

La prémédication en 2015 chez l'adulte

B. Dureuil

*Département d'Anesthésie Réanimation et SAMU, CHU de Roue, 1, rue de Germont 76031
Rouen cedex*

Bertrand.Dureuil@chu-rouen.fr

Points essentiels

- La prémédication est définie comme l'administration de médicaments visant à préparer un malade à des soins ou à des examens douloureux ou à une anesthésie.
- Le concept de prémédication anesthésique a été initialement développé dans les années 1850 pour réduire les effets indésirables de l'anesthésie générale lorsque l'éther et le chloroforme étaient les principaux agents anesthésiques utilisés (Shearer VM BJA 1960).
- Les agents modernes de l'anesthésie rendent désormais la prémédication inutile pour faciliter l'induction et la conduite de l'anesthésie mais le rituel de sa prescription demeure.
- La prescription d'un hypnotique la veille de l'intervention n'a pas d'impact sur l'anxiété préopératoire
- L'anxiété ressentie avant une intervention est une réaction naturelle d'adaptation et de défense vis-à-vis d'une situation hostile. Elle n'est pas délétère en soi dès lors qu'elle n'est pas trop forte.
- L'absence de recommandation de la SFAR concernant les modalités de la prescription d'une prémédication ne favorise pas l'harmonisation des pratiques.
- Les données récentes confortent l'inutilité de la prescription systématique d'une prémédication anxiolytique chez l'adulte car elle n'apporte pas d'avantage pour la prise en charge et la satisfaction du patient.
- L'évaluation de l'anxiété lors de la consultation d'anesthésie par EVA notamment permet d'apprécier l'intérêt ou non de la prémédication pharmacologique et contribue à une prescription raisonnée.
- La prémédication par hydroxyzine, considérée souvent, et à tort, comme un produit sûr et bien toléré en particulier chez le sujet âgé, est une spécificité française qui n'est pas fondée. La place de cette molécule en prémédication devrait être marginale.
- La place de la prégabaline et de la mélatonine dans la prémédication pharmacologique doit être précisée.

Introduction

La prémédication est définie comme l'administration de médicaments visant à préparer un malade à des soins ou à des examens douloureux ou à une anesthésie. Dans la pratique actuelle, la prémédication pharmacologique reste encore sous l'influence d'habitudes anciennes. Le concept de prémédication pharmacologique est né très tôt dans l'histoire de l'anesthésie pour réduire les effets secondaires fréquents et sévères des agents anesthésiques utilisés à l'époque [1]. Le rationnel, rendait indispensable la prémédication, s'est progressivement estompé avec l'émergence de nouvelles molécules, infiniment mieux tolérées alors que parallèlement étaient adoptés de nouveaux concepts de conduite de l'anesthésie. Aujourd'hui, alors que les patients, de plus en plus nombreux, se rendent à pied au bloc opératoire, la question de la pertinence de la prémédication pharmacologique mérite d'être posée et revisitée à la lumière des dernières informations publiées [2].

La prémédication : un appoint historiquement incontournable de l'anesthésie

On ne comprend pas bien la place de la prémédication dans les pratiques actuelles sans la resituer dans l'histoire de l'anesthésie [1]. Avant même la découverte de l'anesthésie, l'administration de médicaments avant une intervention chirurgicale était la seule manière de réduire les souffrances du patient. En 1682, George Wendel suggérait d'administrer de l'opium avant une amputation de telle sorte que le patient « supporte et accepte la cautérisation et l'amputation de son membre » et l'alcool était recommandé pour les mêmes raisons [1].

Cependant, aux débuts tout initiaux de l'anesthésie, alors que l'éther ou le chloroforme étaient utilisés, l'administration de médicament avant la chirurgie était considérée comme inutile, bien qu'occasionnellement, une cuillère de brandy puisse être donnée. En 1864, Nussbaum en Allemagne et Claude Bernard en France observaient que la morphine sous-cutanée, préalablement à l'inhalation de chloroforme, relaxait les patients, accélérail l'induction, renforçait l'anesthésie et réduisait les doses d'entretien [3]. Quelques chirurgiens commençaient alors à l'utiliser immédiatement avant la procédure. L'hydrate de chloral était également utilisé en prémédication et certains considéraient que « *sur le plan thérapeutique, cet agent constitue le rival de l'opium* » [1]. À la même période, le français Dastre, élève de

Claude Bernard, montrait que l'atropine réduisait la sialorrhée et antagonisait les effets dépresseurs respiratoires et les vomissements associés à la morphine. En outre, Dastre pensait que l'atropine, en prévenant la stimulation vagale induite par l'inhalation de chloroforme, limitait le risque de syncope et d'arrêt cardiaque qui n'étaient pas rares avec cet agent. Ainsi, à la fin du XIX^e siècle, l'association de morphine et d'atropine était une modalité de prémédication très répandue en Europe à l'exception de la Grande-Bretagne où le risque de dépression respiratoire était considéré comme trop élevé. Effectivement, divers avatars ont été rapportés lorsque les doses de morphine ont été augmentées (2 centigrammes) et que l'association à de l'atropine ou de la scopolamine conduisait au "sommeil crépusculaire" et au décès.

Après la publication en 1911 des travaux de D. Buxton [4] portant sur l'utilisation de la morphine, de l'atropine, de la scopolamine et d'autres agents avant une anesthésie par inhalation, la prémédication devenait un sujet de controverse qui focalisait de manière importante l'attention des anesthésistes. A la même époque, l'anesthésie par chloroforme était moins fréquente au bénéfice du protoxyde d'azote ou de l'éther. La scopolamine et l'atropine, en réduisant l'abondante sialorrhée, étaient particulièrement appréciées lors d'anesthésies à l'éther et l'association morphine-scopolamine constituait un adjuvant très utile pour les anesthésies sous protoxyde d'azote.

L'introduction des barbituriques *per os*, comme le pentobarbitone (Nembutal) et le quinalbarbital (Seconal), marquait la tendance de la prémédication dans les années 1930. Beaucoup d'anesthésistes recommandaient alors la prise buccale de barbituriques en préopératoire suivi d'une injection de morphine associée à de la scopolamine ou de l'atropine [1]. On considérait que l'obtention d'un bon niveau de relaxation de la part du patient avant d'entrer en salle d'opération était importante, voire même essentielle. À cette époque, la déambulation précoce était déconseillée en raison des risques majorés d'éviscération et de complications chirurgicales qu'on lui prêtait. En conséquence, une prémédication « lourde » s'accordait bien avec le maintien d'une sédation profonde en pré comme en postopératoire et à l'interdiction de tout lever précoce.

Un nouveau pas était franchi avec le développement et l'introduction d'agents d'induction par voie intraveineuse qui permettaient de s'affranchir des deux principaux problèmes rencontrés avec l'éther, à savoir la peur d'une forte agitation lors de l'induction et la fréquence très élevée des nausées et vomissements postopératoires (NVPO). Les années 1960 marquaient ainsi un tournant avec l'emploi croissant des agents d'induction et des analgésiques

intraveineux qui conduisit à l'abandon progressif de la prémédication par voie intramusculaire au profit des tranquillisants donnés per os pour le contrôle de l'anxiété [1].

Parallèlement, les pratiques chirurgicales ont considérablement évolué au cours des trente dernières années ; beaucoup de patients sont admis le jour même de la chirurgie et pour limiter les complications et ils sont mobilisés très précocement. Les impératifs d'efficacité du plateau technique avec la rotation fluide et rapide des patients au bloc opératoire, rendent plus sélectif le recours à la prémédication pharmacologique. Toutefois, l'absence de prémédication pharmacologique n'est pas synonyme que rien n'est fait pour s'assurer que le patient est détendu et confiant lors de son arrivée en salle d'opération. Comme l'indiquait McBride [5] en 1964 : « la préparation mentale la plus efficace d'un patient avant une intervention consiste en quelques mots d'explication attentionnée et de réassurance de la part du médecin anesthésiste ».

Objectifs de la prémédication

Alors que la prémédication a été initialement utilisée comme un appoint indispensable de l'anesthésie pour limiter et prévenir la survenue de mouvements inopinés lors de l'induction ou des réduire les sécrétions, l'accent est mis désormais sur la recherche de l'amélioration du bien-être général et de la satisfaction globale des patients au décours de la chirurgie [2].

La prémédication pharmacologique s'intègre dans une stratégie globale qui poursuit des objectifs larges contribuant au bien-être du patient en assurant notamment: 1°) la réduction de l'anxiété périopératoire ; 2°) la prévention de la douleur postopératoire ; 3°) la prophylaxie médicamenteuse des NVPO ; 4°) la réduction des frissons périopératoires ; 5°) la diminution du prurit postopératoire ; 6°) la réduction du volume et l'acidité des sécrétions gastriques ; 7°) la prévention des réactions allergiques ; 8°) la suppression des réponses réflexes à la stimulation chirurgicale, 9°) la diminution du risque thromboembolique ; et 10°) la réduction des besoins peropératoires en agents anesthésiques [6].

Aucun médicament ne répond à l'ensemble de ce cahier des charges et l'objectif primaire de la prémédication reste en premier lieu la réduction de l'anxiété. Les autres objectifs prophylactiques et thérapeutiques, comme la réduction des NVPO ou la prévention de l'inhalation bronchique, répondent à des recommandations et des stratégies médicamenteuses spécifiques et ils ne seront pas discutés dans le cadre de cette revue. Il reste que le souci de couvrir ces objectifs ancillaires a pu favoriser une certaine confusion et contribuer indirectement au maintien trop large de la prémédication pharmacologique.

L'anxiété est une réaction naturelle face à une situation stressante comme la perspective d'une intervention chirurgicale. Cependant, on peut s'interroger sur la pertinence d'éteindre l'anxiété qui est le mécanisme normal de défense de l'individu face à des situations jugées hostiles et elle n'est probablement pas délétère en soi, et même positive, dès lors qu'elle n'est pas excessive. En effet, une anxiété préopératoire majeure est probablement un des facteurs déterminants de l'intensité de la douleur postopératoire.

L'évaluation du niveau de l'anxiété est accessible par des échelles spécialisées dont le classique State Trait Anxiety Inventory (STAI) qui est utilisé en recherche dans le contexte périopératoire mais qui n'est pas adapté à la pratique quotidienne. L'«*Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*» (APAIS) est une échelle d'utilisation bien plus simple en clinique qui est validée pour la consultation d'anesthésie [7]. Elle comporte 6 items, chacun étant coté de 1 (absence) à 5 (extrême). Les items 1, 2, 4, 5 évaluent l'anxiété et le patient est considéré comme très anxieux lorsque la somme des cotations est supérieure ou égale à 11 (tableau 1). Les items 3 et 6 apprécient le désir d'information. Les niveaux de demande d'information et d'anxiété sont corrélés aux résultats donnés par l'échelle visuelle analogique (EVA) qui est un outil encore plus simple à utiliser en consultation. Quelle que soit la stratégie retenue pour évaluer l'anxiété, une quantification objective est nécessaire, car l'hétéroévaluation est peu efficiente avec une estimation imprécise de la part des chirurgiens et des anesthésistes [8].

En préopératoire, la fréquence d'une anxiété significative est très variable (11 à 80%) selon les études et les outils de mesure [9]. Lorsque le seuil de 11 au score APAIS est retenu, environ 25% des patients adultes souffriraient d'un très haut niveau d'anxiété [2, 10]. Ceci traduit à l'inverse qu'une majorité d'entre eux n'a pas un niveau d'anxiété préopératoire excessif invalidant ainsi le principe d'une prémédication sédatrice systématique. Qui plus est, en dépit de la prise de lorazépam une heure avant l'intervention, Maurice-Szamburski et al observent que les patients très anxieux la veille (score APAIS ≥ 11), ont une moindre satisfaction globale de leur intervention que les patients qui n'ont pas eu de prémédication pharmacologique [2]. Ceci souligne que l'absence de prémédication n'a pas d'effet défavorable, même chez les patients très anxieux et ceux-ci, à l'arrivée au bloc opératoire, ne requiert pas plus fréquemment de sédation intraveineuse de secours.

L'approche psychologique est probablement plus efficace pour réduire l'anxiété que la prémédication pharmacologique. Le travail princeps d'Egbert et al publié en 1963 (11), montrait que les patients qui avaient reçu la visite du médecin anesthésiste la veille de

l'intervention étaient plus calmes et confiants le lendemain au bloc opératoire que ceux qui n'avaient pas bénéficié de cette forme de communication thérapeutique. La qualité de l'information sur la conduite de la procédure contribue de manière significative à la réduction du stress et l'information délivrée oralement est plus efficace que celle procurée par la lecture d'une fiche d'information (12). Avant l'administration d'un anxiolytique, il convient d'expliquer au patient les bénéfices potentiels de ce traitement de manière à ce qu'il le prenne en toute connaissance de cause. Lorsqu'un hypnotique est proposé pour la nuit précédant l'intervention, seule une faible proportion de patients le prendra et ceci n'est pas corrélé à leur niveau d'anxiété. En outre, cet hypnotique qui vise à améliorer la qualité du sommeil la veille de l'intervention ne diminue pas l'anxiété en préopératoire immédiat (12). Dès l'admission, l'ensemble de la prise en charge doit s'inscrire dans un processus bienveillant et attentif propre à rassurer le patient (13). Dans les situations les plus extrêmes, l'appui de techniques complémentaires comme l'hypnose peut être proposé. Des effets bénéfiques très importants en termes de réduction de l'anxiété et de la peur ressenties à l'arrivée au bloc opératoire ont été en effet rapportés après une séance d'hypnose unique de 30 minutes (14).

Au total, la qualité de la prise en charge du patient ne se résume pas à l'anxiolyse mais elle s'appuie davantage sur sa satisfaction globale prenant en compte le vécu du réveil de l'anesthésie, de la chirurgie, de la douleur, etc. L'étude française PremedX a récemment apprécié l'impact de la prémédication pharmacologique (lorazépam 2,5 mg) sur la satisfaction globale des patients à l'aide du score d'Evaluation du Vécu de l'Anesthésie Générale (EVAN-G) (2). Comparé au placebo ou à l'absence de prémédication, le lorazépam réduit l'anxiété des patients à leur entrée en salle opératoire mais *in fine* cela n'améliore pas leur score EVAN-G (2).

Place de la prémédication dans la pratique actuelle

Les données publiées sont convergentes pour considérer que la prémédication pharmacologique ne doit plus être systématique. Elle reste cependant encore prescrite en routine dans beaucoup d'établissements sans qu'il soit possible, en absence de travail publié, de connaître de façon précise quelles sont précisément aujourd'hui les pratiques en France. Une difficulté pour abandonner le « rituel » de la prémédication tient à ce beaucoup d'anesthésistes ont leur vision personnelle de la prémédication idéale et qu'ils sont persuadés des effets bénéfiques de cette dernière pour leurs patients. Or les données actuelles vont à l'encontre de beaucoup d'idées reçues (2).

Aux États-Unis, une enquête publiée en 1997, montrait qu'une prémédication était donnée chez 75% des adultes de moins de 65 ans (15). Elle était moins fréquemment prescrite dans les établissements participant à l'Health Maintenance Organization (HMO) et les auteurs supposaient que cela était lié à l'implémentation de protocoles n'encourageant pas son utilisation systématique. En effet, la prémédication est associée à une charge en soins pour les infirmiers, une augmentation des coûts de pharmacie, de possibles délais dans les horaires de programmation opératoire et de récupération après des interventions de courte durée. Dans plus de 75% des cas la prémédication reposait sur le midazolam suivi par le diazépam (7%) et le lorazépam (2%). L'administration s'effectuait majoritairement par voie intra veineuse (>70%) suivie par la voie intramusculaire (18%) et orale (10%). Le principal motif de recours à une prémédication était d'assurer une anxiolyse alors que la modulation du système sympathique et l'analgésie n'étaient pas considérées comme des objectifs importants (15).

Les pratiques, et notamment les modalités d'administration, sont probablement assez différentes en France mais la fréquence de la prescription n'est pas connue. L'absence de recommandations émanant de la SFAR concernant la prémédication pharmacologique ne contribue pas à sa limitation et à l'harmonisation des pratiques.

De manière à apprécier indirectement les pratiques françaises, les articles concernant des procédures anesthésiques et publiés par des équipes françaises dans les Annales Françaises d'Anesthésie Réanimation entre 2010 et 2014, ont été analysés. Sur cette période, 17 études pour lesquelles une prémédication aurait pu être donnée ont été publiées : 10 ne mentionnaient pas la prémédication alors que le protocole anesthésique était détaillé. Ceci pourrait traduire soit le faible intérêt porté à la prémédication par les équipes anesthésiques et/ou les éditeurs soit encore à l'absence effective de prescription d'une prémédication mais cela n'était pas mentionné. Sur ce très faible collectif, les agents de la prémédication utilisés étaient l'hydroxyzine (n=3), l'alprazolam (n=3), le lorazépam (n=1) et la gabapentine (n=1).

La pertinence de la prémédication pharmacologique est souvent discutée dans la perspective de l'aptitude à la rue requise dans les procédures ambulatoires. Au décours de l'intervention, le patient doit recouvrer le plus tôt possible ses capacités à réaliser les activités quotidiennes ce que peuvent retarder les effets résiduels des agents utilisés lors de la prémédication. Toutefois, le choix de certains agents (midazolam, alprazolam) permettrait de s'affranchir de cette contrainte dans ce contexte de sortie rapide (16-17).

Médicaments de la prémédication anxiolytique :

En France, la prémédication médicamenteuse repose principalement sur les benzodiazépines (BDZ), l'hydroxyzine et quelques molécules adjuvantes notamment la clonidine et les analogues de l'acide gamma-aminobutyrique (gabapentine et prégabaline).

Le caractère systématique de leur prescription doit être abandonné (cf. supra) et la place de certains agents comme l'hydroxyzine redéfinie. La prescription de ces agents doit être raisonnée en fonction des bénéfices attendus et des possibles risques associés comme l'amnésie, les effets paradoxaux avec agitation et/ou confusion postopératoire, en particulier chez sujets âgés qui sont en outre davantage exposés aux effets dépresseurs respiratoires ou cardiaques des agents utilisés.

L'amnésie est une expérience qui peut être mal vécue et compliquer la rétention d'informations notamment dans le cadre de l'ambulatoire. Par ailleurs, l'absence de mémorisation est source d'insatisfaction vis-à-vis de la qualité de la prise en charge (2). Chez le patient anxieux, la prescription d'un anxiolytique pourra être envisagée le soir précédent l'intervention mais son bénéfice sur l'anxiété préopératoire est incertain (12). Les exigences pharmacologiques sont différentes de celles de l'agent administré le jour même.

Benzodiazépines

Ce sont probablement les molécules les plus utilisées actuellement en France pour la prémédication (18).

Propriétés pharmacologiques

Les BZD sont en principe bien adaptées aux objectifs de la prémédication car elles induisent un effet sédatif, hypnotique, anxiolytique, myorelaxant et une amnésie antérograde. La sédation est définie comme l'état d'un patient somnolent mais réveillable dont le niveau peut être apprécié par le score de Ramsay (tableau 2) ; elle est en principe dépendant de la dose. L'objectif de la prémédication vise un score de niveau 2 à 3 correspondant à un patient calme et coopérant. L'anxiolyse est sensiblement identique pour toutes les BZD et elle est difficile à différencier de la sédation.

L'amnésie antérograde, correspondant à l'effacement du souvenir des événements survenus après l'administration de la BZD, est systématique alors que l'amnésie rétrograde, caractérisée par l'absence de réminiscence des événements précédant la prise, est moins constante. La durée de l'amnésie antérograde varie selon la molécule, la dose et la voie d'administration. Elle est de 50 minutes pour le midazolam et de 5 à 8 heures pour le lorazépam. En chirurgie ambulatoire, l'amnésie peut être un inconvénient important en raison

de l'absence de mémorisation des événements et des consignes thérapeutiques postopératoires même si ce point est discuté (17).

Aux doses utilisées pour la prémédication, les effets secondaires des BZD sont très peu fréquents. Les effets gênants sont les réactions paradoxales avec affabulation et manifestations dysphoriques (18). Chez les sujets âgés, les BZD en prémédication, peuvent favoriser la survenue de dysfonctions cognitives postopératoires (19). Le choix de la prémédication doit tenir compte d'un traitement chronique par BZD ou apparenté dont la poursuite est recommandée pour éviter une majoration de l'anxiété préopératoire et le syndrome de sevrage postopératoire.

Pharmacocinétique et voie d'administration

Les BZD sont liposolubles. Leur absorption digestive est excellente et elles se distribuent rapidement au système nerveux central. Sauf situation particulière, la voie intramusculaire n'est plus utilisée car elle est douloureuse (à l'encontre des objectifs de la prémédication) et que l'absorption est variable. La voie orale ou sublinguale est donc être préférentiellement utilisée chez l'adulte.

Alors que plus d'une vingtaine de BZD sont commercialisées, le choix pour la prémédication est restreint à quelques molécules (tableau 3).

En dehors de la prémédication *stricto sensu*, l'administration d'une BZD la veille au soir peut être proposée avec un objectif d'hypnose et d'anxiolyse (cf. supra). Le choix se porte alors sur une molécule à demi-vie courte destinée à l'insomniaque de circonstance et sans effet rémanent. Le loprazolam (Havlane®) et le témazépam (Normison®) répondent aux critères attendus d'indication pour les insomnies occasionnelles et transitoires avec une résorption rapide et une demi-vie courte. Le témazépam (20 mg) a démontré son efficacité en terme d'hypnose comparé à un placebo lorsqu'il est prescrit la veille de l'intervention [20]. Les autres molécules sont essentiellement des anxiolytiques, par ordre de demi-vie décroissante: lorazépam (Témesta®), alprazolam (Xanax®), oxazépam (Séresta®) et midazolam (Hypnovel®). Deux molécules sont réputées pas ou peu amnésiantes: le diazépam (Valium®) et l'oxazépam (Séresta®).

Les BZD les plus prescrites en prémédication peu de temps avant l'intervention sont le bromazépam (Lexomil®) dont le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) est de 0,5 à 4 heures, le lorazépam (Témesta®) dont le Tmax

est de 0,5 à 4 heures, l'alprazolam (Xanax®) et le midazolam (Hypnovel®) qui est en principe la benzodiazépine la plus adaptée dans cette situation avec un Tmax per os de 30 min mais dont la forme orale n'est pas disponible en France. Il peut cependant être administré per os sur un sucre (il a cependant mauvais goût) et assure une prémédication efficace, rapide et sans sédation prolongée. D'autres molécules comme l'alprazolam ont des effets proches. La comparaison de ces deux BZD en chirurgie ambulatoire montre que leur action est pratiquement similaire avec un effet amnésiant plus marqué pour le midazolam (33% des patients). Par rapport au placebo, elles altèrent significativement les tests psychomoteurs à la sortie de l'hôpital mais ne la retarde pas (16).

Certaines BZD sont à éviter car leur catabolisme libère un métabolite actif. C'est le cas du diazépam (Valium®), du clorazépate (Tranxène®), du prazépam (Lysanxia®), du nordazépam (Nordaz®), du clotiazépam (Vétran®) et du témézépam (Normision®). D'autres, comme le clobazam (Urbanyl®), le nitrazépam (Mogadon®), le normétazépam (Noctamide®) et du flunitrazépam (Rohypnol®), ne sont pas recommandées, car leur demi-vie est trop longue.

Chez le sujet âgé, il est nécessaire de réduire les doses en raison d'une sensibilité majorée et d'une demi-vie d'élimination prolongée. Ainsi, pour le midazolam, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) prévoit une réduction des doses d'un facteur deux à quatre chez les sujets de plus de 60 ans.

Hypnotiques apparentés aux benzodiazépines

Le zopiclone (Imovane®) et le zolpidem (Stilnox®) sont des inducteurs du sommeil indiqués pour les insomnies transitoires. Le Tmax et la demi-vie d'élimination du Zopiclone et du Zolpidem sont respectivement de 2h et 5h et de 0,5-3h et 2,5h. Ils peuvent également être proposés la veille au soir de l'intervention (20).

Comparés au midazolam en prémédication, ils ont des effets superposables en termes de sédation et d'amnésie antérograde (20).

Hydroxyzine (Atarax®)

Commercialisée depuis plus de 50 ans, cette molécule est utilisée pour la prémédication anesthésique à la posologie de 1 mg/kg. Elle est proposée dans le traitement de l'anxiété

mineure. En prise orale, l'effet maximal est obtenu après 90 à 120 minutes. La demi-vie d'élimination est de 13 à 20 heures. Les effets pharmacologiques de l'hydroxyzine sont une action sédatrice, un effet anti-H1 qui se traduirait pas une réduction modeste de l'intensité des réactions d'hypersensibilité immédiate non-allergique, une action antiarythmique (*quinidine like*), vagolytique et antiémétique.

Son usage en prémédication anesthésique est encore large en pratique clinique alors que les données de son évaluation montrent des effets modestes et que de récentes recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) limitent désormais son usage (21). L'hydroxyzine est associée à un risque d'allongement du QT et l'ANSM alerte sur la possibilité qu'il survienne à des posologies plus faibles que celles qui sont connues. Ces observations conduisent aux restrictions suivantes: contre-indication chez les patients ayant un QT long congénital ou acquis connu et chez les patients à risque d'allongement du QT (pathologie cardio-vasculaire, hypokaliémie ou hypomagnésémie, bradycardie et traitement concomitant allongeant l'intervalle QT). La dose maximale chez l'adulte est réduite à 100 mg. Désormais, l'ANSM précise que l'hydroxyzine n'est pas recommandée chez le sujet âgé en raison des risques liés à ses effets anticholinergiques (troubles de l'accommodation, tachycardie, hypotension, sécheresse de bouche, constipation, rétention d'urine). En outre les manifestations à type de somnolence, céphalées, confusion, excitation, hallucinations et tremblements sont plus fréquentes. Si le traitement est considéré comme nécessaire, l'ANSM recommande une dose maximale de 50 mg/jour.

Par rapport aux benzodiazépines, l'anxiolyse et la sédation sont nettement moins marquées. Il en est de même pour l'amnésie (22). L'analyse de la Cochrane Collaboration publiée en 2010 ne recommande pas l'hydroxyzine dans le traitement de l'anxiété (23). En pratique, la place de l'hydroxyzine devrait être marginale dans le cadre de la prémédication en écartant notamment les patients âgés auxquels elle est souvent, à tort, réservée.

Autres médicaments

Morphiniques

Les morphiniques ont été longtemps prescrits en prémédication en chirurgie cardiaque mais cette pratique n'a plus cours actuellement. Les effets secondaires et en particulier les NVPO ont contribué à la disparition de leur usage en dehors des patients douloureux et des situations de dépendance vis-à-vis des opiacés (24).

Parasympathicolytiques

Historiquement, la justification de l'administration d'un vagolytique avant l'anesthésie tenait à leurs effets sur la réduction de la sialorrhée et les réflexes vagues observés alors avec les agents anesthésiques comme l'éther (cf. supra). Les anesthésiques modernes ont des propriétés qui n'exposent plus à ces risques en sorte que les vagolytiques comme l'atropine ne sont plus administrés systématiquement et réservés désormais à des situations particulières telles certaines interventions ophtalmologiques (24).

La clonidine (agoniste α_2 -adrénergique)

La clonidine a été proposée en prémédication seule ou associée à des sédatifs en raison de ses propriétés sédatives et anxiolytiques. En outre, elle favorise la stabilité cardiovasculaire et permettrait de prévenir certains épisodes ischémiques chez le coronarien (25). De plus, elle aurait un effet d'épargne des anesthésiques intraveineux et par inhalation.

La dose de clonidine en prémédication est de 0,15 à 0,3 mg per os. Cependant, ses effets secondaires (hypotension artérielle, bradycardie et somnolence excessive) peuvent être importants et obérer une partie de son bénéfice potentiel en sorte que son utilisation systématique en prémédication n'est pas recommandée.

La gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®)

La gabapentine et la prégabaline sont des analogues de l'acide gamma amino-butyrique (GABA) et agissent principalement en inhibant la sous-unité $\alpha_2\text{-}\delta$ de canaux calciques voltage-dépendant (26) et en prévenant l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). La gabapentine a été initialement utilisée pour ses propriétés anticonvulsivantes puis dans des indications de douleurs chroniques post-zostériennes et de neuropathie diabétique. Du fait de son action inhibitrice au niveau de la corne dorsale de la moelle, son utilisation en prévention de la douleur chronique postopératoire a été étudiée.

Sur le plan pharmacocinétique, le Tmax après la prise de gabapentine 300 mg est de 2-3h. Sa biodisponibilité par voie orale diminue avec l'augmentation de la dose ingérée. La prégabaline a une excellente biodisponibilité de 90% avec un Tmax de 0.5-2h. Leur demi-vie d'élimination est de 5-7h. Ces molécules ont un métabolisme hépatique négligeable et sont excrétées à 80-90% par le rein ce qui nécessite un ajustement posologique chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé.

La gabapentine en dose unique par voie orale en prémédication (900 mg ou moins) peut être proposée chez l'adulte pour réduire la consommation postopératoire de morphinique mais également la douleur postopératoire (27). En revanche, bien qu'elle ait des propriétés antihyperalgésiques, la réduction de la douleur chronique post-chirurgicale n'est pas documentée. Un bénéfice semble toutefois obtenu en terme de récupération physiologique postopératoire (reprise de transit plus précoce, meilleure mobilisation, etc.). Moins efficace qu'une BZD (oxazépam) sur l'anxiété préopératoire, elle est supérieure au placebo (28). On observe enfin une réduction des NVPO. Cependant, la prémédication par gabapentine s'accompagne d'une augmentation de la sédation et des sensations ébrieuses postopératoires qui en limitent l'usage.

La prégabaline en prémédication réduit la douleur postopératoire (environ 19% au repos et 16% à la mobilisation) avec une épargne morphinique (environ 25%) par rapport au placebo (29). Elle est associée en post-opératoire à une réduction des NVPO (Risque Relatif (RR) : 0,62), et du prurit (RR : 0,49) en partie par baisse des besoins morphiniques. Toutes les doses de prégabaline testées (de 75 mg à 300 mg) sont associées à une réduction de la consommation d'opiacés dans les 24 premières heures postopératoires ce qui suggère la possibilité de réduction des doses prescrites (< 300 mg). Il n'y a pas de différence sur la douleur aiguë entre la prise unique de prégabaline (100-300 mg) et des prises répétées en postopératoire. Les données sont encourageantes, mais encore insuffisantes pour affirmer que la prégabaline réduit le risque de douleur chronique postopératoire. En revanche, la prémédication par prégabaline s'accompagne d'une sédation plus marquée (RR : 1,46) mais sans impact sur la durée de séjour en SSPI, de davantage de sensations ébrieuses (RR : 1,33) et de troubles visuels (RR : 3,52) qui doivent être pris en compte (29).

La prescription de gabapentine comme de prégabaline en prémédication s'effectue aujourd'hui en dehors de l'AMM. La promotion inappropriée et hors autorisation (*off label*) de la gabapentine avait attiré l'attention sur les méthodes marketing du fabricant (30). L'impact médico-économique de la prescription de ces molécules doit également être considéré et discuté comparativement à d'autres approches.

Mélatonine

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale qui régule le rythme circadien. Administrée en prémédication à la dose de 0,05 à 0,2 mg.kg⁻¹ et la mélatonine (voie orale ou

sublinguale) réduit l'anxiété préopératoire évaluée 50 à 100 minutes après son administration en comparaison avec un placebo (31). Elle a un effet similaire au midazolam (3,5 à 15 mg) sur l'anxiété préopératoire. En post-opératoire (90 minutes à 6 heures après la chirurgie), les données sur l'anxiété sont partagées mais indiquent que, de manière identique au midazolam, l'effet est globalement atténué par rapport à la période préopératoire. Il n'a pas été rapporté d'effet secondaire délétère.

L'association de mélatonine (3 mg) et d'alprazolam (0,5 mg) induirait une anxiolyse supérieure à celle produite par chacune des molécules individuellement et confèrerait un niveau de sédation et d'amnésie comparable aux effets de l'alprazolam seul (32). D'autres données sont nécessaires pour recommander ce type d'association.

Conclusion

Au cours de ces dernières années, les nouveaux agents de l'anesthésie et de l'analgésie ont conduit à une simplification de la prescription de la prémédication. Les nouvelles prises en charge qui sont désormais résolument tournées vers l'ambulatoire et la réhabilitation précoce, ont également participé à cette évolution.

La prémédication médicamenteuse n'est donc plus systématique et elle est centrée sur l'anxiolyse et la meilleure réponse aux attentes du patient. La consultation et la visite préanesthésique permettent de délivrer des informations sur l'ensemble du processus opératoire et cela participe directement à la réduction de l'anxiété. L'évaluation de cette dernière et la prise en compte des attentes du patient permettent de définir une stratégie individualisée de préparation faisant appel, pour les patients les plus anxieux, aux approches non médicamenteuses (hypnose, relaxation, sophrologie, etc.). La prémédication pharmacologique sera réservée aux patients pour lesquels un bénéfice est attendu et elle repose encore largement sur la prescription de BZD. Toutefois, de nouveaux médicaments (prégabapentine, mélatonine, etc.) peuvent également enrichir la prémédication pharmacologique mais leur bénéfice en termes de vécu périopératoire et de satisfaction du patient devra être formellement établi.

Références

- 1) Ball C, Westhorpe RN. The history of premedication. *Anaesth Int Care* 2011; 39: 991
- 2) Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia. *JAMA* 2015 ; 313 : 916-25
- 3) Bernard C. Leçons sur les anesthésiques et l'asphyxie. Paris; Baillière; 1875 p225 et suivantes
- 4) Buxton DW. The use of scopolamine, morphine, atropine, and similar drugs by hypodermic injection before inhalation anaesthesia. *Prog R Soc Med* 1911; 4: 43-56
- 5) McBride JA. To-day's drugs. Drugs for premedication. *Br Med J* 1964; 2: 737-9
- 6) Sheen MJ, Chang FL, Ho ST. Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2014; 52: 134-42
- 7) Badner NH, Nielson WR, Munk S, et al. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990; 37:444-7
- 8) Shafer A, Fish MP, Gregg KM, et al: Preoperative anxiety and fear: a comparison of assessments by patients and anesthesia and surgery residents. *Anesth Analg* 1996, 83: 1285–91.
- 9) Maranets I, Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg* 1999; 89: 1346-51
- 10) Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, et al. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesth Analg* 1996; 82: 445-451
- 11) Egbert LD, Battit GE, Turndorf H. The value of preoperative visit by the anesthesiologist. *JAMA* 1963; 185: 553-5
- 12) Lichtor JL, Johanson CE, Mhoon D, et al. Preoperative anxiety: does anxiety level the afternoon before surgery predict anxiety level just before surgery? *Anesthesiology* 1987; 67: 595-9

- 13) Soltner C, Giquello A, Monrigal-Martin C, et al. Continuous care and empathic anaesthesiologist attitude in the preoperative period: impact on patient anxiety and satisfaction. *Br J Anaesth* 2011; 106: 680-6
- 14) Saadat H, Drummond-Lewis J, Maranets I, et al. Hypnosis reduces preoperative anxiety in adult patients. *Anesth Analg* 2006; 102: 1394-6
- 15) Kain ZN, Mayes LC, Bell C, et al. Premedication in the United States: a status report. *Anesth Analg* 1997; 84: 427-32
- 16) De Witte JL, Alegret C, Sessler DI, et al. Preoperative alprazolam reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a comparison with oral midazolam. *Anesth Analg* 2002; 95:1601-6.
- 17) Walker KJ, Smith AF. Premedication for anxiety in adult day surgery (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD002192. doi: 10.1002/14651858.CD002192.pub2. Review.
- 18) Raucoules-Aimé M, Boussofara M. Médicaments de la prémédication. *EMC – Anesthésie-Réanimation* 2013 ; 36-375-A-20
- 19) Moller JT, Cluismans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet* 1998; 351: 857-61
- 20) Whitehead C, Sanders L, Appadurai I, et al. Zopiclone as a preoperative night hypnotic: a double-blind comparison with temazepam and placebo. *Br J Anaesth.* 1994; 72: 443-6.
- 21) ANSM <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Reevaluation-des-medicaments-a-base-d-hydroxyzine-et-des-medicaments-a-base-de-codeine-utilises-chez-l-enfant-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-fevrier-2015-Point-d-information>
- 22) Franssen. C, Hans P, Brichant JF, et al. Comparison between alprazolam and hydroxyzine for oral premedication. *Can J Anaesth.* 1993; 40: 13-7

- 23) Guiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8; (12):CD006815. doi: 10.1002/14651858.CD006815.pub2. Review
- 24) Kanto J, Watanabe H, Namiki A. Pharmacological premedication for anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 982-90
- 25) Yin YC, Chow LH, Tsao CM, et al. Oral clonidine reduces myocardial ischemia in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2002; 40:197-203
- 26) Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1130-6
- 27) Kong VKF, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth* 2007; 99: 775-86
- 28) Ménigaux C, Adam F, Guignard B, et al. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 1394-9
- 29) Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015; 114: 10-31
- 30) Larkin M. Warner-Lambert found guilty of promoting Neurontin off label. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 387
- 31) Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, et al. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 9;4:CD009861. [Epub ahead of print]
- 32) Pokharel K, Tripathi M, Gupta PK, et al. Premedication with oral alprazolam and melatonin combination: a comparison with either alone- a randomized controlled factorial trial. *BioMed Research International* 2014 ; article ID 356964, 7 pages

Tableau 1 : Score APAIS (Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale). Liste des 6 items qui sont cotés de 1 (absence) à 5 (extrême).

1- Je suis inquiet(ète) à propos de mon anesthésie
2- Je pense continuellement à mon anesthésie
3- Je désire savoir tout ce qui est possible à propos de mon anesthésie
4- Je suis inquiet(ète) à propos de mon opération.
5- Je pense continuellement à mon opération
6- je désire savoir tout ce qui est possible à propose de mon opération

Tableau 2 : Score de Ramsay pour l'évaluation du niveau de sédation.

L'objectif pour la prémédication est d'obtenir un niveau 2 à 3.

Niveau	Réponse
1-	Malade anxieux, agité
2-	Malade coopérant, orienté, calme
3-	Malade répondant aux ordres
4-	Malade endormi mais avec une réponse nette à la stimulation de la glabelle où à un bruit intense.

5-	Malade endormi répondant faiblement aux stimulations ci-dessus.
6-	Absence de réponse aux stimulations nociceptives

Tableau 3 : Benzodiazépines utilisées pour la prémédication par voie orale (d'après ref.18)

DCI	Nom de spécialité	Présentation/dose	Dose usuelle de prémédication
Bromazépam	Quiétiline Lexomil	CP quadrisécable 6 mg	3 à 6 mg
Lorazépam	Temesta	Cp enrobé sécable (1 et 2.5mg)	1 à 2.5mg
Alprazolam	Xanax	Cp sécable (0,25 et 0,50 mg)	0.25mg à 0.50 mg
Oxazépam	Séresta	Cp sécable (10 et 50 mg)	10 à 25mg
Loprazolam	Havlane	Cp sécable 1 mg	1 mg

DCI : Dénomination commune internationale ; cp : comprimé

