale est maintenant bien codifiée et a beaucoup varié au cours de ces dernières années. Elle représente le premier choix dans la pratique d'une chirurgie générale.

Le choix de l'anesthésique et sa dose doit être adapté aux antécédents du patient et au type de la chirurgie à pratiquer.

Certaines interventions chirurgicales obligent l'anesthésiste à augmenter les doses par bolus ou administration répétée, ce qui provoque des risques majeurs, parmi eux, un retard de réveil qui est plus fréquent et empêche l'extubation du patient et sa sortie du bloc opératoire.

2. Indications des antidotes des anesthésiques généraux en chirurgie générale:

2.1. Le retard de réveil:

Le retard de réveil après anesthésie est l'absence du retour à la conscience dans le délai habituel en fonction de l'intervention, de la technique anesthésique utilisée et de la pathologie du patient. Cette définition du retard de réveil montre son caractère multifactoriel et l'absence de critères diagnostiques objectifs. Le retard de réveil après anesthésie est dû soit à la prolongation des effets des anesthésiques, soit à des désordres métaboliques ou neurologiques peropératoires.

Les causes pharmacologiques correspondent le plus souvent à un surdosage absolu ou relatif en anesthésiques⁸⁷. Si l'erreur posologique est facilement identifiable, un approfondissement excessif de l'anesthésie devant des manifestations cardiovasculaires explique parfois un retard de réveil. Le plus souvent, la prolongation des effets des anesthésiques résulte d'interactions médicamenteuses : prise antérieure de psychotropes, potentialisation des effets des hypnotiques par les morphiniques, prémédication par une benzodiazépine de demi-vie longue. Cependant, il faut également tenir compte de la grande variabilité interindividuelle observée avec les anesthésiques^{88, 89}.

Ainsi, en dehors de tout cadre pathologique (insuffisance hépatique ou rénale par exemple) qui nécessiterait une adaptation des posologies, les délais de réveil pour un même protocole anesthésique peuvent se révéler très différents selon les patients. Cette variabilité pharmacodynamique revêt une importance particulière chez le sujet âgé, chez qui les besoins anesthésiques sont diminués. Une titration semble ici justifiée^{90,91}.

De nombreuses perturbations métaboliques peuvent provoquer un retard de réveil, soit du fait du désordre métabolique lui-même (coma hypoglycémique, hyponatrémique, insuffisance hépatique...), soit en modifiant la sensibilité du système nerveux aux anesthésiques (dysmagnésémies, hypothermie...). Enfin, le retard de réveil peut révéler un accident neurologique peropératoire, notamment accident vasculaire cérébral après neurochirurgie ou chirurgie carotidienne ou cardiaque⁹².

En chirurgie générale, le retard de réveil révèle souvent :

2.1.1. Curarisation résiduelle :

En pratique, mis à part l'intubation trachéale, l'amélioration de l'efficacité de la ventilation mécanique et la garantie d'une immobilité parfaite, les curares sont administrés en chirurgie digestive afin de diminuer le tonus musculaire ; et assurer le relâchement des muscles abdominaux pour faciliter l'accès au site opératoire. De ce fait, les doses sont le plus souvent augmentées surtout pour des interventions lourdes et/ou de longue durée (néoplasie gastrique ou hépatique) dans un but d'assurer une curarisation profonde .Dans ce cas, les curares non dépolarisants à action courte ou intermédiaire peuvent être administrés pour l'entretien de la curarisation, soit en doses répétées (environ ¼ de la dose de charge toute les 15 à 30 min) ou en perfusion continue ce qui peut engendrer un surdosage et des effets résiduels de cette curarisation.

La curarisation résiduelle se définit comme un effet persistant des curares au niveau des muscles les plus sensibles et impliqués dans la perméabilité des voies aériennes supérieures.

Elle est définie comme un rapport T4/T1 au train de quatre sur l'adducteur du pouce inférieur a 0.9 lors du réveil de l'anesthésie.

On appelle train-de-quatre une série de quatre stimulations séparées de 0.5 seconde, donc appliquées à une fréquence de 2 Hz sur le nerf facial ou ulnaire. Un sujet complètement

Indications des antidotes en chirurgie générale

décurarisé aura quatre réponses égales ; un patient curarisé profondément n'aura aucune réponse visible.



Figure13: Curarimètre.

Pendant une décurarisation, le premier élément du train-de-quatre récupère , suivi du deuxième, puis du troisième et finalement du quatrième ;ensuite ,l'intensité de la curarisation peut être quantifiée par le rapport de la quatrième à la première réponse ($T4/T1$),passant de 0% à l'apparition de la quatrième réponse, pour aller jusqu'après de 100% pour une récupération complète. Le résultat d'une stimulation en train-de-quatre s'exprime par le nombre de réponses détectées, palpées ou mesurées ; lorsque quatre réponses sont détectées, le rapport $T4/T1$ indique la profondeur de la curarisation. Avec le train-de-quatre, on n'a pas besoin de valeur précurarisation et cet avantage a rendu cette modalité très répandue et populaire.

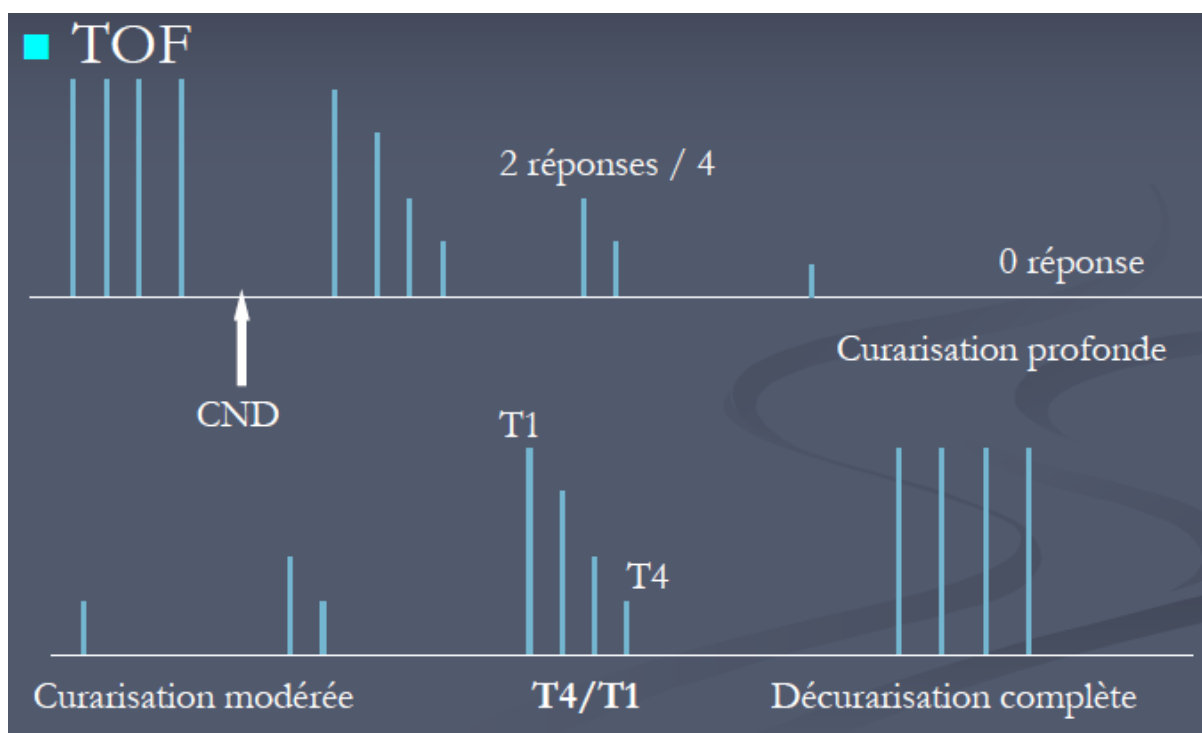


Figure14: Train du quatre.

La curarisation résiduelle est un événement potentiellement grave pouvant entraîner une détresse respiratoire, un dysfonctionnement pharyngé, une inhalation du contenu gastrique, une hypoxémie, et une prolongation de la durée de séjour en SSPI.

La prévention de la curarisation résiduelle repose sur le monitoring peropératoire de la curarisation ainsi que sur l'utilisation large des antagonistes. Comme le montre l'étude de Baillard et al. Le monitoring per opératoire de la curarisation est le facteur prédictif indépendant le plus important incitant à l'utilisation des antagonistes tel que la néostigmine, edrophobium et la physostigmine. En systématisant le monitoring de la curarisation, ces auteurs ont pu observer une augmentation significative de l'utilisation de la néostigmine et ont pu ainsi réduire l'incidence de la curarisation résiduelle de plus de 60 % à 5 % en quelques années⁸⁶. Recemment, un nouvel agent décurarisant a été mis sur le marché pour annuler les effets curares non dépolarisants (rocuronium et vecuronium) ; le Sugammadex qui par opposition des autres décurarisants permet d'antagoniser un bloc neuromusculaire même intense produit par le rocuronium ou le vécuronium dans un délai très bref et sans risque de recurarisation secondaire.

2.1.2. Surdosage en morphiniques:

Les indications principales découlent de l'activité inhibitrice de la douleur et se résument en chirurgie générale dans l'analgésie per et post opératoire qui doit être puissante afin de supprimer les réactions nociceptives, faciliter la manipulation des viscères et éviter les réflexes vagues.

Plus précisément la douleur est révélatrice d'une lésion ou incision chirurgicale. Elle est due à la stimulation des fibres nerveuses au niveau des nocicepteurs et création des nouveaux récepteurs au niveau du site opératoire dit récepteurs inflammatoires dont le nombre se diffère d'une incision à une autre ou bien d'une chirurgie à autre. Ainsi, Il y a des centaines de différents types d'incisions chirurgicales, et qu'ils sont souvent personnalisés pour un patient selon les besoins uniques pour la chirurgie. Les différentes variantes d'incisions chirurgicales sont basées sur les structures dont le chirurgien a besoin pour fonctionner. La plupart des types d'incisions sont conçus pour certains systèmes d'organes, les plus courants étant les organes du système digestif qui sont plus larges et plus profondes ; ce qui explique la nécessité d'une analgésie puissante et l'administration répétée des morphiniques pouvant se traduire par un retard de réveil.

Le surdosage en morphiniques est un événement grave dont les symptômes sont l'apparition d'un état de somnolence, d'hypotermie et d'hypotension, et rapidement une dépression respiratoire (difficulté à respirer). Les cas les plus sévères peuvent mener au coma et au décès.

La naloxone (Narcan[®]) est un antagoniste des récepteurs mu opiacés et donc un compétiteur réversible des morphinomimétiques. Elle est administrée en IV à la dose initiale de 0,2 à 0,4 mg avec des injections titrées, devant un patient présentant un coma hypotonique associé à une bradypnée et à un myosis serré. L'absence de réveil doit faire suspecter une prise associée de psychotropes ou un coma postanoxique ou un surdosage en morphinomimétique. La durée d'action de la naloxone est courte (30 min environ), en comparaison aux morphinomimétiques, exposant au risque de réintoxication et d'apnée secondaire. Il faut donc faire suivre l'injection initiale par une perfusion continue, dont le débit sera adapté à l'état respiratoire (fréquence respiratoire et SpO₂) et à la vigilance du patient, en tenant compte de la demi-vie d'élimination du morphinomimétique en cause. À l'inverse, l'injection de trop fortes doses de naloxone peut être responsable d'un syndrome de sevrage brutal chez un sujet préalablement traité. Les manifestations d'intoxication par la buprénorphine ne sont pas réversées par la naloxone en raison de sa forte affinité pour les récepteurs opiacés.

2.1.3. Surdosage en benzodiazépines :

Les BZD sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Cette classe présente le centre de la composante anxiolytique de la prémédication qui vise à réduire l'inconfort provoqué par cette anxiété et à faciliter l'induction de l'anesthésie

La dépendance et/ou de la tolérance est très variable d'un patient à l'autre. De ce fait, la dose toxique l'est tout autant d'un individu à un autre. Les intoxications aiguës par BZD sont à l'origine d'un coma calme hypotonique, rarement très profond mais qui peut s'accompagner de complications. On note dans certains cas des effets paradoxaux avec agitations psychomotrices, agressivité, bouffées délirantes aiguës et psychoses dissociatives. Le flumazénil, le seul antidote disponible pour les BZD, n'as pas d'effet sur le surdosage mais il antagoniste les effets cliniques des BZD. Néanmoins le surdosage en benzodiazépines en anesthésie générale est rare vu que ces derniers sont utilisés qu'en prémédication d'une part et vu que la diversité des molécules d'induction d'anesthésie rend l'utilisation des BZD très restreinte d'autre part.

Le flumazénil doit initialement être administré par titration : injection initiale de 0,1 à 0,2 mg suivie de doses complémentaires de 0,1 à 0,2 mg toutes les 1 à 3 minutes, jusqu'à obtention de l'effet recherché.

La durée de cet effet antagoniste dépend entre autres de la demi-vie du flumazénil, ainsi que de la dose et de la demi-vie de la benzodiazépine à antagoniser. Il faut le plus souvent administrer le flumazénil de façon prolongée, car sa demi-vie d'élimination est bien inférieure à celles des principales benzodiazépines. On recommande une perfusion continue à un débit compris entre 0,1 et 0,8 mg/h, pour une durée qui sera adaptée aux résultats cliniques.

2.2. Intubation difficile voire impossible:

L'intubation endotrachéale consiste à introduire par la bouche ou par le nez, une sonde à travers l'orifice glottique, jusque dans la trachée.

Elle est indiquée pour maintenir la liberté et l'ouverture des voies aériennes supérieures en cas d'obstruction, protéger les voies aériennes vis-à-vis de l'inhalation de contenu gastrique, faciliter les aspirations endotrachéales et permettre les lavages broncho-alvéolaires. Une situation d'intubation difficile correspond à un accès laryngé difficile malgré le positionnement optimal du patient.

L'intubation est définie comme difficile si elle requiert plusieurs laryngoscopies directes par un anesthésiste expérimenté ou lorsqu'elle nécessite la mise en œuvre d'une technique alternative, telles que l'utilisation d'un mandrin ou d'un laryngoscope optique, avec ou sans manipulation externe. D'autres définitions de l'intubation difficile ont été proposées. Elles diffèrent selon les groupes. Pour Vazel et al. Une intubation est considérée comme difficile, pour un anesthésiste expérimenté, lorsqu'elle nécessite plus de 10 minutes et/ou plus de deux laryngoscopies, dans la position modifiée de Jackson, avec ou sans compression laryngée. En 2003, l'ASA a pour sa part adopté une définition plus large, désignant une intubation comme étant difficile si elle requière de multiples tentatives, en présence ou en l'absence de pathologie trachéale. Un échec d'intubation est défini comme l'impossibilité de placer le tube endotrachéale après de multiples tentatives. L'anesthésiste sera obligé d'annuler les effets anesthésiques des morphiniques, curares et hypnotiques, de cela, les antidotes seront utiles pour extuber les patients et éviter les risques associés à l'ID ; qui peut s'aggraver jusqu'à la mort.

Partie pratique

I. Introduction :

Vu que la chirurgie générale est un ensemble d'actes où le site et la taille des incisions chirurgicales sont les principaux facteurs responsables de la douleur incitant ainsi l'anesthésiste à administrer des doses importantes pour assurer une curarisation profonde et une analgésie parfaite afin de satisfaire le besoin du chirurgien ce qui peut provoquer un retard de réveil et l'oblige à administrer des antidotes. Quelles sont ces molécules ? Quel est l'intérêt de les administrer au bloc opératoire ?

II. Matériel et méthodes :

1. Objectifs de l'étude :

➤ Objectif principal :

-Montrer l'intérêt d'utilisation des antidotes des anesthésiques généraux en chirurgie générale.

➤ Objectifs secondaires :

-Evaluer la fréquence d'utilisation des antidotes au bloc opératoire.

-Suivi de leurs effets sur les paramètres hémodynamiques (TA, FC, et saturation en O₂).

2. Type et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, prospective durant une période de 9 mois allant de Septembre 2016 à Mai 2017.

3. Population d'étude :

L'étude a inclus tout patient bénéficiant d'une intervention chirurgicale et ayant un âge >18 ans admis au service de chirurgie générale « B » CHU Tlemcen.

➤ Critères d'inclusion :

- Tout patient répondant aux critères suivants :

- Les patients opérés dans le cadre du programme.
- Ayant reçu un anesthésique général et un antidote.

➤ Critères d'exclusion :

-Tout patient :

- Opéré dans le cadre de l'urgence.
- Ayant bénéficié d'une anesthésie générale seule.
- Ayant bénéficié d'une anesthésie locale ou locorégionale.

4. Recueil des données :

On a élaboré une fiche pour chaque patient opéré sous AG et recevant un antidote a la fin de l'intervention chirurgicale. Elle est composée de trois parties :

a. Première partie :

Elle comporte l'identification du patient ; sexe, âge, classification ASA, pathologies associées, poids et l'indication chirurgicale.

b. Deuxième partie :

C'est la partie ou on a mentionné le type et les doses des drogues utilisées en peropératoire au patient.

c. Troisième partie :

C'est ou on a noté la dose et le type d'antidote administré, les variations hémodynamiques avant et après l'injection et le temps de réveil.

On a pris les informations nécessaires à partir de :

- Dossier médical du patient.
- Fiche d'anesthésie.

5. Critères de jugement :

❖ Retard de réveil : entre 20 et 30min de la fin de l'intervention et la dernière injection(selon la pharmacocinétique de l'agent anesthésique):

▪ La respiration:

- Reprise de la respiration spontanée → Réveil normal.
- Pas de respiration spontanée → Curarisation résiduelle ou surdosage en morphiniques.

▪ Mobilité :

-Mobilisation de quatre membres → Réveil complet.

-Mobilisation d'aucun membre → Curarisation résiduelle.

▪ Etat des pupilles :

- Dilatation pupillaire normale → Pas de surdosage.

- Myosis serré → Surdosage en morphiniques.
- Curarimètre :
 - TOF <10% → Curarisation profonde.
 - 10%<TOF<70% → Curarisation modérée.
 - 70%<TOF < 90 → Curarisation résiduelle.
 - TOF>90% → Décurarisation complète.
- Variations hémodynamiques :
 - Fréquence cardiaque :
 - Fc <50 batts/min → Bradycardie.
 - Fc >100 batts/min → Tachycardie.
 - Tension artérielle moyenne :
 - Chute <2 cm Hg → hypotension modérée.
 - Augmentation>2 cm Hg → hypertension modérée.
- Temps de réveil : entre l'injection de l'antidote et l'extubation du patient (évalué par un score prédictif d'extubation) ;
 - Sco.P.E≥9 → Extubation possible
 - Sco.P.E=12 → Extubation sans risque

6. Variables étudiées :

➤ Variables qualitatives :

- Le sexe
- Les antécédents médicamenteux et chirurgicaux.
- La classification ASA.
- Pathologie chirurgicale.
- Type de curare utilisé.
- Type d'antidote utilisé.

➤ Variables quantitatives :

- Age.
- Poids.
- Durée d'intervention.
- Délai du réveil.

7. Matériels :

❖ Produits utilisés :

a) Drogues anesthésiques :

- Hypnotiques : Hypnovel®, Diprivan®, Hypnomidate®, Sevoflurane.
- Curares : Esmeron®, Tracrium®, Norcuron®.
- Morphiniques : Fentanyl®.

b) Antidotes : Bridion®, Neostigmine®, Narcan®.

c) Vagolytiques : Atropine.

❖ Matériels utilisés :

- Seringues : 5ml, 10ml, 20ml.
- Gants stériles.
- Compresses stériles.
- Perfuseurs.
- AIVOC.
- Monitoring (FC, TA, SPO2 ,température, capnographe.....).
- Curarimètre utilisé pour deux patients.

8. La gestion des données :

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel statistique SPSS Version 21 et les graphes à l'aide du logiciel Excel 2007.

Résultats

❖ Répartition des patients selon l'utilisation des antidotes :

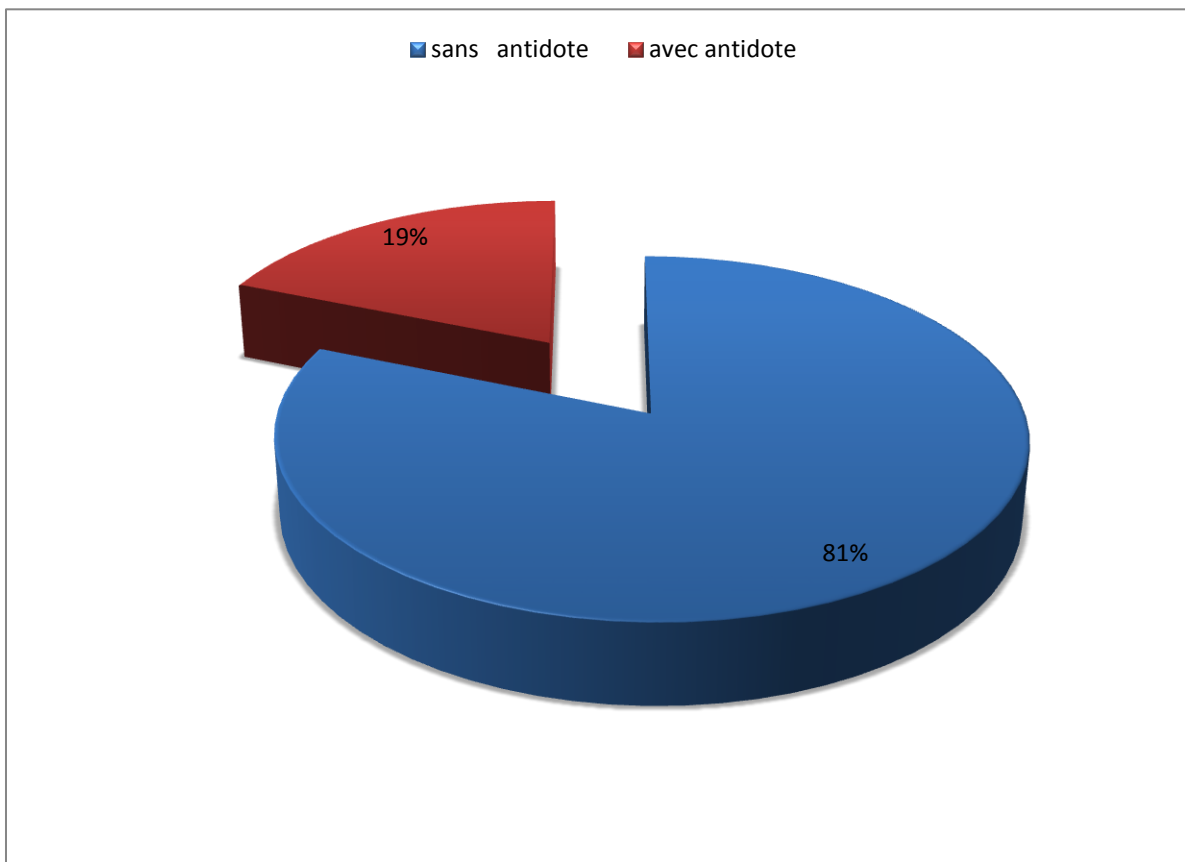


Figure15 : Répartition selon l'utilisation des antidotes.

❖ Résultats des patients qui ont reçus un antidote :

➤ Répartition des patients selon le sexe :

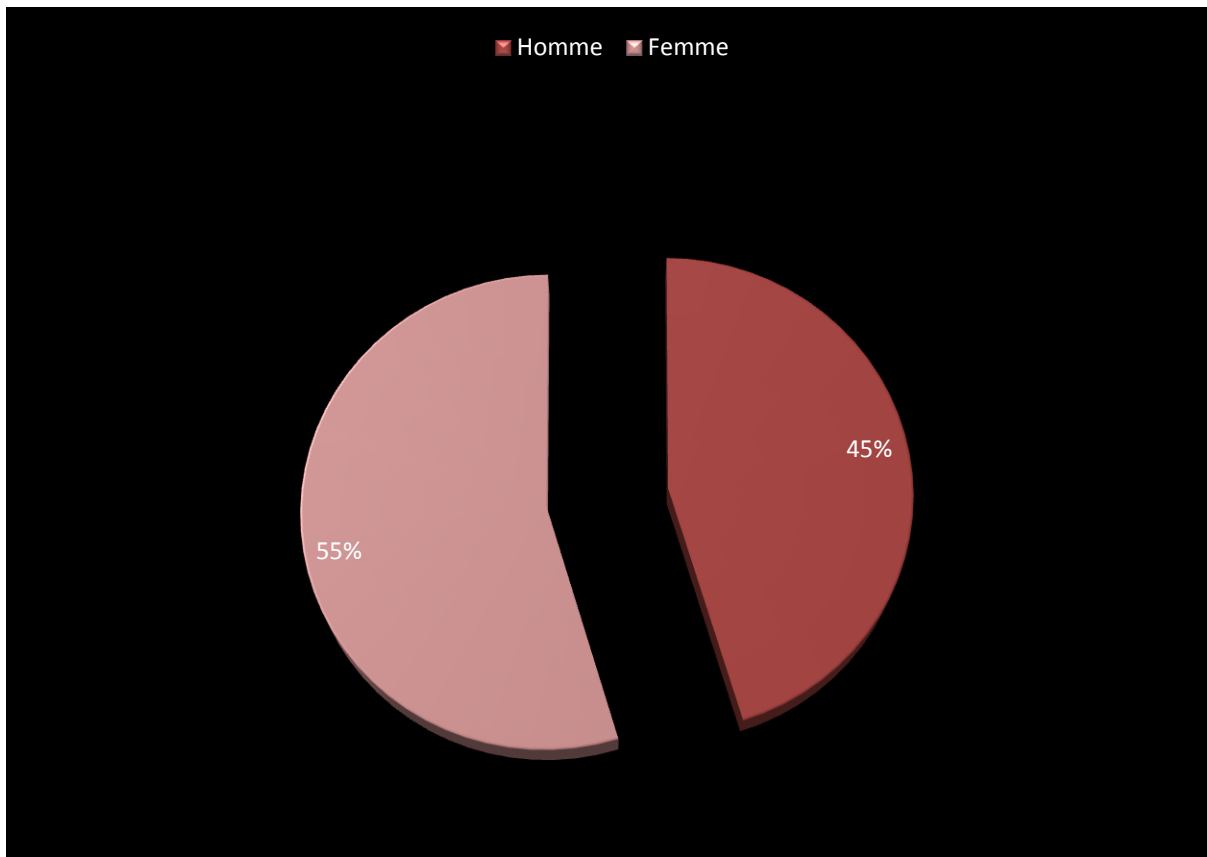


Figure16: Répartition selon le sexe.

➤ Répartition des patients selon l'âge :

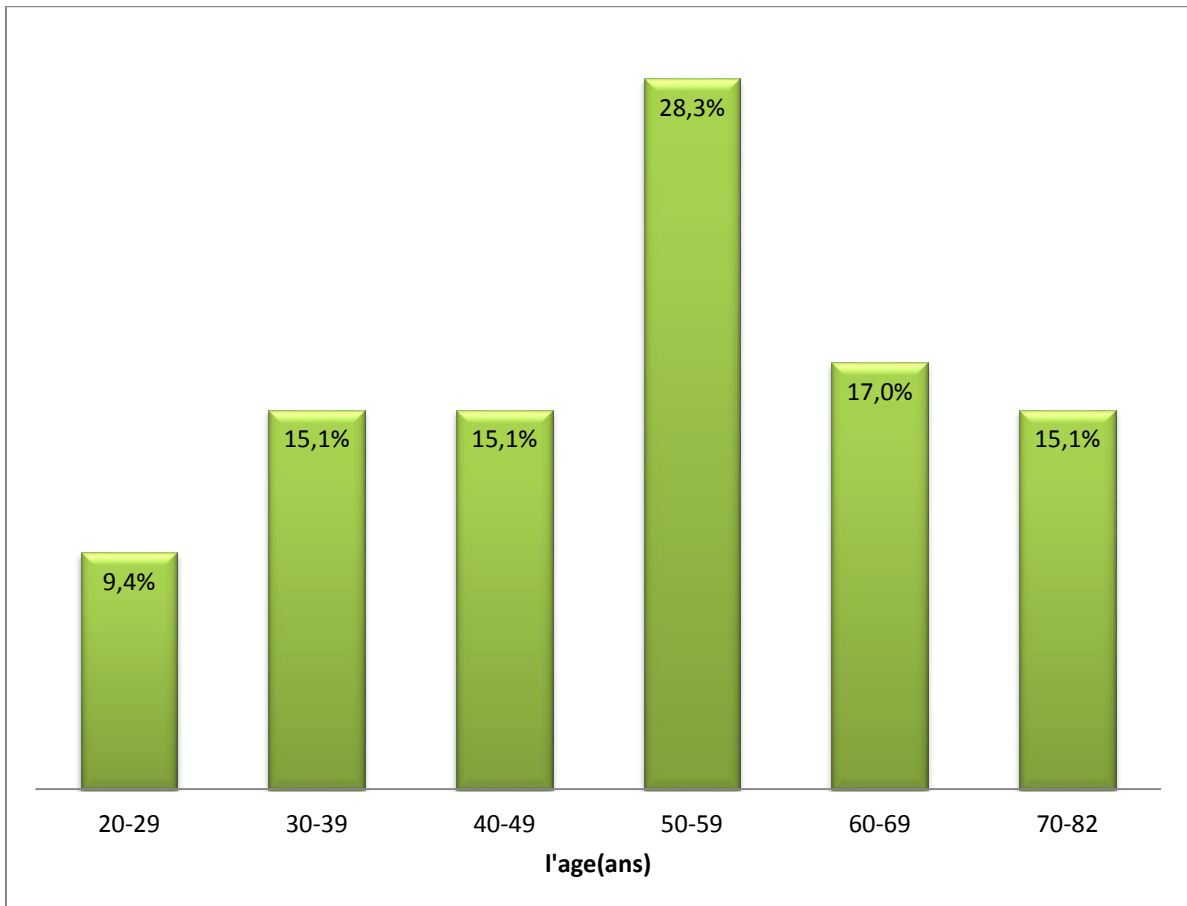


Figure 17: Répartition selon l'âge.

➤ Répartition des patients selon le poids :

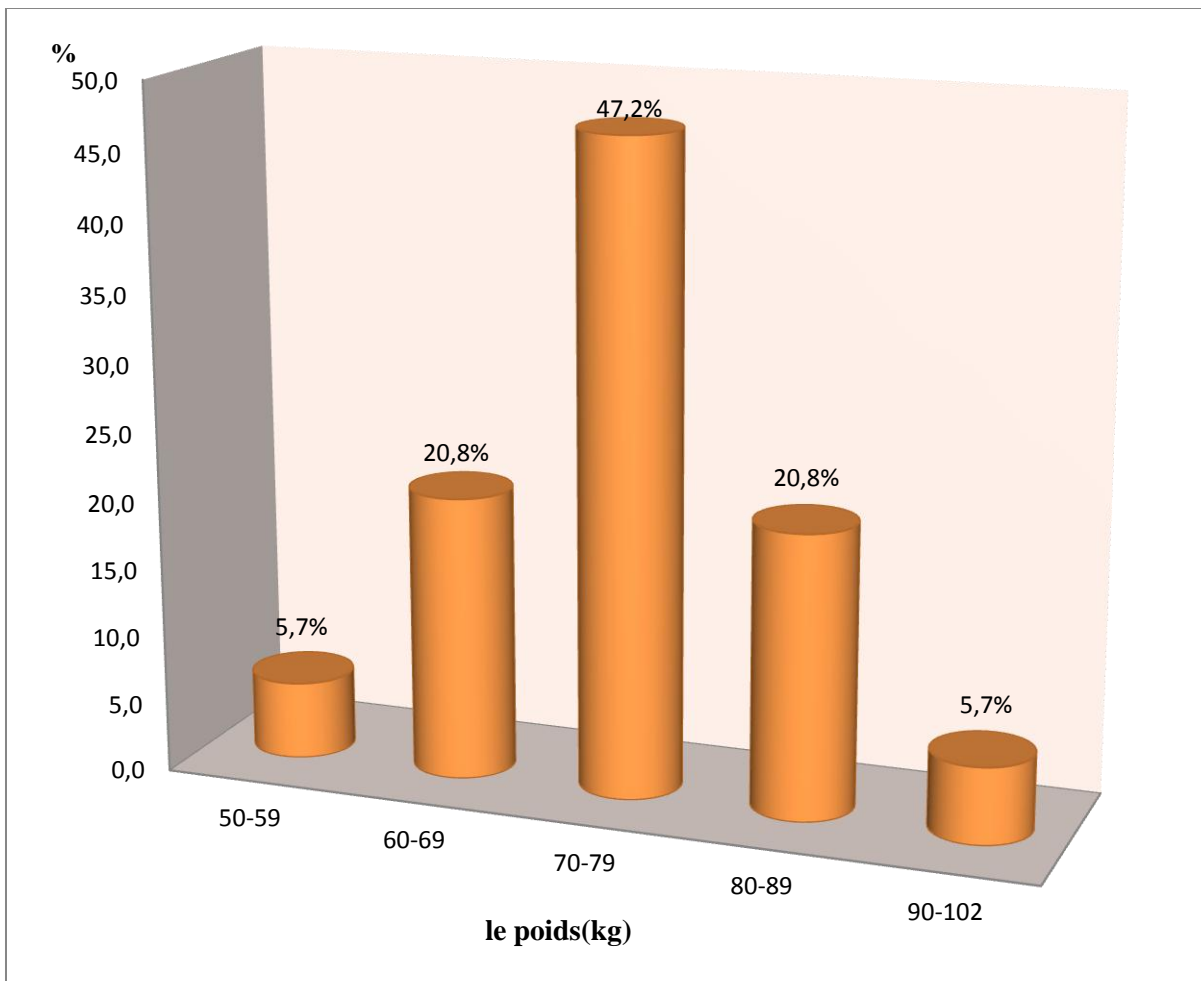


Figure18 : Répartition selon le poids.

➤ Répartition des patients selon les antécédents médicamenteux :

Tableau8 : Répartition des patients selon les antécédents médicamenteux

	Effectifs	Pourcentage
Asthme	2	3,8
AUCUNE	27	50,9
Diabète	9	17,0
Glaucome	1	1,9
HTA	9	17,0
HTA/Diabète	4	7,6
Psychopathologie(epilepsie)	1	1,9
Total	53	100,0

➤ Répartition des patients selon la classification ASA :

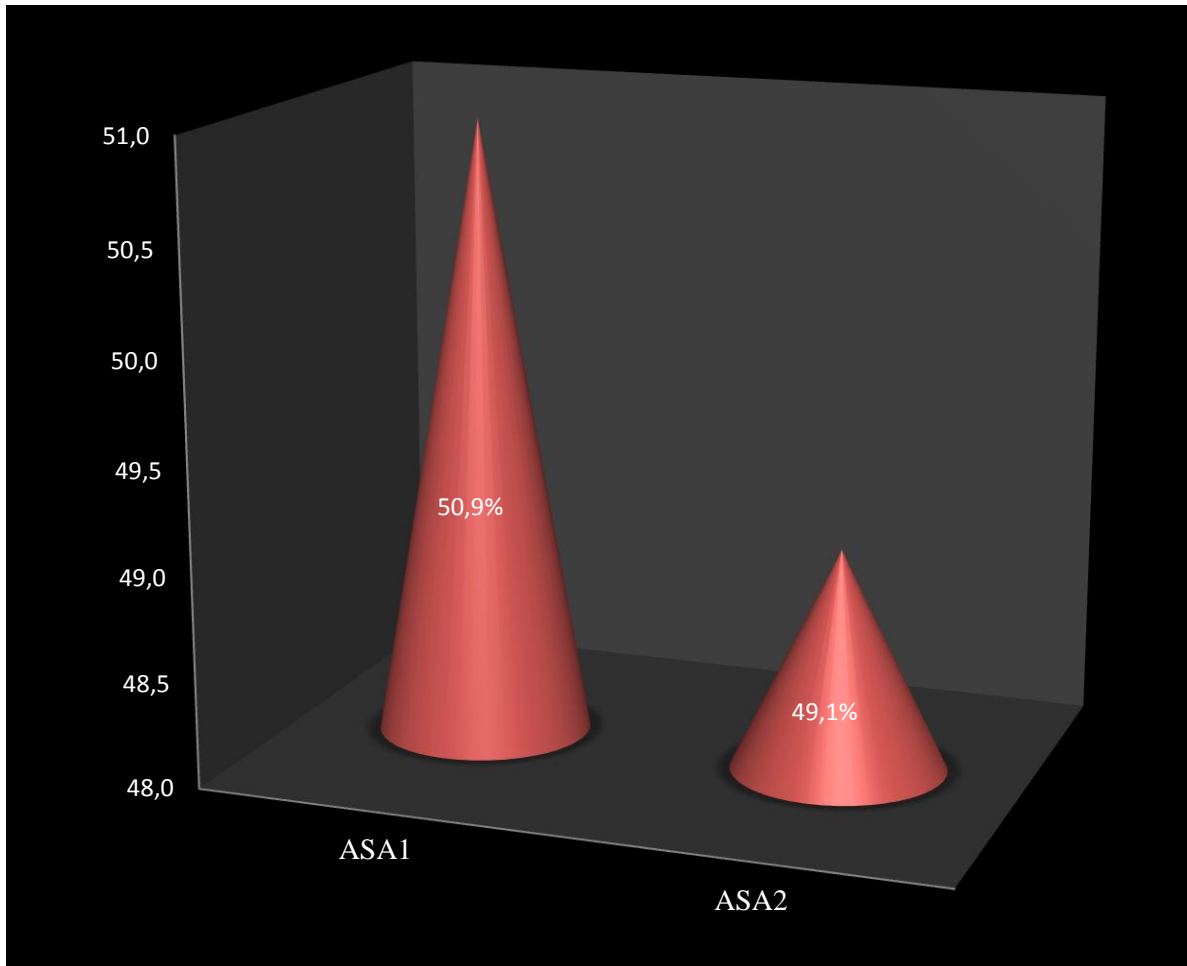


Figure19: Répartition selon ASA.

➤ Répartition des patients selon l'indication chirurgicale :

Tableau9 : Répartition des patients selon l'indication chirurgicale.

	Effectifs	Pourcentage
Goitre	4	7,5
HLB	3	5,7
LV classique	23	43,4
LV coelio	18	34,0
Néo du colon	1	1,9
Néo du foie	2	3,8
Néo du sein	1	1,9
Rapprochement	1	1,9
Total	53	100,0

➤ Répartition des patients selon le type du curare utilisé :

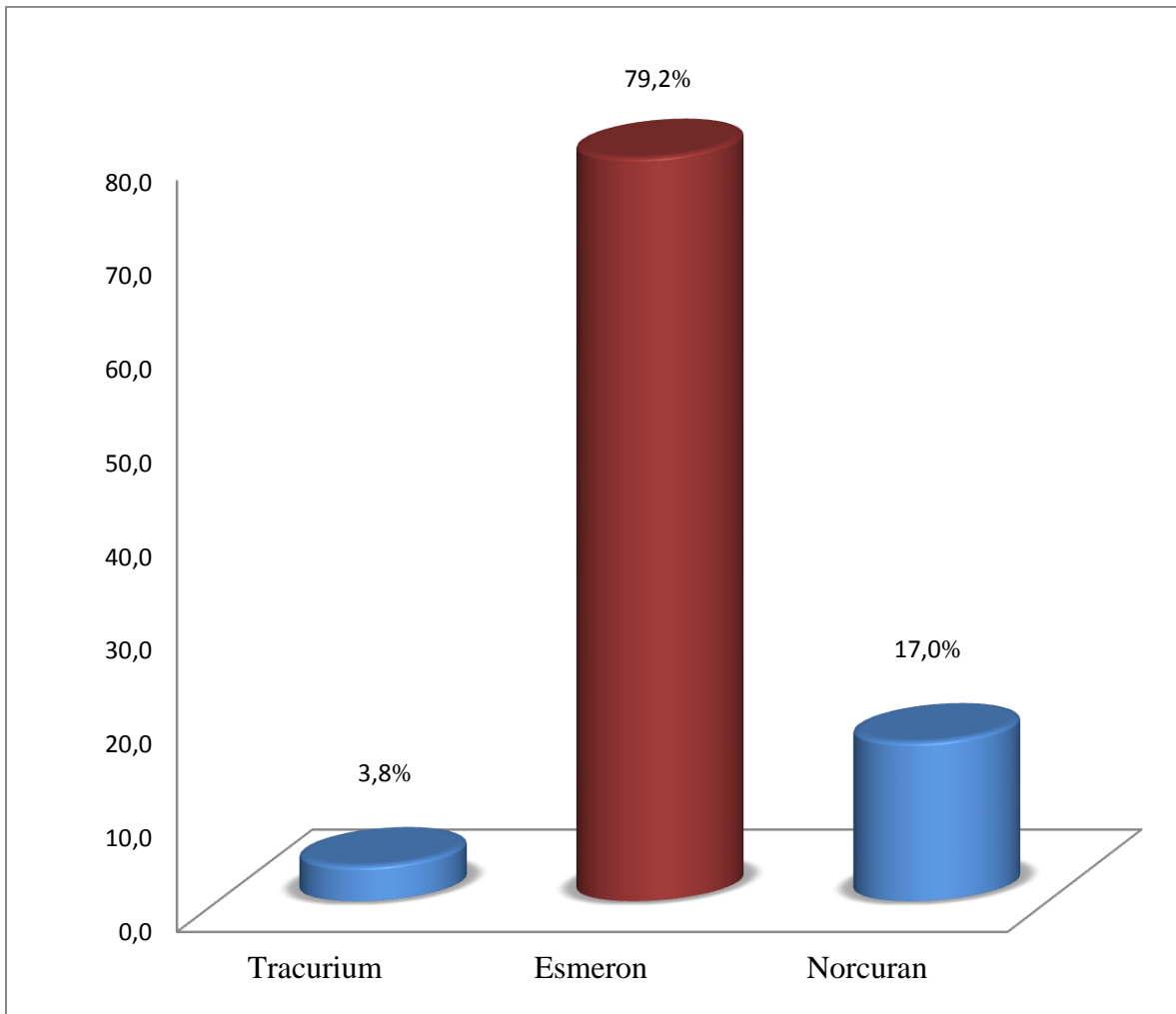


Figure20 : Répartition selon le type de curare utilisé.

➤ Répartition des patients selon l'antidote utilisé :

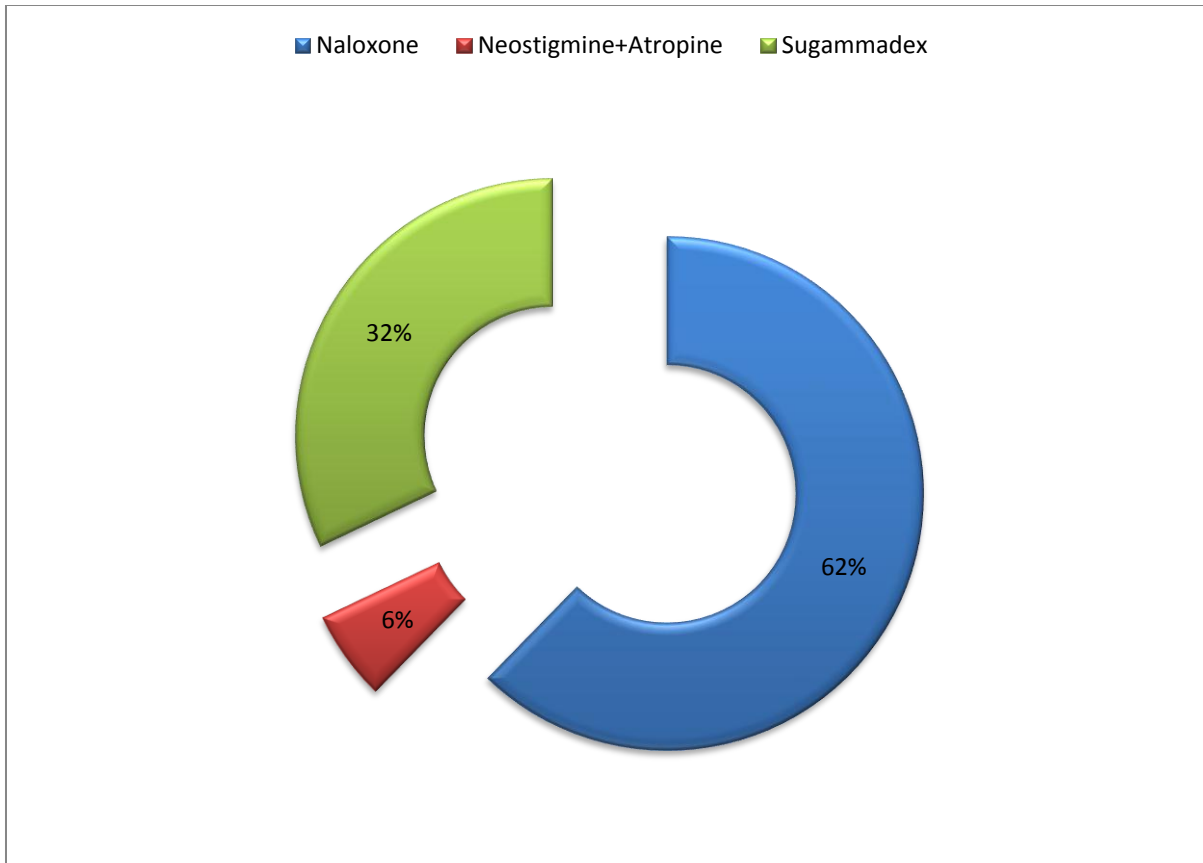


Figure21 : Répartition selon l'antidote utilisé.

➤ Répartition selon l'indication des antidotes :

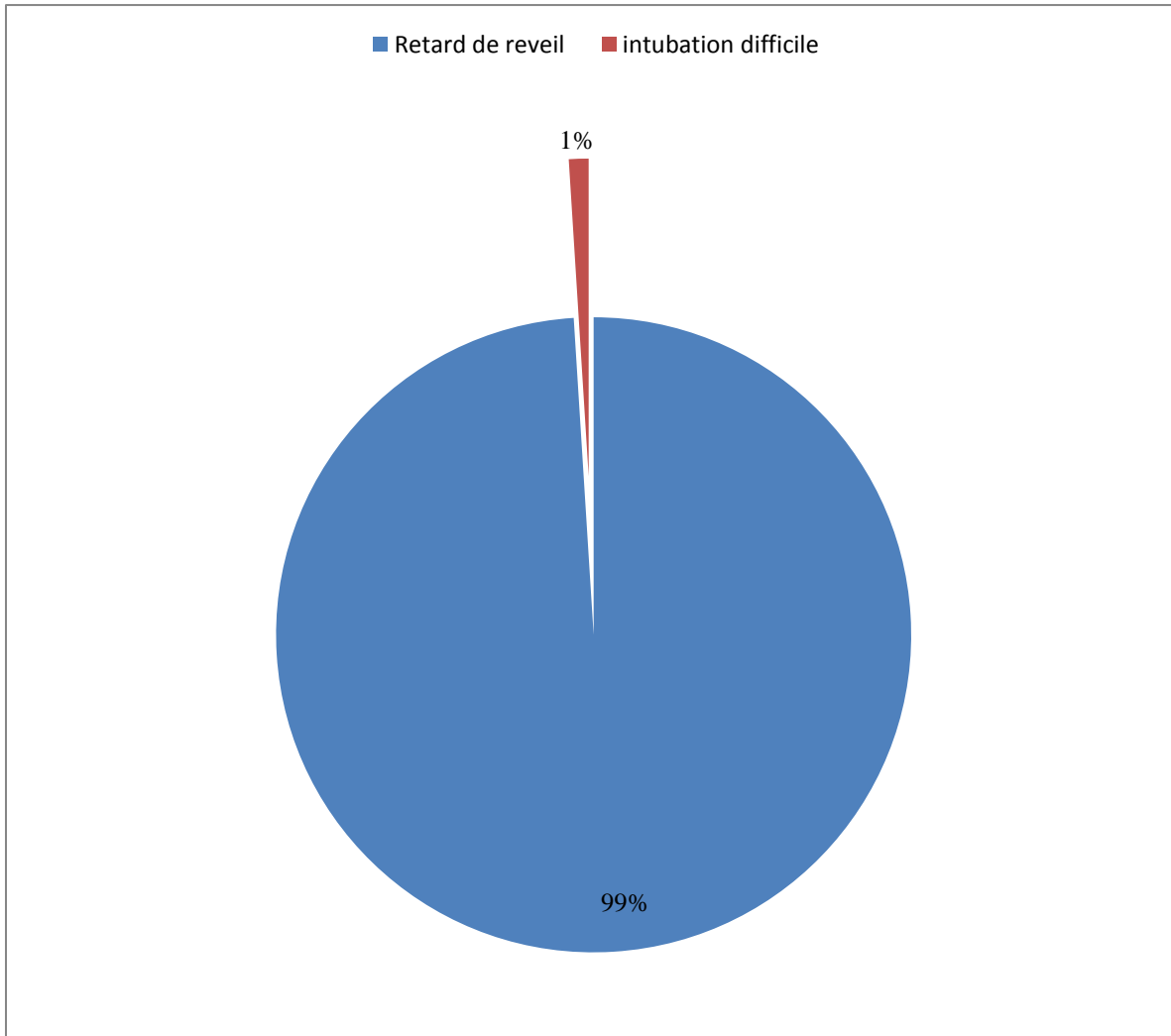


Figure22 : Répartition selon l'indication.

Naloxone :

- Répartition des patients selon la dose du fentanyl et la durée d'intervention :

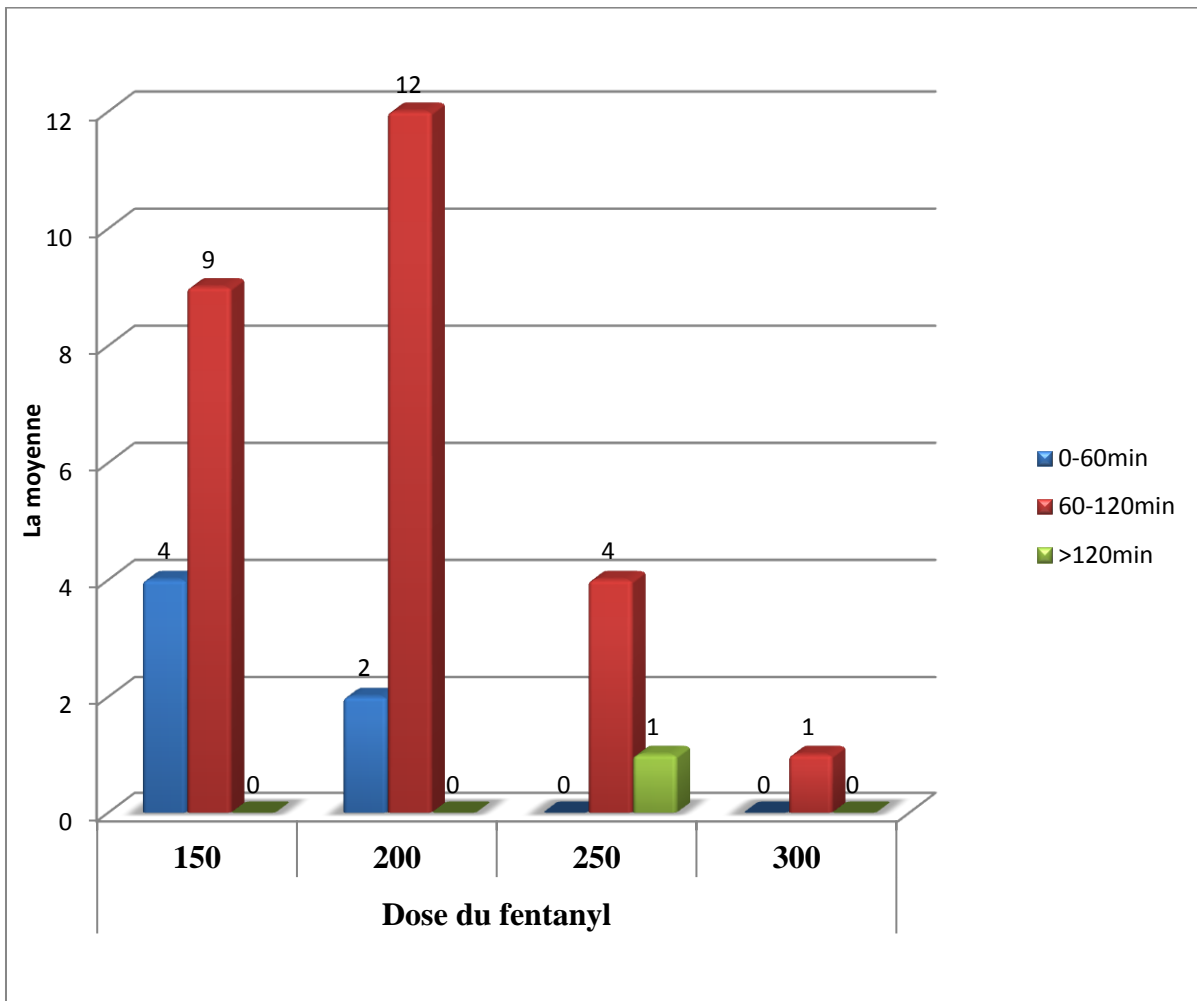


Figure23 : Répartition selon la dose du fentanyl et la durée d'intervention.

Naloxone :

- Répartition selon la dose du naloxone :

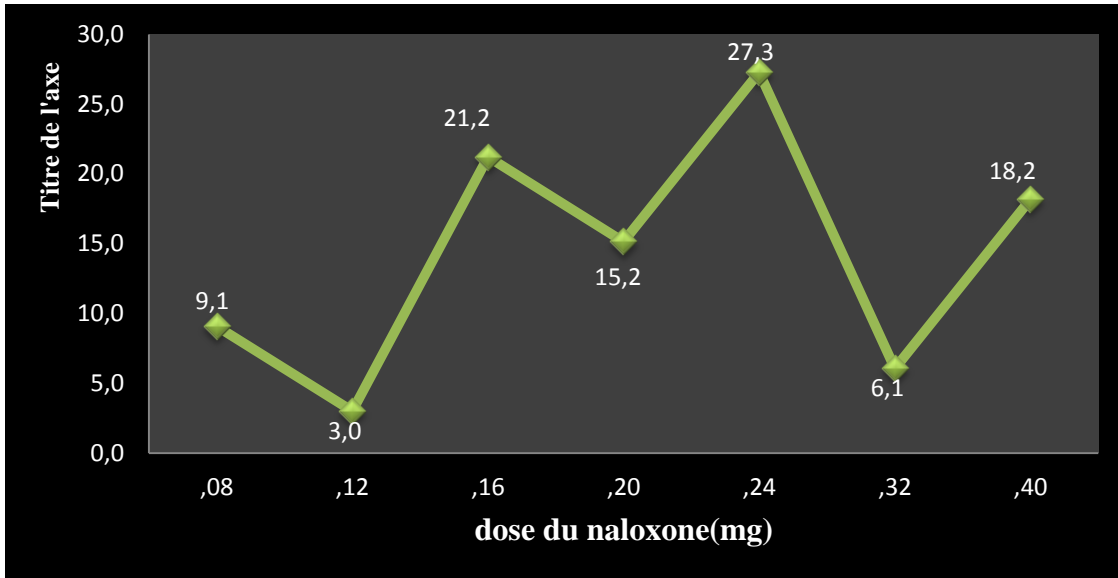


Figure24 : Répartition selon la dose du Naloxone.

Naloxone

- Répartition selon le délai du réveil :

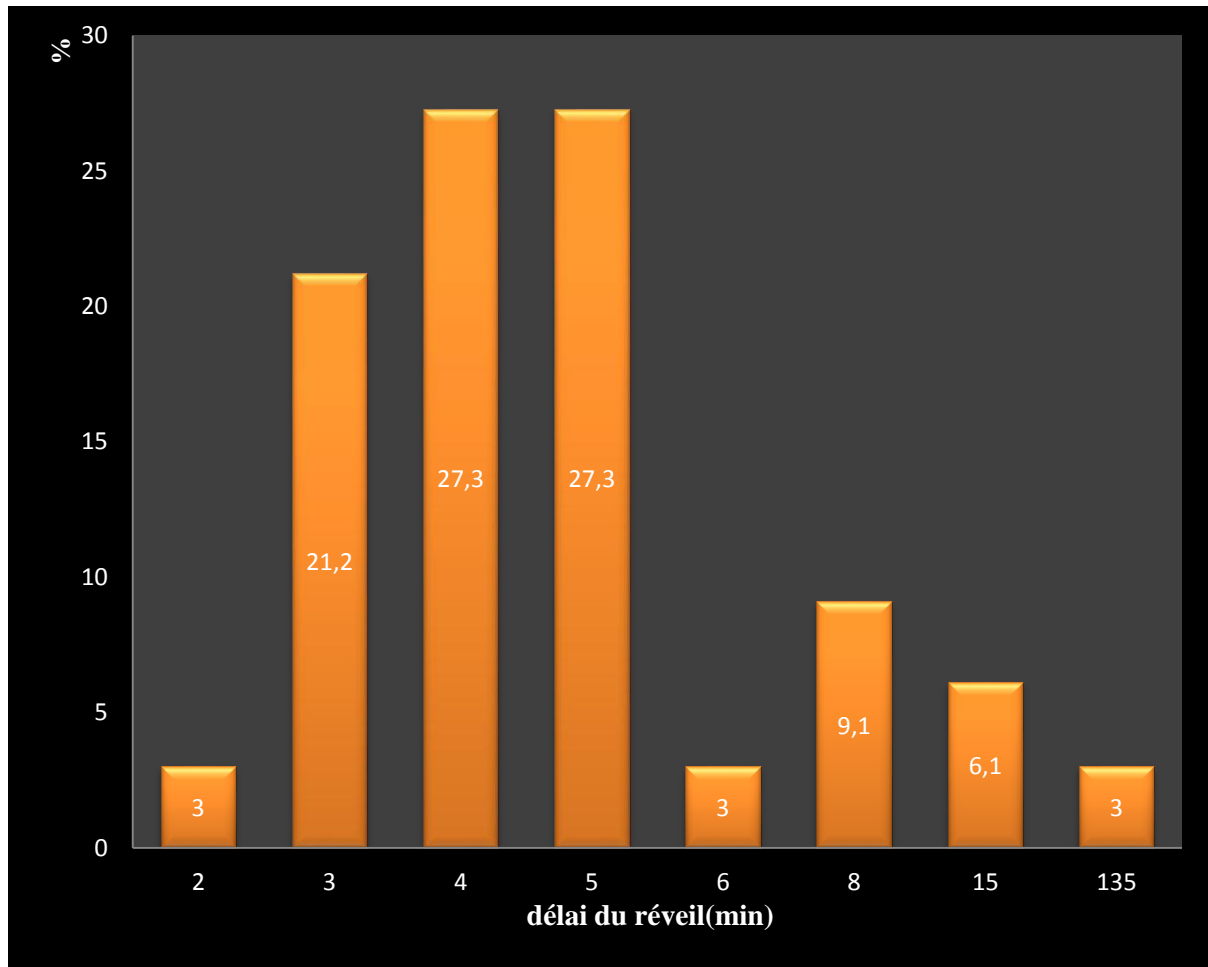


Figure25: Répartition selon le délai du réveil.

Naloxone :

- Répartition selon les variations hémodynamiques avant et après l'injection de naloxone :
 - Répartition selon les variations de la fréquence cardiaque :

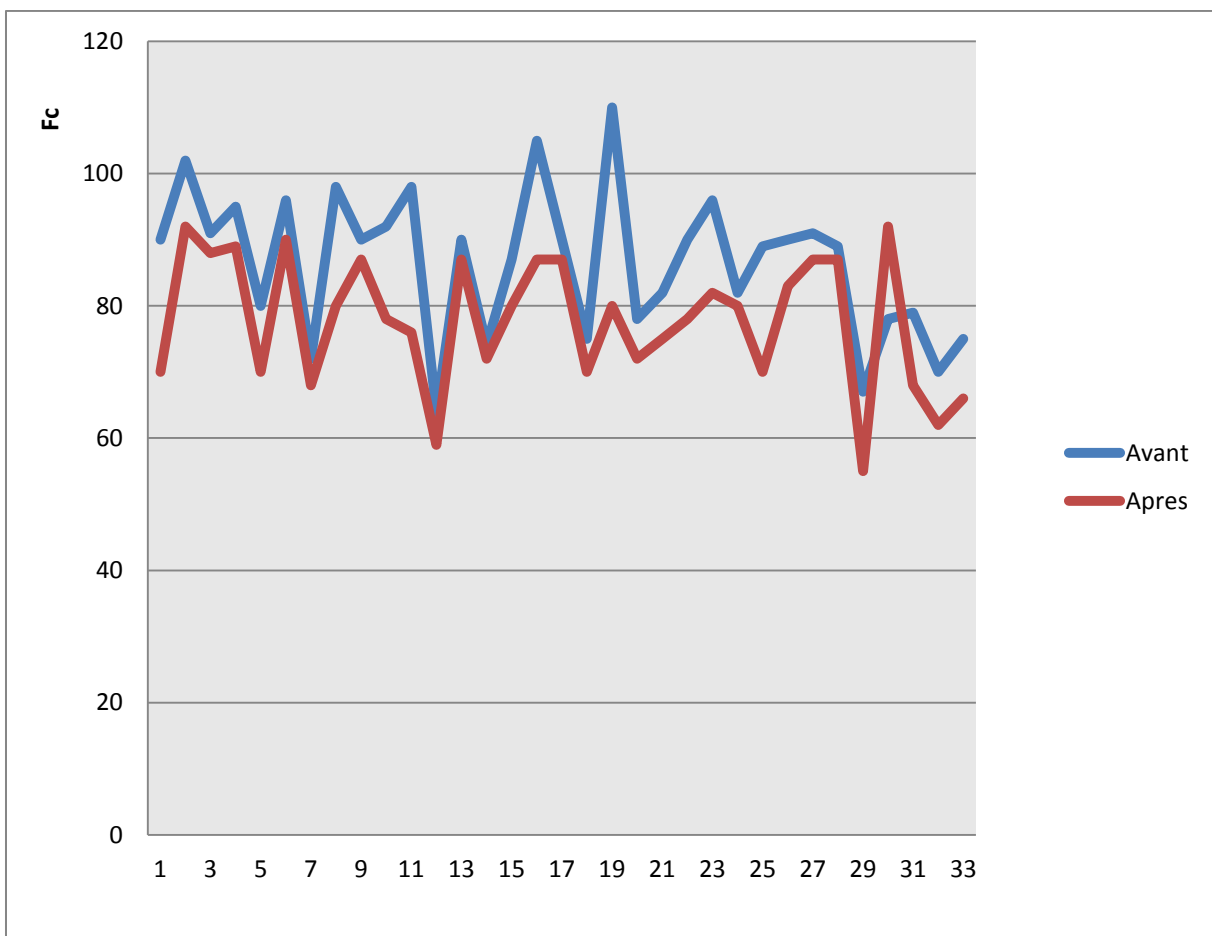


Figure26 : Répartition selon la variation de la fréquence cardiaque.

Naloxone :

- Répartition selon les variations de la pression artérielle moyenne :

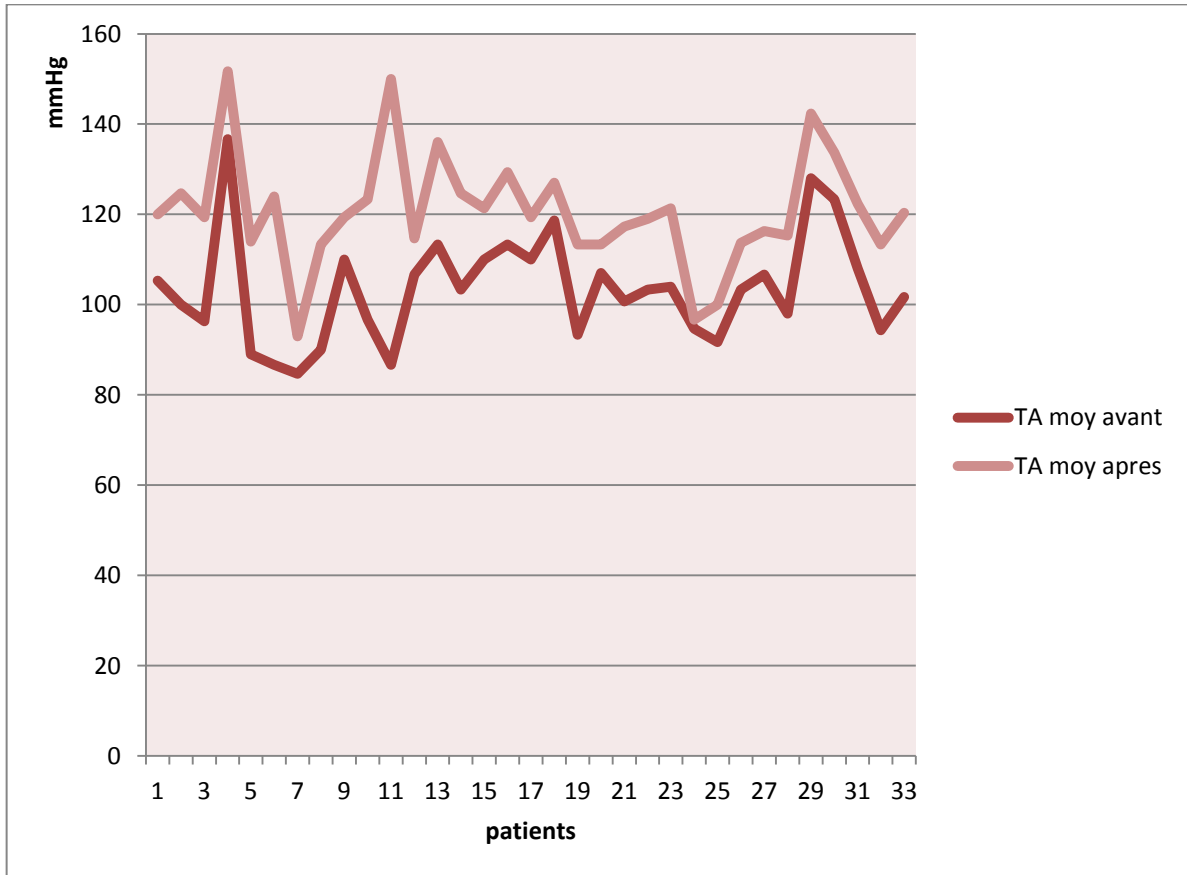


Figure27 : Répartition selon la pression artérielle moyenne.

Naloxone :

- Répartition selon la variation d'état des pupilles :

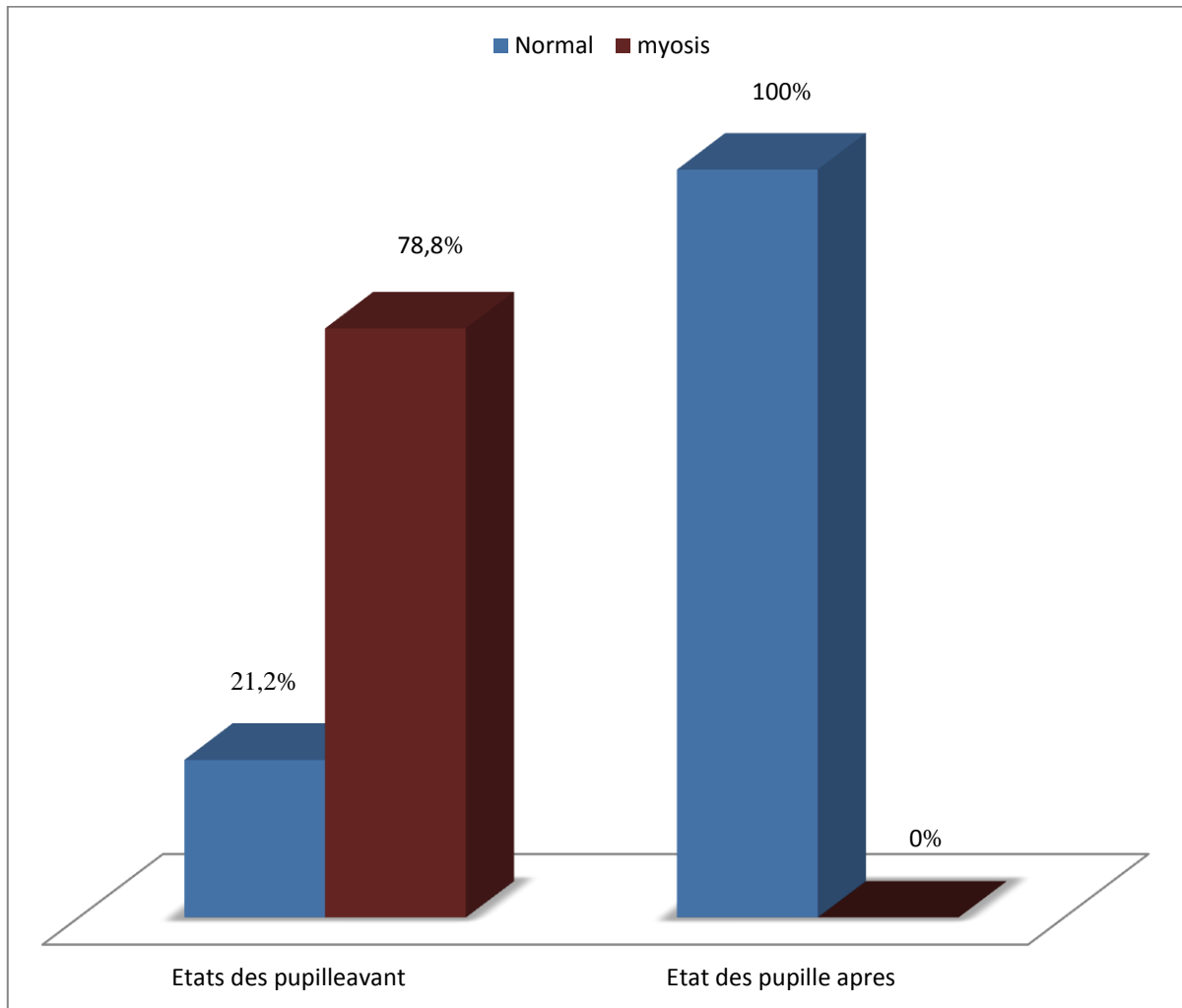


Figure28 : Répartition selon la variation d'état des pupilles.

Néostigmine

- Répartition selon les curares utilisés :

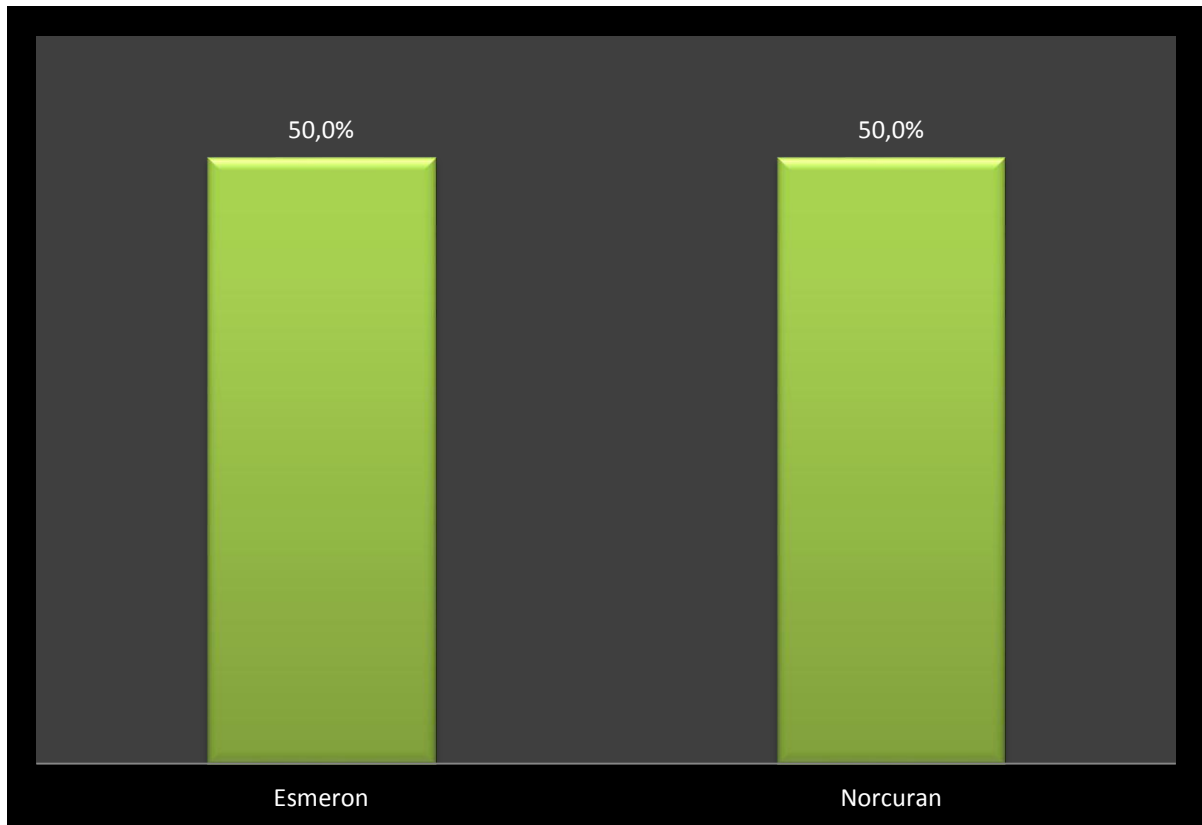


Figure29: Répartition des patients selon le curare utilisé.

Néostigmine :

- Répartition selon le délai du réveil :

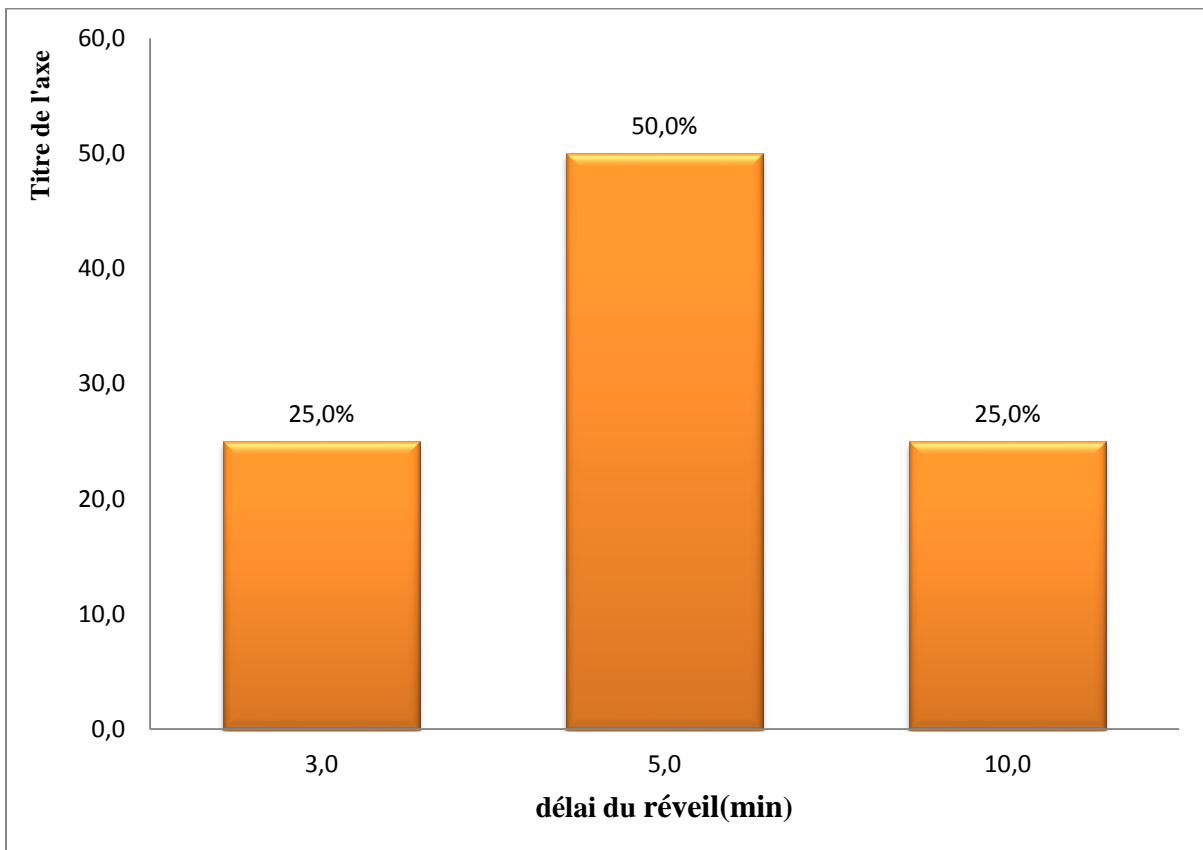


Figure30 : Répartition selon le délai du réveil.

Néostigmine :

- Répartition selon les variations hémodynamiques avant et après utilisation de la néostigmine :

- Répartition selon les variations de la fréquence cardiaque :

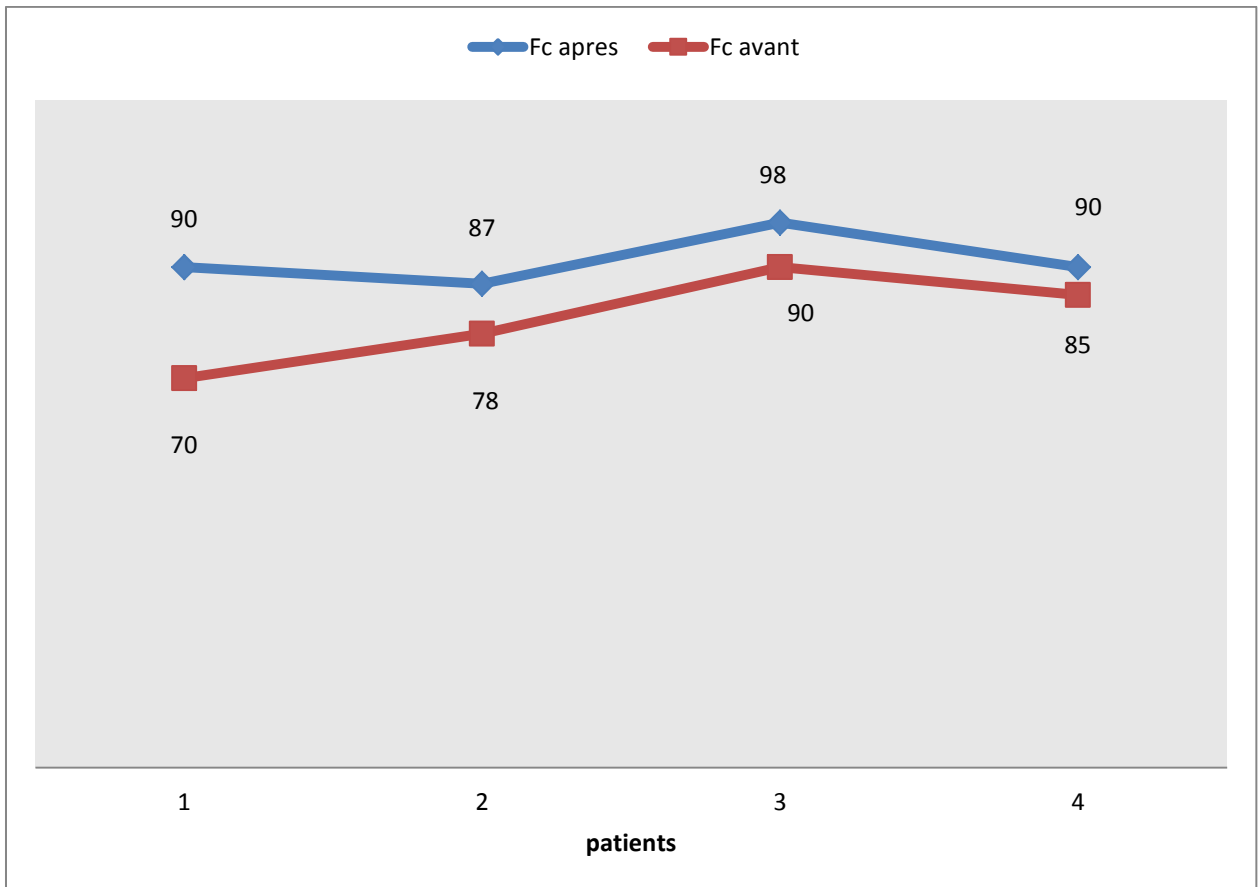


Figure31: Répartition selon la variation de la fréquence cardiaque.

Néostigmine :

➤ Répartition selon les variations de la pression artérielle moyenne:

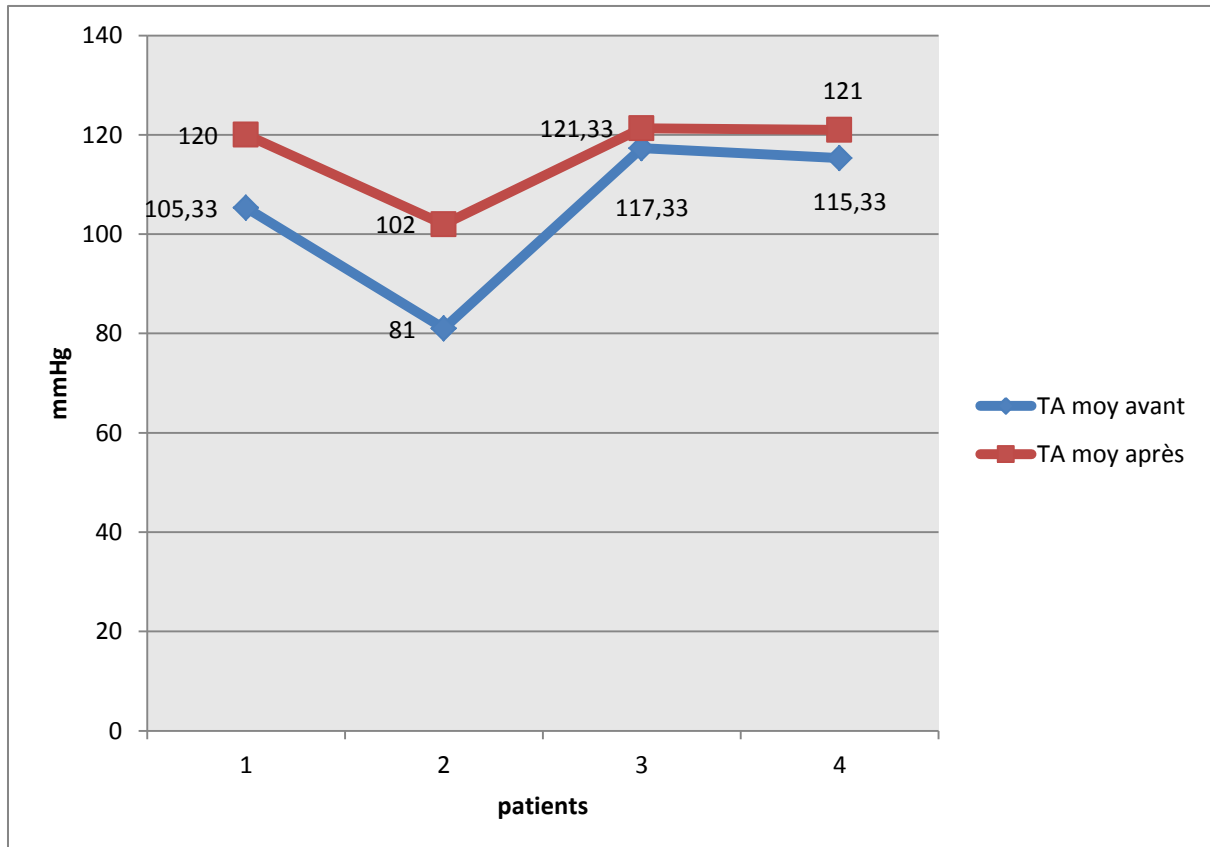


Figure32 : Répartition selon la pression artérielle moyenne.

Sugammadex :

- Répartition selon le type de curare :

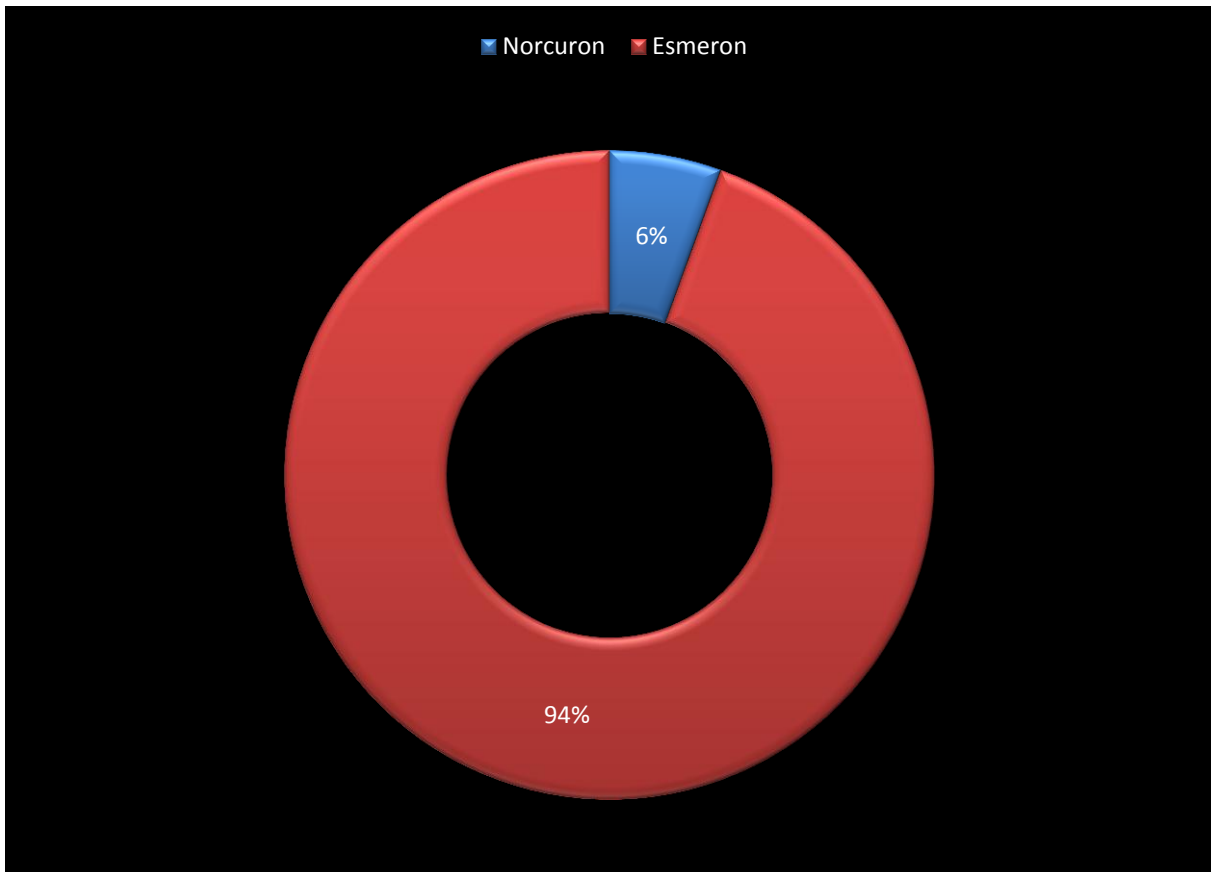


Figure33 : Répartition selon le type du curare utilisé.

Sugammadex :

- **Répartition selon le délai du réveil :**

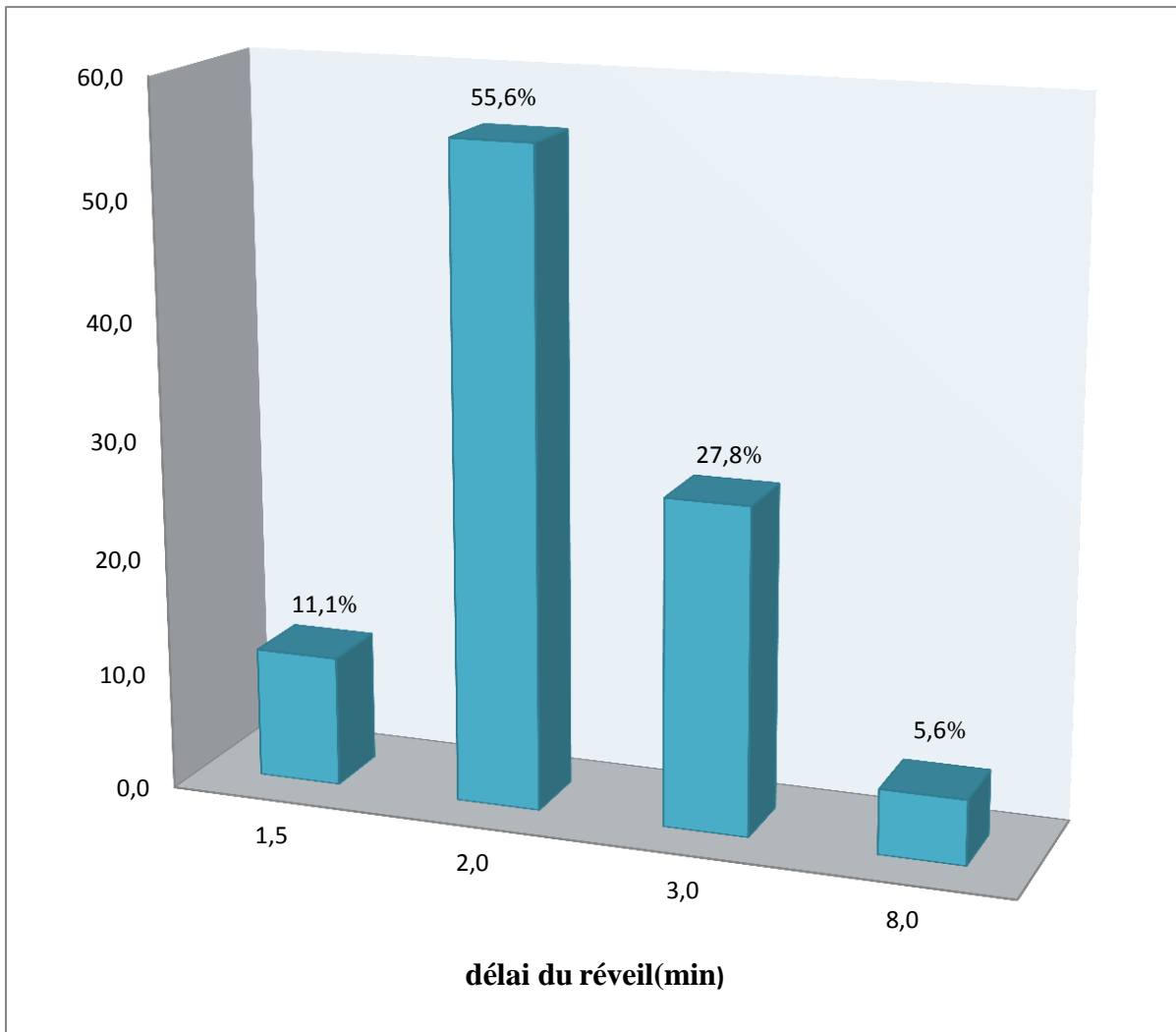


Figure34 : Répartition selon le délai du reveil.

Sugammadex :

- **Repartition selon les variations hémodynamiques avant et après sugammadex :**
 - **Répartition selon les variations de la fréquence cardiaque :**

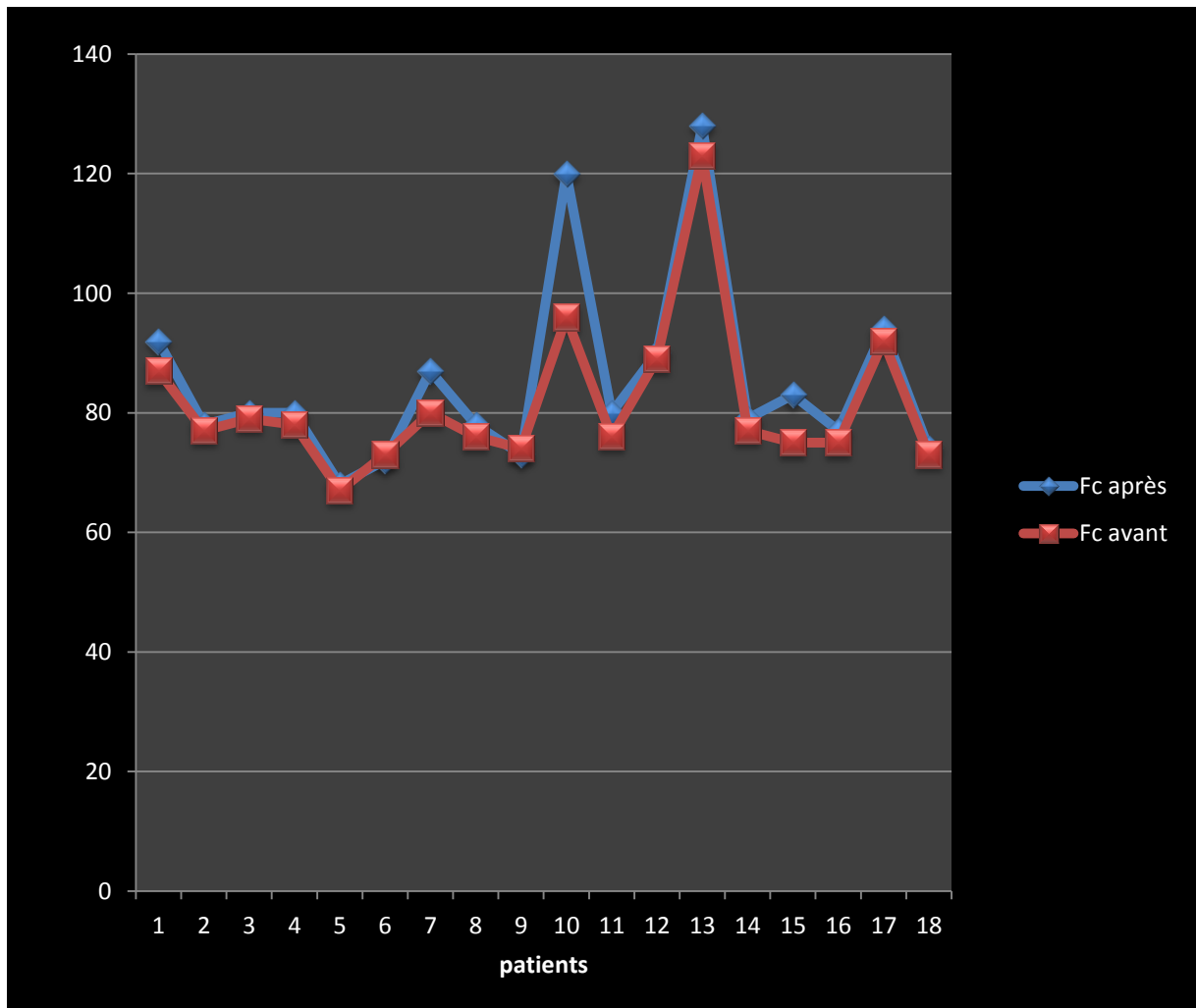


Figure35 : Répartition selon la variation de la fréquence cardiaque.

Sugammadex :

- Répartition selon les variations de la pression artérielle moyenne:

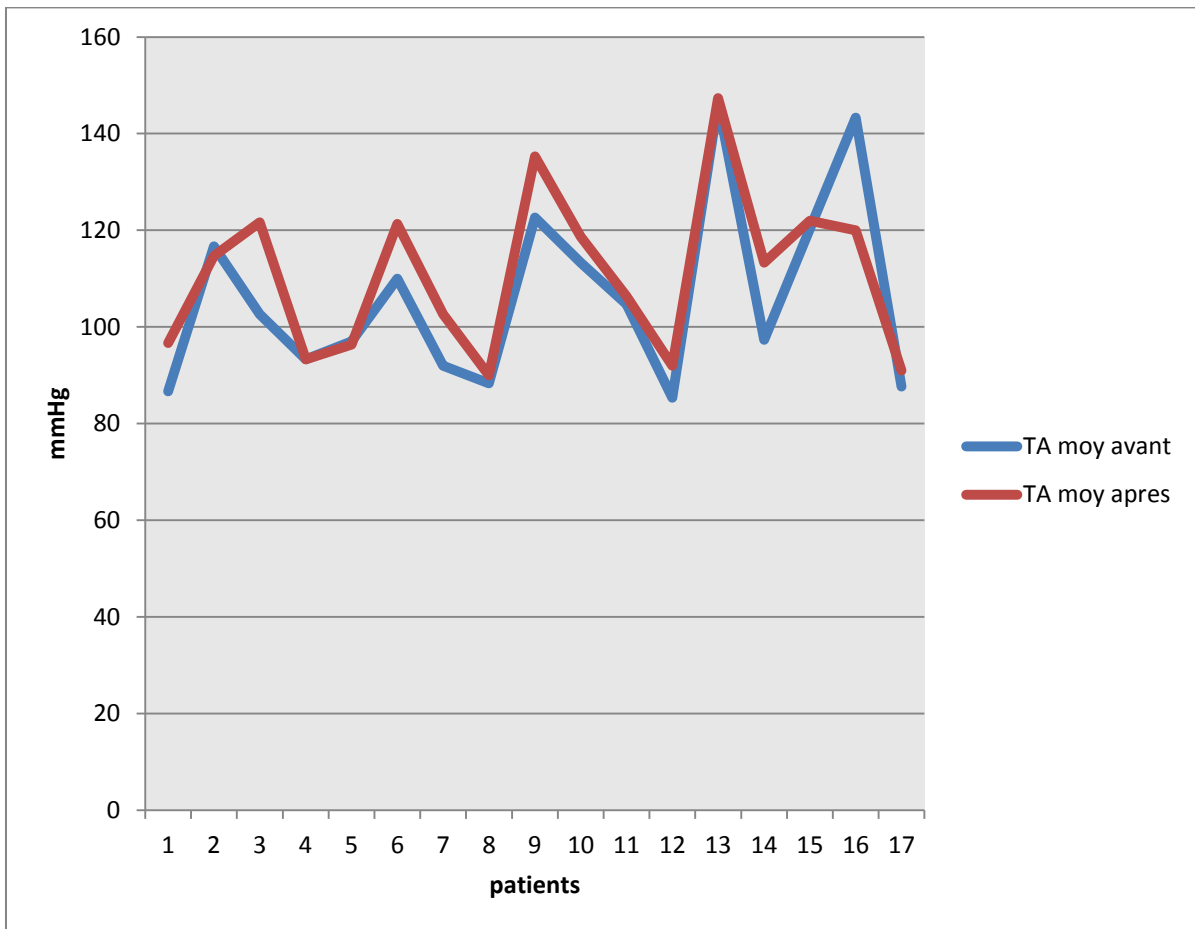


Figure36 : Répartition selon la variation de la pression artérielle moyenne.

❖ Répartition selon le cout des antidotes :

Tableau 9 : Répartition selon le cout des antidotes.

La molécule	Nom commercial	Le prix unitaire(DA)	Le cout des antidotes utilisé
Naloxone	Narcan®	36,97	1220,01
Néostigmine	Prostigmine®	34,42	137,68
Sugammadex	Bridion®	9592,09	153473,4

Analyse
Et
Discussion

Nous avons entrepris une étude descriptive sur l'intérêt et l'utilisation des antidotes des anesthésiques généraux en peropératoire porté sur une population de **53 cas** équivalent à **19%** des patients opérés dans le cadre du programme durant notre période d'étude.

Ce nombre peut être augmenté s'il n'avait pas la rupture de certains antidotes comme la néostigmine et sugammadex.

➤ **Répartition selon le sexe :**

Une prédominance masculine soit un pourcentage de **55%** vis-à-vis **45%** des femmes dans notre population d'étude.

Une étude réalisée en 2008 par DR BOUBACAR ZANA OUATTARA sur l'évaluation du risque opératoire en anesthésie à l'hôpital GABRIEL TOURE au Mali a confirmé notre résultat ; **50.79%** de la population était de sexe masculin.

➤ **Répartition selon le poids :**

La majorité des patients avait un poids compris entre 70 et 79kg avec une fréquence de **47.2%** des cas.

Les mêmes résultats ont été obtenus par une enquête faite en Italie en 2016 sur «Le dysfonctionnement neuromusculaire résiduelle induit par les curares notamment du rocuronium et cisatracurium sous monitoring et antagonisé par la néostigmine» présentant un poids moyen de 71.3 kg.

!

➤ **Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen de 55 ans est le plus dominant avec un pourcentage de **28.3%** de la population. En Italie, une étude observationnelle réalisée sur l'antagonisation d'un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, la majorité de la population était âgée de plus de 65 ans avec un taux de **41,4%**.

➤ Les antécédents des patients :

La classe **ASAI** (patient qui ne présente aucun risque) a dominé la série d'étude avec **50.9%** versus **49,1%** de la classe **ASAI**. Les antécédents retrouvés chez ces patients ont été essentiellement HTA, diabète avec des pourcentages égaux (**17%**) suivis par l'association HTA/Diabète présentant **7.6%** des patients.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que la majorité des patients étaient plus ou moins des sujets jeunes (<59 ans).

Les résultats se rapprochent de ceux de ELBALBAL Mounia ; une étude faite sur Les accidents et les incidents du réveil en salle de surveillance post interventionnelle au sein du CHU HASSAN II de Fès en 2012 qui a trouvé une prédominance de **ASAI** avec un pourcentage de **60%**.

Une autre étude multicentrique sur la surveillance de la pratique d'anesthésie en Italie réalisée en 2004 par Peduto V et Al a trouvé aussi un pourcentage de **79%** des patients **ASAI** et **II** contre **21%** de la classe **ASAI**. Ces résultats sont similaires à nos nôtres. Concernant la classe **ASAI** il y avait pas des cas de cette classe à cause de la période restreinte d'étude.

➤ Pathologie chirurgicale :

La chirurgie la plus pratiquée au niveau du service est de type viscérale avec prédominance de la lithiase vésiculaire (classique **43,4%** et coelioscopique **34%**). Ce type d'intervention nécessitant une anesthésie profonde (essentiellement la curarisation) conduit souvent à une curarisation résiduelle obligeant l'anesthésiste à administrer un antidote pour éviter des complications du réveil.

Ce résultat peut être expliqué par la fréquence élevée des pathologies viscérales particulièrement abdominales dans notre région et qui sont de plus en plus répandues.

De même, la chirurgie viscérale était largement pratiquée (**46,7%**) au niveau des cliniques universitaires en Lubumbashi (Congo) en 2015.

➤ Répartition des patients selon le type du curare utilisé :

79,2% des patients étaient curarisés par le rocuronium (Esmeron®), **17%** par le vecuronium (Norcuron®) soit **96,2%** versus **3.8%** par l'atracurium (Tracurium®).

Ces résultats sont confirmés par une enquête sur les modalités de la curarisation et la décurarisation au Maroc en Juin 2013 réalisée par M.A.Bouderka et al qui ont constaté que **84%** des patients étaient curarisés par les curares stéroïdiens (rocuronium et vecuronium) versus **0.6 %** par l'atracurium. Cela peut être expliqué par les habitudes et les préférences des anesthésistes d'un côté et les caractéristiques pharmacologiques des drogues d'autre côté.

Une autre étude réalisée en Aout 2013 : étude pharmaco-épidémiologique multicentrique réalisée par K.Beny, V. Piriou dans les centres hospitalo-universitaires et hôpitaux d'instructions des armées français où le curarisant le plus utilisé était l'atracurium. Cela avec un pourcentage de 40%, suivi par le cisatracurium (**36%**), rocuronium et vecuronium (**4%** et **2 %**).

Concernant notre étude, la non disponibilité de quelques molécules est le facteur le plus influençant sur ces résultats : l'Esmeron était le curare le plus utilisé et disponible durant notre stage au niveau du service de la chirurgie générale « B ».

➤ Répartition des patients selon l'antidote utilisé :

La naloxone était la molécule la plus utilisée avec un pourcentage de **62%** suivi par le nouvel antidote sugammadex avec **32%**, et **6%** pour la néostigmine.

La disponibilité des trois drogues était le facteur déterminant de l'utilisation des antidotes et parallèlement du nombre restreint de notre population.

❖ **Naloxone :**

✓ **Répartition des patients selon la dose du Fentanyl en fonction de la durée d'intervention et la dose du naloxone :**

Les résultats montrent que la dose du fentanyl pour laquelle on a eu un retard de réveil était de 200 γ pour une durée moyenne d'intervention (entre 60 et 120min) et qui a nécessité des doses faibles de naloxone (de 0,08 à 0,24 mg).

L'utilisation de faibles doses du naloxone peut être justifiée par le fait que notre population est plus ou moins jeune (<59 ans) sans tare associée (**50.9%** de patients de la classe **ASA I**) avec un poids normal (70-79kg).

L'utilisation fréquente d'un antidote pour une durée moyenne de 60 à 120min s'explique par l'existence d'un effet résiduel des morphiniques pour des actes chirurgicaux de courte durée.

✓ **Répartition des patients selon le temps de réveil :**

La majorité des patients ont eu un réveil après 5min de l'injection du naloxone avec un taux dominant de **27.3%**, pour 3min le taux était de **21.2%**, ce qui confirme les caractéristiques de cette molécule trouvées en théorie.

✓ **Répartition selon les variations hémodynamiques avant et après l'utilisation de la naloxone :**

• **La fréquence cardiaque :**

Il y a une augmentation de la fréquence cardiaque après l'injection du naloxone chez tous les patients.

La moyenne avant l'injection était **77,79 batts/min** alors qu'elle était passée à **86,52batts/min** après.

• **La pression artérielle :**

Elle-même a augmentée d'une façon marquée chez tous les patients observés après administration de différentes doses du naloxone.

La tension artérielle dia/sys moyenne observée avant l'administration du naloxone était **118,24/74mmHg** et de **138.73/84.67mmHg** après.

Kazuhiro K. et al ont réalisée une étude sur les effets cardiovasculaires de l'administration du naloxone après une anesthésie pratiquée avec Fentanyl chez des patients hypercapniques au sein de l'hôpital du Sapporo(Japon) ; Ils ont trouvés que la majorité des cas avait une fréquence cardiaque moyenne avant injection du naloxone égale à **67±6 batts/min** alors qu'après elle était de **68±7 batts/min** ce qui est conforme avec nos résultats.

✓ Répartition des patients selon l'état des pupilles :

78.8% des cas Ayant bénéficiés d'une injection du naloxone avaient un myosis serré versus **21.2%** pour la dépression respiratoire.

❖ Neostigmine :

➤ Répartition selon le type de curare utilisé :

Une égalité des taux d'utilisation de l'Esmeron et Norcuron a été remarquée chez les patients recevant la neostigmine.

D'après la littérature, la néostigmine peut antagoniser l'effet résiduel de tout les curares dépolarisants et non dépolarisants. Durant notre période d'étude, les seules molécules qui ont existées sont l'esmeron et le norcuron et on a noté une rupture de la néostigmine en fin de cette période.

➤ Répartition des patients selon le délai de réveil :

La majorité (**75%**) des patients ont repris après 5min de l'injection de la néostigmine versus une minorité de **25%** réveillées après 10 min

Selon l'étude faite par O.Sacan, PF. White, K. Klein sur une comparaison entre neostigmine-glycopyrrolate, l'edrophonium-atropine et sugammadex après un bloc neuromusculaire induit par rocuronium en 2007, le délai de réveil était de 12min. Ce qui est contre verse à nos résultats : ceci peut être expliqué par le nombre restreint des cas observé (**4 cas**).

➤ **Répartition selon les variations hémodynamiques avant et après l'utilisation de la néostigmine :**

• **La fréquence cardiaque :**

Une légère augmentation de la fréquence cardiaque chez les patients traduite par une moyenne équivalente à **80,75 batts/min** avant l'injection de la néostigmine et passant à **91,25 batts/min** après.

• **La tension artérielle moyenne :**

La variation de la tension artérielle moyenne est traduite par un passage d'une moyenne **86,75 mmHg** avant l'injection de la néostigmine vers une moyenne de **96,41mmHg** après.

Ces résultats étaient différentes a celles trouvées par SJ.Schaller et al en 2010 ou ils ont remarqués que la néostigmine provoque une bradycardie chez **27%** des patients et une hypotension chez **7%** des patients ce qui est juste théoriquement.

Sachant que dans notre étude, la bradycardie a été prévenue d'emblée par 0.5 mg d'atropine ce qui peut expliquer nos résultats d'autant plus que le nombre des patients était très restreint pour établir une conclusion.

❖ **Sugammadex :**

➤ **Répartition des patients selon le type de curare utilisé :**

Sugammadex a été utilisé chez **94%** des cas curarisés avec le rocuronium (Esmeron) face à une minorité de **6%** des patients avec le vecuronium (Norcuran).Ceci peut être expliqué par la plus grande affinité du sugammadex pour le rocuronium en théorie.

K.Suy et K.Morias ont lancé une étude en 2007 sur l'effet du sugammadex sur le bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou vecuronium, ils ont constaté que sugammadex agit spécifiquement sur ces deux dernières molécules ce qui était conformes a nos résultats.

➤ Répartition selon le délai de réveil :

La majorité des patients ont eu un réveil avant 3min : **66,7%** avant 2min, contre **27,8%** au delà de 3min, cela peut être liée au niveau du bloc neuromusculaire induit par les curares stéroïdiens et la dose injectée de celui-ci qui était fixe (100mg) pour tous les patients.

Toujours dans le cadre d'une étude de doses faite par HD.Boer et JJ.Driessen en 2007, le bloc induit par le rocuronium a été levé 2min après l'injection de sugammadex administré seulement 5min après l'injection du curare témoignant donc d'un bloc très profond. Il apparaît clairement dans cette étude que sugammadex décurarise un bloc profond avec un délai aussi bref.

Durant notre période d'étude, on avait la chance d'utiliser le curarimètre pour deux patients ou on a pu stadifier le niveau du bloc neuromusculaire et injecter la dose adéquate pour lever ce bloc, le délai de réveil obtenu avec ces patients était de 3min.

➤ Répartition des patients selon les variations hémodynamiques avant et après utilisation de sugammadex:

La différence des variations de la fréquence cardiaque et la tension artérielle moyenne était négligeable.

Une étude sur l'indication et l'utilisation clinique du sugammadex réalisée en 2009 au niveau du CHU du Nancy en France par B.Debaene et C.Meistelman qui ont assuré la sécurité du sugammadex lors de son utilisation, aucune épisode de trouble du rythme (essentiellement la bradycardie) n'a été observée dans toutes les études publiées, Quelques cas d'hypotension ont été décrits au décours de l'administration du sugammadex en fin d'anesthésie. La fréquence et la non spécificité de ce type de manifestations au réveil n'a pas permis d'établir un lien de causalité entre l'injection du sugammadex et la survenue de ces manifestations.

➤ Répartition selon l'indication des antidotes :

L'indication majeure de l'administration des trois antidotes était le retard de réveil avec un taux de **99%** et seulement **1%** pour le cas d'une ID.

Selon A. Gremaud qui a constaté en 2010 que **5,8 %** de la population ont présenté une ID au sein du centre hospitalier universitaire vaudois en Suisse.

Ce résultat peut être expliqué par le fait que l'intubation impossible est devenue rare avec l'évolution du matériel d'intubation (fibroscope, sonde de boussignac.....).

➤ **Répartition selon le coût des antidotes :**

Le sugammadex est l'antidote le plus cher, la chose qui rend son utilisation plus ou moins limitée en fonction de la situation financière de notre pays alors qu'il est le plus efficace pour lever un bloc neuromusculaire profond et présente peu d'effets secondaires.

La naloxone et la néostigmine sont moins coûteuses, ce qui explique leur disponibilité et leur utilisation fréquente au sein du bloc opératoire de la chirurgie générale « B ».

Conclusion :

La fréquence d'utilisation des antidotes reste encore limitée malgré la durée de la période d'étude. Au bloc opératoire, l'indication majeure est le retard de réveil.

Cette étude révèle que l'utilisation des antidotes a été beaucoup plus pour la chirurgie viscérale de longue durée avec des incisions larges (sus et sous ombilicales) nécessitant plus de curares pour satisfaire les besoins du chirurgien sachant que les interventions abdominales sont ceux qui nécessitent une analgésie et une curarisation profonde.

La disponibilité d'un curarimètre rendrait probablement cette curarisation profonde plus facile d'autant plus que le bloc dispose d'un antidote levant cette curarisation le plus vite possible tels que sugammadex.

L'antidote des morphiniques tels que naloxone est le plus utilisé au bloc opératoire (molécule disponible).

L'étude a confirmé que le délai de réveil le plus court a été obtenu avec le sugammadex d'où l'augmentation de sa fréquence d'utilisation au cours de ces dernières années malgré son coût, ceci est en relation directe avec le nombre de chirurgies ambulatoires et la réhabilitation postopératoire.

Enfin, ce travail démontre que les variations hémodynamiques étaient presque nulles après l'utilisation du sugammadex par rapport aux autres antidotes.

Conclusion Générale :

Conclusion générale

Conclusion générale :

L'utilisation des antidotes des anesthésiques généraux a connu au cours de ces dernières années un développement important dans le monde de l'anesthésie surtout après la découverte de la nouvelle molécule sugammadex. Ils possèdent plusieurs indications spécifiquement dans le cadre de la chirurgie générale vu leur efficacité dans l'antagonisation des effets résiduels des anesthésiques.

L'administration des antidotes est en fonction des signes cliniques, du type d'anesthésique, la durée et le type d'intervention.

L'utilisation des antidotes participe en grande partie dans la réhabilitation postopératoire :

-Elle minimise la survenue des complications suite aux phénomènes de retard de réveil et intubation difficile.

-Elle permet aussi un réveil rapide et la sortie précoce du malade du bloc opératoire et de ce fait la diminution de la morbidité (infection nosocomiale..) et mortalité.

❖ **Recommandations** : issues du présent travail peuvent se résumer en :

- Une formation soutenue des acteurs de soins anesthésiologiques qui devraient disposer des compétences appropriées à la bonne utilisation de différents antidotes.
- Un respect rigoureux des critères de choix des patients, des drogues (indications contres indications, doses ...).
- La disponibilité de nouvelles molécules plus bénéfiques et avec moins d'effets secondaires (sugammadex).
- L'Elargissement de l'utilisation des antidotes en bloc opératoire en réduisant les complications des surdosages en morphiniques ; moins d'effets indésirable et/ou toxiques.
- La disponibilité permanente des produits et des matériels (curarimetre) ; une préoccupation qui conditionne la bonne implication des différents antidotes.

Annexes

Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen

Service chirurgie « B »

Bloc opératoire

Fiche du patient

Identification du patient :

Sexe : - Homme - Femme :

Age : ASA : Poids :

Type d'intervention : Durée de l'intervention :

Anesthésie :

<u>Curares :</u>	<u>Esmeron</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>	<u>Tracrium</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>	<u>Norcuran</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>
<u>Morphiniques :</u>	<u>Fentanyl :</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>		

Antidotes :

<u>Naloxone</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>	<u>Néostigmine</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>	<u>Sugammadex</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>	<u>Flummazénil</u> <input type="checkbox"/> <u>Dose :</u>
---	--	---	--

Injection de l'antidote à :

Variation hémodynamique :

	Avant l'injection	Après l'injection
Fréquence cardiaque		
Tension artérielle		
Saturation en O ₂		
Etat des pupilles		

-Réveil à (temps) :

Centre Hospitalo-universitaire de TlemcenService chirurgie « B »Bloc opératoire

Fiche du patient

Score prédictif d'extubation Sco.P.E :

	Score	Signes cliniques
Neurologique	0	- Aucune réponse orientée <input type="checkbox"/>
	1	- Réponses aux ordres très variables <input type="checkbox"/>
	2	- Réponses aux ordres mais besoin de répétition de la consigne <input type="checkbox"/>
	3	- Réponses toujours orientées. <input type="checkbox"/>
Musculaire	0	- Aucun mouvement <input type="checkbox"/>
	1	- Le patient bouge sa tête dans le lit <input type="checkbox"/>
	2	- Le patient décolle la tête <input type="checkbox"/>
	3	- Le patient décolle la tête et les épaules du lit <input type="checkbox"/>
Sécrétions	0	- Sécrétions très abondantes <input type="checkbox"/>
	1	- Sécrétions abondantes <input type="checkbox"/>
	2	- Sécrétions peu abondantes <input type="checkbox"/>
	3	- Sécrétions nulles. <input type="checkbox"/>
Toux	0	- Pas de toux <input type="checkbox"/>
	1	- Toux inefficace-mouvement d'air audible <input type="checkbox"/>
	2	- Toux peu efficace-sécrétions mobilisables <input type="checkbox"/>
	3	- Toux efficace-sécrétions hors tube <input type="checkbox"/>

Sco.P.E obtenu :Sortie du bloc : -Oui -Non À :

Bibliographie

Références :

1. *Andrieu G. Introduction à l'anesthésie générale en odonto-stomatologie. Actual Odontostomatol 1992;(179):549-53.*
2. *Marguerite Zimmer ,Histoire de l'anesthésie : Méthodes et techniques aux XIXe siècles , avenue de le Hoggar Parc d'Activité de Courtaboeuf, BP 112,91944 Les Ulis Cedex A, France.*
3. *Norbert. R, Holger. T. Atlas de poche d'anesthésie 2eme édition.*
4. *Syllabus d'anesthésie - réanimation destiné aux étudiants de 3e Graduat des Instituts Supérieurs des Techniques Médicales en République Démocratique du Congo. Edition 2004-2005.*
5. *Mapar 13eme edition : mapar editions département d'anesthésie-Réanimation Hopital de bicetre.*
6. *Peter F. Lawrence, Richard M. Bell, Merril T. Dayton ,Essentials of Surgical Specialties – 2007.*
7. *Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les examens préopératoires systématiques. Paris: ANAES;1998.*
- 8 *Complications In Anesthesia : 2émé édition -John L.Atle.*
9. *Atan S, Ashley P, Gilthorpe MS, Scheer B, Mason C, Roberts G. Morbidity following dental treatment of children under intubation general anaesthesia in a day-stay unit. Int J Paediatr Dent 2004;14(1):9-16.*
10. *VIDAL 2012*
11. *Goodman & Gilman's : The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS twelfth edition. Editor : Laurence L. Brunton, PhD Professor of Pharmacology and Medicine, School of Medicine, University of California, San Diego La Jolla, California*
12. *Manuel pratique de l'anesthésie 2eme édition : Albrecht. J, Habere. P, Buchser. E, Moret. V.*
13. *Traité d'anesthésie générale : A mises à jour périodiques. DALENS. B 2003.*
14. *Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. Crit Care Med 1998;26:947-56.*

15. Sakai F, Hiraoka M, Amaha K. Comparative actions of propofol and thiopentone on cell membranes of isolated guinea pig ventricular myocytes. *Br J Anaesth* 1996;77:508-16.
16. Park WK, Lynch III C. Propofol and thiopental depression of myocardial contractility. A comparative study of mechanical and electrophysiologic effects in isolated guinea pig ventricular muscle. *Anesth Analg* 1992;74:395- 405.
17. Romano R, Ciccaglioni A, Fattorini F, et al. Effects of propofol on the human heart electrical system: a transesophageal pacing electrophysiologic study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:30-2.
18. Saint DA, Tang Y. Propofol block of cardiac sodium currents in isolated myocardial cells is increased at depolarized resting potentials. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:336-40.
19. Pabelick CM, Jones KA, Street K, Lorenz RR, Warner DO. Calcium concentration-dependent mechanisms through which ketamine relaxes canine airway smooth muscle. *Anesthesiology* 1997;86:1104-11.
20. Hara Y, Tamagawa M, Nakaya H. The effects of ketamine on conduction velocity and maximum rate of rise of action potential upstroke in guinea pig papillary muscles: comparison with quinidine. *Anesth Analg* 1994;79:687-93.
21. Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG quantitation of narcotic effect: the comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 1985;62:234-41.
22. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991;74:34-42.
23. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology* 1991;74:34-42.
24. Meistelman C, McLoughlin C. Suxamethonium – Current controversies. *Curr Anaesth Crit Care* 1993;4:53-5.
25. Indications de la curarisation en anesthésie : conférence de consensus (texte court). *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;19:34-7.
26. Meistelman C, Debaene B, Donati F. Pharmacologie des curares. Paris, Elsevier, *Encycl Méd Chir* 1998;36-355-A-10, 24 p.

27. Martyn JA, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992;76:822-43.
28. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor. P, *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th edition. New York, Pergamon Press, 1990:131-49.
29. Martyn JAJ, Fagerlung MJ, Eriksson LI; *Basic principles of neuromuscular transmission*. *Anaesthesia* 2009 ; 64(Suppl1) :1-9.
30. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992;77:785-805.
31. *Netter's Illustrated Pharmacology. UPDATED EDITION*, Robert B. Raffa, PhD, Scott M. Rawls, PhD, Portyansky Beyzarov. E, 2014.
32. Cronnelly R, Morris RB, Miller RD. Edrophonium: duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1982;57:261-6.
33. Miller RD, Van Nyhuis LS, Eger EI II, Vitez TS, Way WL. Comparative times to peak effect and duration of neostigmine and pyridostigmine. *Anesthesiology* 1974;41:27-33.
34. Ferguson A, Egerszegi P, Bevan DR. Neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium as antagonists of pancuronium. *Anesthesiology* 1980;53:3904.
35. Bourgain JL, Debaene B, Meistelman C, Donati F. Respiratory mechanism after neostigmine-atropine in normal and in chronic obstructive airway disease anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:365-9.
36. Aitkenhead AR. Anaesthesia and bowel surgery. *Br J Anaesth* 1984;56:95-102.
37. Child CS. Prevention of neostigmine-induced colonic activity. A comparison of atropine and glycopyrronium. *Anaesthesia* 1984;39:1083-5.
38. Hovorka J, Korttila K, Nelskylä K, et al. Reversal of neuromuscular blockade with neostigmine has no effect on the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997;85:1359-61.
39. Bevan DR, Archer DP, Donati F, Ferguson A, Higgs BD. Antagonism of pancuronium in renal failure: no recurarization. *Br J Anaesth* 1982;54:63-8.

40. Wirtavuori K, Salmenperä M, Tammisto T. Effects of hypocarbia and hypercarbia on the antagonism of pancuronium-induced neuromuscular blockade with neostigmine in man. *Br J Anaesth* 1982;54:57-61.
41. Russel SH, Hirsch NP. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1994;72:210-6.
42. Fisher DM, Cronnelly R, Miller RD. The neuromuscular pharmacology of neostigmine in infants and children. *Anesthesiology* 1983;59:220-5.
43. Meakin G, Sweet PT, Bevan JC, Bevan DR. Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants and children. *Anesthesiology* 1983;59:316-21.
44. Debaene B, Meistelman C, d'Hollander A. Recovery from vecuronium neuromuscular blockade following neostigmine administration in infants, children, and adult during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1989;71:840-4
45. Gill SS, Bevan DR, Donati F. Edrophonium antagonism of atracurium during enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;64:300-5.
46. *Experience de l'utilisation du sugammadex au sein d'un centre hospitalo-universitaire français .Experience on the use of sugammadex in a French university hospital).*
47. *Update on the management of neuromuscular block :focus on sugammadex : Hans D de Boer ,Jan van Egmond,Jacques J Driessen,Leo HD Booiij. Departement of Anaesthesiology¹,Radboud University Medical Centre Nijmegen,the Netherlands ;Martini Hospital Groningen²,The Netherlands .*
48. Puhlinger FK, Rex C, Sielenkamper AW, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points an international, multicenter, randomized, dose-finding, safty assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*. 2008 ; 109 ; 188-197.
49. Gijisenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T, Firest human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*, 2005 ;103 ;695-703.
50. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 28 (2009) S51–S56
Pharmacologie du sugammadex/ Pharmacology of sugammadex C. Meistelman*, T. Fuchs-Buder.
51. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003;99:632-7.

52. *Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use BRIDION safely and effectively. See full prescribing information for BRIDION.*
53. J. RAFT, A.-S. LAMOTTE, C. MEISTELMAN, « Sugammadex », in *51ème Congrès national d'Anesthésie et de Réanimation. Infirmiers. Infirmier(e)s anesthésistes diplômé(e)s d'état (IADE), Editions Elsevier Masson, pages 1 à 9, 2009.*
54. N. Roewer, Holger Thiel : *Pharmacologie et Thérapeutique en Anesthésie*, 2006.
55. Richard P. Mattick, Robert Ali, Nicholas Lintzeris, *Pharmacotherapies for the Treatment of Opioid Dependence. Efficacy, Cost Effectiveness, and Implementation Guidelines.*
56. Lewis JW. *Ring C-bridged derivatives of thebaine and oripavine. Adv Biochem Psychopharmacol 1973; 8: 123–36.*
57. Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR. *Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. Br J Pharmacol 1977; 60(4):537–45.*
58. Greenwald MK, Johanson CE, Moody DE, Woods JH, Kilbourn MR, Koeppe RA. *Effects of buprenorphine maintenance dose on mu-opioid receptor binding potential, plasma concentration, and antagonist blockade in heroin-dependent volunteers. Neuropsychopharmacology 2003;28:2000–2009.*
59. Greenwald MK, Johanson C-E, Bueller J, Chang Y, Moody DE, Kilbourn MR, Koeppe RA, Zubieta JK. *Buprenorphine duration of action: mu-opioid receptor availability, pharmacokinetic and behavioral indices. Biol Psychiatry 2007;61:101–110.*
60. Johnson RE, Strain EC, Amass L. *Buprenorphine: how to use it right. Drug Alcohol Depend 2003; 70(2 Suppl): S59–77.*
61. Huang P, Kehner GB, Cowan A, Liu-Chen LY. *Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. J Pharmacol Exp Ther 2001; 297(2): 688–95.*
62. Sheffler DJ, Roth BL. *Salvinorin A: the “magic mint” hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. Trends Pharmacol Sci 2003;24:107–109.*
63. Friedman JD, Dello Buono FA. *Opioid antagonist in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus. An Pharmacother 2001;35:85-91.*
64. Kurz A, Sessler DI. *Opioid-induced bowel dysfunction : Pathophysiology and Potential New Therapies. Drugs 2003;63 (7): 649-71.*
65. Pappagallo M. *Incidence, prevalence, and management of opioid bowel Dysfunction. The American Journal of Surgery 2001;182:115-185).*

66. Ang.A ,Pharm.B, SC.M *Quel est le mode d'utilisation de la naloxone pour traiter la constipation reliée à l'utilisation des opiacés*2005,
67. Riou B. Naloxone. In: Baud FJ, Barriot P, Riou B, eds. *Les antidotes*. Paris, Masson, 1992:169-74.
68. Sei, Y., McIntyre, T., Fride, E., Yoshimoto, K., Skolnick, P., & Arora, P. K. (1991). *Inhibition of calcium mobilization is an early event in opiate-induced immunosuppression*. *Faseb J*, 5(8), 2194–2199.
69. Freier, D. O., & Fuchs, B. A. (1993). *Morphine-induced alterations in thymocyte subpopulations of B6C3F1 mice*. *J Pharmacol Exp Ther*, 265(1), 81–88.
70. Riou B. Naloxone. In: Baud FJ, Barriot P, Riou B, eds. *Les antidotes*. Paris, Masson, 1992:169-74.
71. Dingleline R, Iversen LL, Breuker E. Naloxone as a GABA antagonist: evidence from iontophoretic receptor binding, and convulsivant studies. *Eur J Pharmacol* 1978;47:19-27.
72. Sandor P, de Jong W, Wiegant V, de Wied D. Central opioid mechanisms and cardiovascular control in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1987;253:H507-11.
73. Patschke D, Eberlen HJ, Hess W, Tarnow J, Zimmermann G. Antagonism of morphine with naloxone in dogs: cardiovascular effects with special reference to the coronary circulation. *Br J Anaesth* 1977;49:525-33.
74. Just B, Delva E, Camus Y, Lienhart A. Oxygen uptake during recovery following naloxone. *Anesthesiology* 1992;76:60-4.).
75. Andree RA. Sudden death following naloxone administration. *Anesth Analg* 1980;59:782-4.
76. Taff RH. Pulmonary oedema following naloxone administration in a patient without heart disease. *Anesthesiology* 1983;59:576-7.).
77. Leykin Y, Niv D, Rudik V, Geller E. Delayed respiratory depression following extradural injection of morphine. *Isr J Med Sci* 1985;21:855-7.).
78. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in humans volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:49-59.).
79. *Drug information handbook .With international trade names index 20th edition*. Charles F,Lacy, RPh , MS , PharmD, FCSHP. Lora L, Armstrong, Rph, PharmD, BCPS. Morton P, Goldman, Rph, PharmD, BCPS , FCCP. Leonard L, Lance, RPh, BSPharm.

80. Tollecl.S, Pharm.D, Touzin.K, Pelletier.B, Pharm.B, M.Sc. Jean-Marc. F, B.Pharm., M.Sc.Évaluation visuelle de la compatibilité physique de la naloxone avec d'autres médicaments intraveineux usuels2012.
81. Sage DJ, Close RA, Boas RA. Reversal of midazolam sedation with anexate. *Br J Anaesth* 1987;59:459-64).
82. Ghoneim MM, Block RI, Sum Ping ST, El-Zahaby HM, Hinrichs JV. The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology* 1993;79:1183-92.
- 83.Flögel C, Ward DS, Wada DR, Ritter JW. The effects of large-dose of flumazenil on midazolam induced ventilatory depression. *Anesth Analg* 1993;77:1207-14.
84. Blouin RT, Conard P, Perreault S, Gross J.The effects of flumazenil on midazolam-induced depression of the ventilatory response to hypoxia during isohypercarbia. *Anesthesiology* 1993;78:635-41.
85. Marty J, Nitenberg A, Ivan P, Foulst JM, Joyon D, Desmonts JM. Coronary and left ventricular hemodynamic responses following reversal of flunitrazepam- induced sedation with clinical investigation. *Anesthesiology* 1991;74:71-6.
86. Baillard C, Clec'h C, Catoire J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block : a survey of management. *Br J Anaesth.* 2005Nov ; 95(5) :622–6.).
- 87.Molliex S, Buffière S, Charier, D, Passot S. Retards de réveil. In : JEPU, ed.Nouvelles techniques en anesthésie générale – Perturbations neuropsychiques périopératoires. Paris, CRI, 1998:281-93.
88. Ruprecht J, Dworacek B. Syndrome anticholinergique central en période postopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9:295-304.
89. Link J, Papadopoulos G, Dopjans D, Guggenmoos-Holzmann I, Eyrich K. Distinct central anticholinergic syndrome following general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:15-23.
90. Albrecht S, Ihmsen H, Hering W, et al. The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:630-9.
91. Keita H, Peytavin G, Giraud O, et al. Aging prolongs recovery of psychomotor functions at emergence from propofol-alfentanil anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:1211-4.
92. Mantz J. Dysfonctionnement cérébral postopératoire. In : SFAR, ed. Conférences d'actualisation 1995. Paris, Masson, 1995:259-71.

Résumé :

Au cours de ces dernières années, les antidotes des anesthésiques généraux ont rencontrés une augmentation remarquable de leur fréquence d'utilisation ainsi une diversité importante des molécules.

Ce travail descriptif, est une étude prospective portée sur 53 patients ayant reçus un antidote au niveau du bloc opératoire de la chirurgie générale B CHU Tlemcen durant la période allant de septembre 2016 jusqu'à Mai 2017.

Les résultats obtenus ont montrés une utilisation limitée des antidotes (19 % de l'ensemble des patients ayant bénéficiés d'une intervention chirurgicale) pendant la période post opératoire avec une prédominance de l'indication de retard de réveil. On note que la molécule la plus utilisée est l'antidote des morphiniques.

Ainsi, l'étude a montré que l'utilisation des antidotes pour antagoniser les effets résiduels des anesthésiques généraux et minimiser les complications liées au survenues des phénomènes de retard de réveil et l'intubation difficile avait un grand intérêt dans la réhabilitation postopératoire.

Mots clés: anesthésie générale, antidotes, retard de réveil, intubation difficile, réhabilitation postopératoire.

ملخص :

خلال السنوات الأخيرة، عرفت الترياييق ارتفاعا ملحوظا في نسبة استخدامها، كما شهدت تنوعا كبيرا في جزيئاتها .

هذا العمل الوصفي، هو دراسة تطلعية أجريت على 53 مريضا استفادوا من ترياييق و ذلك في غرفة عمليات قسم الجراحة العامة "ب" للمستشفى الجامعي بتلمسان خلال الفترة الممتدة من سبتمبر 2016 إلى أفريل 2017.

أظهرت النتائج المتحصل عليها، استهلاك محدودا للترياييق (ليكن 19% من مجموع المرضى الذين أجريت لهم عملية جراحية) بعد الجراحة كما كان استعمالهم في التأخر في الاستيقاظ. النتائج أظهرت كذلك أن ترياييق الجزيئات المشتقة من المورفين هو الأكثر استعمالا.

الدراسة أثبتت أيضا أن استخدام الترياييق لإلغاء الآثار المتبقية للمخدرات العامة و الحد من المضاعفات الناتجة عن حدوث تأخر في الاستيقاظ أو صعوبة في تنبيب الرغامى، له أهمية كبيرة في التأهيل ما بعد الجراحة.

الكلمات المفتاحية : تخدير عام، ترياييق، تأخر في الاستيقاظ، صعوبة تنبيب الرغامى، تأهيل ما بعد الجراحة.

Summary :

During this last years,antidotes met a remarkable increase of their frequency of use so an important diversity of molecules.

This descriptive work,is a prospective study concerned 53patients having received an antidotes at the operating block of the general surgery B CHU of Tlemcen during period going of September 2016 until April 2017.

The obtained results showed a limited use of antidotes(19% of all the patients having benefited from a surgical operation) during the period post operating with ascendancy of wake-up delay indication.We note that the most used molecule is the antidote of morphinics.

So,the study showed that the use the antidotes, either to reverse the residual effects of general anesthetics or to avoid complications due to wake-up delay or difficulty of endotracheal intubation,had a big interest in the postoperative rehabilitation.

Key words : general anesthesia,antidotes,wake-up delay,difficulty of endotracheal intubation,postoperative rehabilitation.