

Evaluation De L'efficacité De L'analgésie Postopératoire Procurée Par 100 µg De Morphine Versus 25 µg De Néostigmine Après Rachianesthésie Pour Fracture Du Fémur À Propos De 60 Cas

Magagi Amadou

Service D'anesthésie Réanimation, Hôpital National de Zinder

Maikassoua Mamane

Service D'anesthésie Réanimation, Hôpital Référence De Maradi, Niger

Service D'anesthésie Réanimation De L'hôpital National de Niamey

Taoufik Moussa

Service De Traumatologie - Orthopédie, Hôpital National De Zinder

Boukari M. Bawa

Daddy H.

Chaibou M. Sani

Service D'anesthésie Réanimation De L'hôpital National de Niamey

Service D'anesthésie Réanimation, Hôpital Référence De Maradi, Niger

[Doi:10.19044/esj.2021.v17n29p223](https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n29p223)

Submitted: 08 January 2021

Accepted: 02 July 2021

Published: 31 August 2021

Copyright 2021 Author(s)

Under Creative Commons BY-NC-ND

4.0 OPEN ACCESS

Cite As:

Magagi A., Magagi M., Taoufik M., Boukari M.B., Daddy H. & Chaibou M.S. (2021). *Evaluation De L'efficacité De L'analgésie Postopératoire Procurée Par 100 µg De Morphine Versus 25 µg De Néostigmine Après Rachianesthésie Pour Fracture Du Fémur À Propos De 60 Cas*. European Scientific Journal, ESJ, 17(29), 223.

<https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n29p223>

Résumé

Les morphiniques par voie intrathécale renforcent l'analgésie peropératoire et participent à celle postopératoire. Des molécules comme la néostigmine ont été testées comme adjuvants aux anesthésiques locaux pour une meilleure analgésie postopératoire. La supériorité de la néostigmine par rapport à la morphine administrée par voie intrathécale n'a pas été prouvée. Nous proposons de comparer l'efficacité de l'analgésie postopératoire que procuraient 100 µg de morphine en intrathécale à celle de 25 µg de

néostigmine au cours de rachianesthésie chez des patients proposés pour une chirurgie de fémur.

L'objectif était de montrer que la gestion de la douleur postopératoire peut se faire par des adjuvants sans risque.

Il s'agissait d'une étude prospective descriptive et analytique portant sur une période de trois mois allant du 1er septembre au 30 novembre 2019 à propos de soixante patients de sexe masculin randomisés en double aveugle repartis en deux groupes :

Groupe M : Les patients ont reçu un mélange de 15 mg de bupivacaine 0,5% isobare + 25 µg de fentanyl + 100 µg de morphine.

Groupe N : Les patients ont reçu un mélange de 15 mg de bupivacaine 0,5% isobare + 25 µg de fentanyl + 25 µg de néostigmine.

Les variables étudiées étaient les données démographiques, hémodynamiques, la douleur postopératoire, les effets indésirables (prurit, vomissement, dépression respiratoire) la qualité du bloc sensitif et moteur. L'analyse a été faite à l'aide du logiciel SPSS 10.0. Le test de Ki-2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et le test t student pour celles quantitatives. Le seuil de signification était fixé à 5%.

Durant la période d'étude un total de 401 actes chirurgicaux a été pratiqué dont 63,34 % sous anesthésie générale et 36,50 % sous rachianesthésie. L'étude portait sur soixante patients opérés sous rachianesthésie. L'âge moyen était de 30 ± 6 ans dans le groupe N et 32 ± 4 ans dans celui M. La classe ASA était comparable dans les deux groupes. L'hypertension artérielle était le principal antécédent (13, 3% pour le groupe N contre 20% pour celui M.). La durée moyenne de la chirurgie était de 90 ± 8 minutes. A la sortie du bloc opératoire le score EVA était nul chez tous les patients. A la première heure postopératoire le score EVA était de 08 ± 3 mm dans le groupe N versus 06 ± 3 mm dans celui M ($p = 0,852$). A la quatrième heure postopératoire le score EVA était de $15,6 \pm 20$ mm dans le groupe N contre $3,3 \pm 8$ mm dans le M ($p = 0,003$). Mais à la huitième heure postopératoire dans le groupe N le score EVA était de $33,6 \pm 33$ mm contre 4 ± 9 mm ; la différence était statistiquement significative ($p < 0,001$). Par contre dans le groupe M l'acmé de la douleur n'a été observée qu'à la 24ème heure.

Dans le groupe N, le recours à un complément d'analgésie par la morphine intraveineuse pendant les 24 premières heures postopératoires était observé chez 16 patients (5,33%) alors qu'aucun complément d'analgésie n'a été jugée nécessaire dans le M. La différence était significative ($p < 0,001$). La consommation moyenne de morphine intraveineuse dans le groupe N était de $2,6 \pm 1$ mg avec des extrêmes de 2 à 4 mg. Le délai moyen de la première demande d'analgésie supplémentaire était de 3 heures avec des extrêmes de 1 à 8 heures. Dans le groupe N, 56,7% des patients avaient présentés des nausées et vomissements contre 16,7% dans le groupe M, la différence était

significative ($p = 0,0001$). Nous avons enregistré 23,3% des cas de prurit dans le groupe N versus 33,3% dans celui M, la différence était non significative ($P= 0,39$).

La néostigmine en intrathécale à la dose de 25 μg procurait une analgésie postopératoire moins efficace que celle de 100 μg de morphine en intrathécale. La néostigmine par voie intrathécale reste limitée du fait de la forte incidence des nausées vomissements.

Mots clés: Intrathécal, Analgésie Postopératoire, Morphine, Néostigmine

Evaluation Of The Efficacy Of Postoperative Analgesia Provided By 100 Ug Of Morphine To 25ug Of Neostigmine After Spinal Anaesthesia For Fracture Of The Femur About 60 Cases

Magagi Amadou

Service D'anesthésie Réanimation, Hôpital National de Zinder

Maikassoua Mamane

Service D'anesthésie Réanimation, Hôpital Référence De Maradi, Niger

Service D'anesthésie Réanimation De L'hôpital National de Niamey

Taoufik Moussa

Service De Traumatologie - Orthopédie, Hôpital National De Zinder

Boukari M. Bawa

Daddy H.

Chaibou M. Sani

Service D'anesthésie Réanimation De L'hôpital National de Niamey

Service D'anesthésie Réanimation, Hôpital Référence De Maradi, Niger

Abstract

Intrathecal morphinics reinforce intraoperative analgesia and participate in postoperative analgesia. Other molecules, such as neostigmine, have been tested as adjuvants to local anesthetics for a better postoperative analgesia. The superiority of neostigmine over morphine administered intrathecally has not been proven. We propose to compare the effectiveness of postoperative analgesia provided by 100 μg Intrathecal morphine to that of 25 μg of neostigmine during spinal anaesthesia in patients proposed for femur surgery. Show that the management of postoperative pain can be done with safe adjuvants.

This was a prospective and analytical study over a three-month period from September 1 to November 30, 2019. There were sixty randomized double-blind male patients divided into two groups:

Group M: received a mixture of 15 mg bupivacaine 0.5% isobaric acid + 25 µg fentanyl + 100 µg morphine.

Group N: received a mixture of 15 mg bupivacaine 0.5% isobaric acid + 25 µg fentanyl + 25 µg neostigmine.

The variables studied were demographic, hemodynamic, postoperative pain, adverse effects, quality of sensory and motor block. The analysis was done using the SPSS 10.0 software. The Ki-2 test was used to compare the qualitative variables and the student t test for the quantitative ones. The significance threshold was set at 5%.

During the study period 401 patients were operated on. General anaesthesia was performed in 63.34% of cases and rachianesthesia in 36.50%. The mean age was 30 ± 6 years in the N group and 32 ± 4 years in the M. The ASA class was comparable in both groups. Arterial hypertension was the main antecedent (13.3% for the N group versus 20% for the M.).

The average duration of the procedure was 90 ± 8 minutes. At the exit of the operating room the EVA score was nil in all patients. At the first postoperative hour the EVA score was 08 ± 3 mm in the N group versus 06 ± 3 mm in the M group ($p = 0.852$). At the fourth postoperative hour the EVA score was 15.6 ± 20 mm in the N group versus 3.3 ± 8 mm in the M ($p = 0.003$). But at the eighth postoperative hour in the N group the EVA score was 33.6 ± 33 mm versus 4 ± 9 mm; the difference was statistically significant ($p < 0.001$). On the other hand, in group M, the acme of pain was observed only at the 24th hour. In group N, the use of supplemental intravenous morphine analgesia during the first 24 postoperative hours was observed in 16 patients (533%), whereas no additional analgesia was considered necessary in the M. The difference was significant ($p < 0.001$). The average intravenous morphine consumption in the N group was 2.6 ± 1 mg with extremes of 2 to 4 mg.

The average interval of the first request for additional analgesia was 3 hours with extremes of 1 to 8 hours. In group N, 56.7% of patients had nausea and vomiting compared to 16.7% in group M, the difference was significant ($p = 0.0001$). We recorded 23.3% of the pruritic cases in the N group versus 33.3% in the M group, the difference was not significant ($P = 0.39$). Intrathecal neostigmine at a dose of 25 µg provides less postoperative analgesia than intrathecal morphine 100 µg. Intrathecal neostigmine remains limited because of the high incidence of nausea and vomiting.

Keywords: Intrathecal, Analgesia, Postoperation , Morphine, Neostigmine

Introduction

La rachianesthésie reste un protocole anesthésique de choix pour la chirurgie d'une fracture de fémur. Elle a l'avantage d'éviter l'intubation et donc le risque d'inhalation et de poussée hypertensive. Dans le cas d'une

rachianesthésie, plusieurs modalités d'analgésie postopératoire existent depuis l'introduction de la morphine en intrathécale dans les années 80 [5 16]. Les morphiniques par voie péri médullaire agissaient en synergie avec les anesthésiques locaux en renforçant l'analgésie peropératoire et participant à celle postopératoire. Cependant ces morphiniques possèdent quelques effets indésirables comme le risque de dépression respiratoire, le prurit, les nausées et les vomissements [21 5].

De ce fait, d'autres molécules ont été testées comme adjuvants aux anesthésiques locaux dans le but d'obtenir une meilleure analgésie postopératoire. C'est le cas de la néostigmine, agent anticholinestérasique, classiquement utilisée par voie intraveineuse en fin d'intervention pour accélérer la décurarisation. En effet l'intérêt pour cette molécule est apparu en raison de la mise en évidence de son effet analgésique lorsqu'elle est administrée par voie intrathécale [5]. Cette action est sous la dépendance d'une interaction avec les voies descendantes antinociceptives qui exercent un effet modulateur puissant sur les messages nociceptifs afférents périphériques [5]. Le neuromédiateur principal de ces inhibiteurs endogènes est la noradrénaline. Une partie de l'action inhibitrice de la noradrénaline est transmise par l'acétylcholine qui est rapidement inactivée par une cholinestérase endogène. La néostigmine inhibe cette enzyme (cholinestérase) et amplifie donc l'action de l'acétylcholine libérée en prévenant sa dégradation au niveau de la synapse spinale [5,4]. La néostigmine a l'avantage de procurer une analgésie dose – dépendante chez les volontaires sains, les patients présentant des douleurs aiguës postopératoires ou chroniques sans pour autant exposer les patients au risque d'une dépression respiratoire [4].

Cependant, la supériorité de la néostigmine par rapport à la morphine, administrée par voie intrathécale, n'a pas été prouvée, tant sur la qualité d'analgésie, que sur la réduction des effets indésirables. Nous proposons dans cette étude de comparer l'efficacité de l'analgésie postopératoire que procurent 100 µg de morphine en intrathécale à celle produite par 25 µg de néostigmine chez des patients opérés pour fracture du fémur sous rachianesthésie.

Objectif général

Montrer que la prise en charge de la douleur postopératoire peut se faire avec de la morphine et d'autres adjuvants sans risque et à faible coût.

Objectifs spécifiques

Prouver l'efficacité de la morphine en analgésie postopératoire
Présenter de nouvelles molécules notamment la néostigmine
Comparer l'analgésie postopératoire procurée par les deux molécules : morphine , néostigmine.

Cadre du travail

L'étude s'était déroulée à l'hôpital national de Zinder. Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et analytique randomisée en double aveugle en deux groupes portant sur soixante patients programmés pour une chirurgie du fémur, allant du 1^{er} septembre au 30 novembre 2019.

Patients et méthode

Soixante patients de sexe masculin ont été randomisés en double aveugle en deux groupes :

Groupe M : ont reçu un mélange de 15 mg de bupivacaine 0,5% isobare + 25 µg de fentanyl + 100 µg de morphine.

Groupe N : ont reçu un mélange de 15 mg de bupivacaine 0,5% isobare + 25 µg de fentanyl + 25 µg de néostigmine.

Après un remplissage systématique par 500 ml de cristalloïde (ringer lactate ou salé 0,9%) à travers un cathéter veineux court 18G, la rachianesthésie a été réalisée en position assise par le médecin anesthésiste réanimateur ou un technicien d'anesthésie.

La ponction lombaire a été faite à l'aide d'une aiguille 25 G pointe crayon munie de son introducteur. Nous avons vérifié la bonne position de l'aiguille par la présence de reflux du LCR. L'injection intrathécale de l'un ou l'autre des mélanges selon le groupe a été réalisée lentement et immédiatement après réalisation de la rachianesthésie, le patient était mis en décubitus dorsal et une perfusion de cristalloïde était systématiquement poursuivie pendant l'intervention.

Le débit de la perfusion était modifié en fonction de l'état hémodynamique. L'oxygène nasal a été administré systématiquement à un débit de 3 l / mn jusqu'à la fin de l'intervention.

La dépression respiratoire a été définie par une SPO2 inférieure à 95% et / ou une fréquence respiratoire inférieure à 10 cycles par minute. Tous les patients ont bénéficié d'un monitoring électrocardioscopique tout au long de l'intervention. Un monitoring automatique de la pression artérielle et de la saturation pulsatile en oxygène a été également instauré.

La douleur postopératoire a été évaluée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA).

Nous avons utilisé une réglette graduée de 0 à 100 mm. Le score EVA a été évalué au repos.

Un score EVA supérieur à 30 mm a été considéré comme une douleur nécessitant un complément d'analgésie. L'analgésie a été alors assurée par des bolus de 2mg de morphine par voie intraveineuse toutes les dix minutes jusqu'à obtention d'un score EVA inférieure ou égale à 30 mm. Ensuite le relais a été assuré par l'administration de la morphine par voie sous cutané à la dose de 5 mg toutes les huit (8) heures.

Les variables démographiques étudiées étaient l'âge, le poids, la taille, les antécédents médicaux, la classe ASA, le délai ponction – incision, la durée totale de l'intervention.

Le score EVA a été relevé à la sortie du bloc opératoire, puis une heure postopératoire et enfin toutes les quatre (4) heures pendant les premières 24 heures. L'heure de la première demande d'analgésie complémentaire a été noté et la quantité totale de morphine consommée par voie intraveineuse.

Les variables hémodynamiques peropératoires: la fréquence cardiaque (FC), les pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM) ainsi que la saturation en oxygène (SPO2) ont été relevés avant l'induction anesthésique, puis toutes les deux minutes pendant les trente (30) premières minutes, puis toutes les cinq (5) minutes pendant le reste de l'intervention. L'hypotension peropératoire était définie par la chute de la PAS inférieure à 100 mmHg et / ou une chute de la PAS de plus de 30% de sa valeur initiale. Des bolus d'éphédrine de 3 à 6 mg ont été alors administrés par voie intraveineuse jusqu'à obtention d'une PAS supérieure ou égale à 100 mmHg ou d'une PAS diminuée de moins de 30% par rapport à la valeur de base. La quantité totale de liquide reçu et celle d'éphédrine ont été notées.

La qualité du bloc: le bloc sensitif a été testé par l'épreuve au froid, toutes les minutes jusqu'à stabilisation, c'est-à-dire l'obtention d'un même niveau sensitif pendant quatre minutes successives. Nous avons utilisés pour le test, une compresse imbibée d'éther. Un bloc sensitif atteignant T4 a été considéré comme suffisant pour le déroulement de l'intervention.

L'intensité du bloc moteur a été évaluée par le score de Bromage modifié juste avant l'incision chirurgicale.

La survenue de nausée, vomissements, prurit, dépression respiratoire, rétention d'urine ainsi que les céphalées ont été relevés.

L'analyse des données a été effectuée à l'aide d'un Logiciel SPSS 10.0.

Le test de Ki-2 a été utilisé pour la comparaison des variables qualitatives. Le test t student a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives. Le seuil de signification est fixé à 5 %.

Résultats

Au cours de la période d'étude, un total de 401 patients ont été opérés dont 63,34 % sous anesthésie générale et 36,50 % sous rachianesthésie. Soixante patients ont été retenus pour l'étude. Dans le groupe N, l'âge moyen a était de 30 ± 6 ans, contre 32 ± 4 ans dans le groupe M. La différence n'était pas significative ($p= 0,087$). Les âges extrêmes étaient 20 à 45 ans.

| Tranche d'âge | 20 - 25 | 26 - 30 | 31 - 35 | 36 - 40 | 41 - 45 | Total |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Groupe N n= | 9 | 8 | 7 | 5 | 1 | 30 |
| Groupe M n= | 2 | 8 | 14 | 4 | 2 | 30 |

La répartition des malades selon la classe ASA était comparable dans les deux groupes. Dans le groupe N, 90% des patients appartenait à la classe ASA I contre 77% dans le groupe M. La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,16$).

| Groupe | ASA I | ASA II | P |
|--------|-------|--------|------|
| N | 90% | 10% | 0,16 |
| M | 76,7% | 23,3% | |

L'hypertension artérielle représentait le principal antécédent de nos patients. Elle était représentée dans 133% des cas dans le groupe N contre 20% des cas dans le groupe M.

La différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,12$). Les autres antécédents, plus rares par le diabète.

| Groupe | Antécédent RAS | Antécédent HTA | Autres antécédents | P |
|--------|----------------|----------------|--------------------|------|
| N | 76,7% | 13,7% | 10% | 0,12 |
| M | 73,3% | 20% | 6,7% | |

Dans le groupe N, la ponction a été réalisée au niveau de l'espace L3-L4 chez tous les patients. Dans le groupe M, la ponction a été réalisée au niveau de l'espace L3 -L4 chez 86,7% des cas, et au niveau de l'espace L4 -L5 chez 13,3% des cas. La différence n'était pas significative statistiquement ($p = 0,056$).

Le délai entre l'induction et l'incision a été de 7 ± 3 minutes dans le groupe N contre 9 ± 4 minutes dans le groupe M, la différence n'était pas statistiquement ($p = 0,15$). Les extrêmes de ce délai variaient de 3 à 20 minutes.

| Groupe | 3 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 17 | 20 | Total |
|----------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|-------|
| Groupe N | 2 | 9 | 1 | 3 | 6 | 1 | 5 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 30 |
| Groupe M | 1 | 5 | 3 | 2 | 4 | 4 | 6 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 30 |

La durée moyenne de l'intervention a été de 90 ± 8 minutes dans le groupe N ; la même durée a été retrouvée dans le groupe M. La différence était non significative ($p = 0,87$).

A la sortie du bloc opératoire, le score EVA était nul chez tous les patients. A la première heure postopératoire le score EVA était à $0,8 \pm 3$ mm dans le groupe N contre $0,6 \pm 3$ mm dans le groupe M, la différence était non statistiquement significative ($p = 0,852$).

Dès la quatrième heure postopératoire, le score EVA moyen était de $15,6 \pm 20$ mm dans le groupe N contre $3,3 \pm 8$ mm dans celui M. La différence n'était pas significative ($p = 0,003$).

Mais la douleur avait atteint son paroxysme dès la huitième heure postopératoire dans le groupe N avec un score EVA moyen à $33,6 \pm 33$ mm versus 4 ± 9 mm dans celui M.

La différence était statistiquement significative ($p < 0,001$). Par contre dans le groupe M, l'acmé de la douleur n'a été observée qu'à la 24^{ème} heure postopératoire où le score EVA était égal à $21,6 \pm 13$ mm versus $15,5 \pm 13$ mm dans le groupe N ($p = 0,082$). A la 16^{ème} heure postopératoire le score EVA était à $17,33 \pm 26$ mm dans le groupe N versus $15,6 \pm 15$ mm dans celui M ($p = 0,764$). A la 20^{ème} heure postopératoire le score EVA était de 19 ± 24 mm dans le groupe N contre 20 ± 14 mm dans celui M, la différence était non significative ($p = 0,727$).

Dans le groupe N, le recours à un complément d'analgésie par la morphine intraveineuse pendant les premières 24 heures postopératoires était observé chez 16 patients soit 53,3 % des cas, alors que dans le groupe M aucun complément d'analgésie n'a été jugée nécessaire. La différence était largement significative ($P < 0,0001$). Par ailleurs dans le groupe N, la consommation moyenne de morphine intraveineuse était de $2,6 \pm 1$ mg avec des extrêmes allant de 2 à 4 mg. Le délai moyen de la première demande d'analgésie supplémentaire était de 3 heures avec des extrêmes allant de 1 à 8 heures. La PAS moyenne était de $128,7 \pm 11$ mmHg avant l'induction dans le groupe N versus $130,9 \pm 15$ mmHg dans le groupe M ($P = 0,526$). En fin d'intervention, la PAS moyenne était de $122,4 \pm 16$ mmHg dans le groupe N contre $124,7 \pm 16$ mmHg dans celui M. La différence était statistiquement non significative ($P = 0,599$).

Avant l'induction anesthésique la PAD était de 76 ± 86 mmHg dans le groupe N versus 74 ± 16 mmHg dans le M ($P = 0,357$). A la fin de l'intervention la PAD moyenne était de 58 ± 46 mmHg dans le groupe N contre 60 ± 5 mmHg dans le groupe M. La différence était non significative ($P = 0,487$).

Dans le groupe N, l'hypotension peropératoire a été enregistrée chez 26,7% des cas versus 43,3% dans le groupe M. La différence n'était pas significative ($P = 0,17$).

Dans le groupe N, la SPO2 avant l'induction était de $98 \pm 5\%$ contre $98 \pm 2\%$ dans le groupe M ($P = 0,270$). Elle était de $99 \pm 06\%$ à la fin de l'intervention dans le groupe N contre $99 \pm 20\%$ dans le groupe M. La différence était non significative ($P = 0,059$).

La quantité moyenne de cristalloïde reçu durant l'intervention, en tenant compte du pré remplissage était de 2233 ± 285 ml dans le groupe N versus 2266 ± 285 ml dans le M ($P = 0,65$). La consommation moyenne d'éphédrine dans le groupe N était de 26 ± 21 mg versus 14 ± 10 mg dans celui M ($P = 0,16$).

Le niveau sensitif, dans le groupe N, les sensitifs T4 et T6 étaient atteints respectivement dans 53,3% et 46,7% versus 33,3% et 66,7% dans le groupe M. La différence était non significative ($P = 0,19$). Le bloc moteur

évalué juste avant l'incision chirurgicale était intense chez tous les patients dans les deux groupes avec un score de Bromage égal à 3.

Dans le groupe N, 56,7% des patients ont présentés des nausées et vomissements contre 16,7% dans le groupe M. La différence était significative ($P = 0,0001$).

Nous avons notés 23,3% des cas de prurit dans le groupe N versus 33,3% dans celui M, la différence n'était pas significative ($P = 0,39$).

Aucun cas de céphalée ni de rétention d'urine postopératoire n'ont été notés dans les deux groupes.

Discussion

La douleur postopératoire constituait une préoccupation pour l'anesthésiste réanimateur. L'intensité de la douleur au décours d'une fracture de fémur était comparable à celle d'une hystérectomie. Elle se situait juste après la douleur postopératoire en chirurgie cardiovasculaire et thoracique. Ce profil douloureux justifiait pleinement l'emploi des morphiniques ou autres adjuvants afin de couvrir la période critique [39].

La découverte à la fin des années 70 de récepteurs morphiniques dans la corne postérieure de la moelle épinière a été la base d'une approche sélective des voies de la douleur. La morphine était le plus utilisé de tous les analgésiques centraux et était le principal composé naturel extrait de l'opium. Ses propriétés pharmacologiques étaient connues des civilisations anciennes (sumériennes, puis grecques et romaines) [16]. Le renouveau de l'emploi de la morphine intrathécale depuis le début des années 1990 tenait à deux facteurs :

Un facteur technique essentiel, qui était la disposition en routines des aiguilles pointe crayon de calibre inférieure ou égale à 25 gauge, réduisant le taux de céphalées par brèche de la dure - mère. Un facteur était le désir grandissant de procurer une analgésie postopératoire de qualité. Ainsi, la morphine s'était imposée dans la rachianesthésie dans plusieurs domaines tels que la chirurgie ambulatoire, en ortho traumatologie et en obstétrique. Cohen et al [11] ont montré que l'injection intrathécale de la morphine en cas de césarienne procurait une analgésie de longue durée et bien supérieure en qualité à celle produite par l'administration systémique de cette morphine en mode PCA ou intramusculaire [16].

Chadwick et al [7] ont pu montrer que la morphine intrathécale donnait un effet analgésique d'emblée maximal « effet plafond ». La durée de l'analgésie était dépendante de la dose [16].

C'est ainsi qu'avec 100 µg, la durée moyenne d'analgésie puissante était de 15 heures [16].

Dans notre étude, la durée d'une analgésie postopératoire efficace procurée par 100 µg de morphine était au moins 24 heures. Cependant, une

dose de 200 µg pouvait être utilisée sans risque de dépression respiratoire [1]. A l'inverse, d'autres études avaient montré qu'une dose inférieure à 100 µg (50 à 80 µg) était aussi efficace [30]. En fait, ce qui tendait à proposer la posologie la plus faible possible était la relation directe qui existait entre la dose et la survenue des effets indésirables [36].

La néostigmine était depuis longtemps utilisé pour la décurarisation en fin de l'intervention. La première étude qui avait montré l'effet analgésique des substances cholinomimétiques injectées en intrathécale était celle réalisée par Yaksh et al [4] en 1985.

Ces auteurs, ont étudié l'effet de l'administration intrathécale du carbuchol chez le rat et le chat et avaient montré un allongement du temps de latence qui sépare l'application du stimulus nociceptif thermique et le retrait de la patte de l'animal.

L'effet analgésique de la néostigmine en intrathécale était montré quelques années plus tard chez le rat en 1989 par Gordh et al [20] et chez le mouton en 1993 par Detweiler et al [14].

Hood et al [22,18] ont mené la première étude chez les volontaires sains. Cette étude avait permis d'apprécier l'effet analgésique ainsi que les effets indésirables de la néostigmine. Ils ont démontré que la néostigmine avait un effet analgésique dose- dépendant. Dans cette étude, des doses aussi importantes que 750 µg de néostigmine ont été administrées ; le délai d'action était de 30 à 60 minutes et sa durée de 4 à 6 heures.

Dans une autre étude clinique réalisée chez des patientes bénéficiant d'une vaginoplastie antérieure et postérieure, les auteurs ont injectés des doses de 50 – 100 et 200µg de néostigmine en intrathécale ; l'analgésie obtenue était dose dépendante et tout à fait enthousiasmante [25]. Lauretti et al [25], ont montré l'intérêt de trois doses de néostigmine en intrathécale dans la chirurgie orthopédique : 25, 50, 100 µg associée à la bupivacaine hyperbare. Ils avaient montré que la néostigmine provoquerait une baisse de la consommation en morphine postopératoire et des scores EVA [4].

Parmi les premières études menées en obstétrique, celle réalisée par PAM et al [4] a été arrêtée après inclusion de 15 patientes uniquement dans le groupe néostigmine et ce du fait de l'importance des effets indésirables. Les auteurs ont utilisés 100 µg de néostigmine associés à 12 mg de tétracaine en intrathécale chez des patientes devant bénéficier de césarienne réglées. Par la suite des études se sont intéressées à la recherche de la plus faible dose qui soit efficace tout en entraînant le moins d'effets indésirables. Ikrukowski et al [24], dans une étude pilote de petite taille (n=6 par groupe) ont évalué les effets de doses croissantes de néostigmine 10, 30 et 100 µg, par rapport à un placebo, associées à un anesthésique local au cours de la rachianesthésie pour césarienne. L'analgésie procurée par la néostigmine était nettement supérieure à celle du placebo. Cependant, cette analgésie n'était pas

corrélée avec la dose (10 et 30 µg). En plus, la dose de 10 µg de néostigmine n'a pas été associée à une réduction significative des besoins de morphine postopératoire

Par ailleurs, Eisenach et al [4] ont montré que la néostigmine était deux fois plus puissante chez les sujets de sexe féminin aux différentes doses utilisées. Ils ont émis l'hypothèse de mécanismes physiopathologiques différents dans les deux sexes.

Plusieurs études comparant l'efficacité analgésique de la néostigmine et de la morphine lors de la rachianesthésie pour césarienne ont été réalisées.

Ainsi dans une étude portant sur les vaginoplasties antérieure et postérieure réalisés sous anesthésie générale, les auteurs ont comparés des doses de 50, 100 et 200 µg de néostigmine à des doses similaires de morphine, administrées par voie intrathécale. L'analgésie obtenue avec la néostigmine était dose dépendante et comparable à celle obtenue avec la morphine en intensité et en durée [25].

Cependant, en comparant des doses de 100 µg de néostigmine et de morphine administrées par voie intrathécale, Klamt et al [23] ont montré que la durée de l'analgésie était plus courte avec la néostigmine qu'avec la morphine.

Dans notre étude, la douleur postopératoire, était manifeste dans le groupe N, dès la huitième heure postopératoire avec un score EVA moyen égal à 36 ± 33 mm. Nous avons fait recours à la morphine dans 53,3% des cas dans le groupe N, par contre, aucun recours d'analgésie complémentaire dans les 24 heures postopératoires n'a été fait dans le groupe M.

Ainsi, il paraît selon notre étude que la durée d'analgésie procurée par la morphine intrathécale à la dose de 100 µg était nettement supérieure à celle procurée par 25 µg de néostigmine.

Nos résultats rejoignent ceux de Klamt et al [23]. Dans leur étude portant sur 19 patientes proposées pour césariennes et réparties en trois groupes : un groupe recevant 25 µg de néostigmine, un groupe recevant 25 µg de néostigmine plus 50 µg de morphine et un troisième groupe recevant 100 µg de morphine, l'analgésie procurée par la néostigmine était dose – dépendante, mais demeure faible par rapport à celle procurée par la morphine.

De toutes ces séries d'études, il ressort que par voie intrathécale, la néostigmine pourrait exercer un effet analgésique même à faible dose telle que 25 µg. Mais cette analgésie demeure d'intensité moindre et de durée plus courte que celles procurées par la morphine aux doses usuelles. Néostigmine versus morphine par voie épidurale :

La néostigmine a été également testée par voie épidurale. En effet, Kaya et al [31], dans une étude portant sur 80 patientes randomisées en quatre groupes pour recevoir par voie péridurale soit 75, soit 150, soit 300 µg de néostigmine, soit enfin un placebo, ont rapporté une durée d'analgésie

respectives de $126 \pm 6,6$ minutes, $135 \pm 8,3$ et $107 \pm 4,3$ minutes. L'analgésie très modeste ainsi procurée par la néostigmine par voie péridurale n'était pas dose – dépendante.

Dans le but d'optimiser la qualité d'analgésie postopératoire, d'autres adjuvants ont été testés par voie intrathécale au cours de la rachianesthésie pour césarienne.

Ainsi, la clonidine par voie intrathécale a fait l'objet de nombreuses études. Elle potentialise les effets des opioïdes. Benhamou et al [5], dans une étude randomisée en double aveugle utilisant $30 \mu\text{g}$ de clonidine associé à $5 \mu\text{g}$ de sufentanil au cours de la rachianesthésie pour césarienne, ont trouvé une augmentation de la durée d'analgésie. Cependant, l'adjonction de la clonidine était associée à une incidence élevée d'hypotension.

Par ailleurs, dans une étude comparant $50 \mu\text{g}$ de clonidine à $10 \mu\text{g}$ de néostigmine administrée par voie intrathécale, chez des patientes césarisées sous rachianesthésie, D'Angelo et al [33] ont rapporté une durée moyenne d'analgésie équivalente : 205 ± 62 minutes dans le groupe néostigmine contre 215 ± 60 minutes dans le groupe clonidine ($P = 0,01$). D'autres adjuvants ont été également testés. C'est le cas du midazolam, qui a fait l'objet d'une étude. Les auteurs ont pu montrer que l'injection intrathécale de 1mg de midazolam associé à la bupivacaine au cours d'une césarienne sous rachianesthésie réduisait les besoins postopératoires en morphiniques de façon significative [5]. La dose adéquate et l'absence d'effet neurotoxique sont encore sujettes à des controverses. L'adrénaline a été utilisée par voie intrathécale à la dose de $25 \mu\text{g}$ à $200 \mu\text{g}$ combinée avec 5 à $10 \mu\text{g}$ de sufentanil au cours de la rachianalgésie pour le travail obstétrical [3]. Il ressortait une controverse quant à la durée d'analgésie.

En effet, la dose de $200 \mu\text{g}$ avait peu ou pas d'effet sur la durée d'analgésie. Cependant, dans une autre étude, Gautier et al [18] ont démontré une prolongation de la durée d'analgésie, de 104 à 142 minutes en moyenne, avec une dose de $25 \mu\text{g}$.

Nous ne disposons pas d'études concernant l'utilisation de l'adrénaline par voie intrathécale lors de la rachianesthésie pour césarienne. Quant à la kétamine, son administration seule par voie intrathécale pourrait produire une baisse des besoins en morphiniques. Les études récentes suggéraient sa combinaison avec d'autres agents analgésiques [5].

Récemment, le sulfate de magnésium par voie intrathécale a fait l'objet de quelques études [5, 28]. Il paraît être un agent prometteur, mais une information plus détaillée sur la dose adéquate et l'absence d'effet neurotoxique s'avère nécessaire.

Dans notre étude, l'incidence des nausées – vomissements était plus élevée dans le groupe N que dans le groupe M.

En effet, ces nausées et vomissements sont en rapport avec l'action centrale de la néostigmine, secondaire à sa progression rostrale [5,4].

Kaya et al [31] ont rapporté des incidences de nausées – vomissements, à 30 et 50% pour des doses de 75, 150 et 300 µg de néostigmine intrathécale.

Benhamou et al [5] ont rapporté 38% de cas de nausées vomissements pour des doses de 30 et 100 µg de néostigmine contre seulement 3% dans le groupe placebo.

Krukowski et al [24], dans une étude comparant des doses croissantes de néostigmine intrathécale (10 ,30 et 100 µg) versus placebo, ont trouvé que l'incidence des nausées – vomissements était proportionnelle à la dose.

Dans une étude plus large randomisée et en double aveugle [5], une dose de 10 µg de néostigmine intrathécale était associé à une augmentation importante de l'incidence des nausées ayant nécessité un traitement en salle de soins post interventionnels : 38% versus 3% seulement dans le groupe contrôle.

De même, l'étude de PAM et al [32] menée en anesthésie obstétricale, a été arrêtée après inclusion de 15 patientes uniquement dans le groupe néostigmine (100 µg), et ce du fait de l'importance des effets indésirables. En effet 86% des patientes avaient présentées des nausées, vomissements et vertige.

Balma et al [4] ont rapporté 86% des cas de nausées vomissements avec une dose de 100 µg de néostigmine administrée par voie intrathécale au cours de la césarienne. Le taux le plus faible retrouvé dans notre étude pourrait s'expliquer par la faible dose de néostigmine utilisée (25 µg). En fait, la néostigmine n'était pas la seule à provoquer des nausées – vomissements.

Uchiyama et al [36] ont montré qu'une dose de morphine intrathécale dépassant 100 µg, produisait après une césarienne un taux de nausées vomissements moindre que celui observé avec 100 µg ; de plus la sévérité des nausées était réduite.

Dans notre étude, l'incidence des nausées – vomissements a été de 13% dans le groupe M.

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de différence entre les deux groupes quant à l'incidence du prurit. En effet, le prurit a été noté chez 23,3% des patients du groupe N versus 33,3% dans le groupe M. Dans l'étude de Chung et al [10] portant sur 80 patientes ayant bénéficié d'une césarienne sous rachianesthésie , l'incidence de prurit a été de 30% dans le groupe ayant reçu de la néostigmine contre 65% dans le groupe ayant reçu de la morphine (P < 0,03).

D'Angelo et al [33] ont retrouvé un prurit chez 87% des patientes ayant reçu 10 µg de néostigmine en intrathécale. Ce taux a été de quatre fois plus

élevé que celui retrouvé dans notre étude, pour une dose de néostigmine deux fois plus faible.

Pour Balma et al [4], la néostigmine à des doses plus faibles permettrait d'abolir ou de moins réduire l'hypotension peropératoire engendrée par les anesthésiques locaux. Ceci grâce à la stimulation du système sympathique. Cependant, cet effet n'a pas été retrouvé dans d'autres études. Chung et al [10] ont comparé l'efficacité de l'analgésie procurée par 25 µg de néostigmine et 100 µg de morphine chez 80 patientes proposées pour césarienne sous rachianesthésie. Les patientes étaient réparties en quatre groupes (placebo versus 25 µg néostigmine versus 100 µg de morphine versus 25 µg de néostigmine + 50 µg de morphine). Sur le plan hémodynamique, aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été retrouvée. La variation de la PAS a été de $-21,2 \pm 1,7\%$ versus $-23,5 \pm 1,9\%$. L'incidence d'hypotension était de 60% dans le groupe placebo versus 78,9% dans les autres groupes. De même la quantité d'éphédrine utilisée n'avait pas varié entre les groupes ($8,5 \pm 1,8$ mg versus $11,1 \pm 1,9$ mg). Dans leur étude portant sur 30 patientes randomisées en deux groupes (10 µg de néostigmine versus placebo) et devant subir une analgésie intrathécale au cours du travail obstétrical, D'Angelo et al [33] ont trouvé une incidence d'hypotension similaire entre les deux groupes. De plus, la quantité d'éphédrine utilisée était comparable entre les deux groupes (19 ± 13 mg dans le groupe placebo entre 18 ± 17 mg dans le groupe néostigmine).

Klamt et al [23] dans une étude portant sur 25 patientes ont comparé l'analgésie et les effets secondaires que peut provoquer la néostigmine et la morphine par voie intrathécale. Ils ont trouvé une similarité hémodynamique entre les deux groupes.

Kaya et al [31] ont mené une étude portant sur 80 patientes devant subir une césarienne sous anesthésie péridurale. Les patientes étaient randomisées en quatre groupes de 20 (placebo versus 75 µg de néostigmine, versus 150 µg de néostigmine versus 300 µg de néostigmine). L'incidence d'hypotension artérielle était similaire dans les quatre groupes. De même la quantité d'éphédrine pour traiter cette hypotension était équivalente dans les différents groupes. Dans notre étude, nous avons également trouvé cette similarité hémodynamique entre les groupes M et N. En effet, nous avons trouvé 26,7% de cas d'hypotension dans le groupe N versus 43, 3% dans le groupe M et ceci malgré le pré – remplissage et l'administration de l'éphédrine.

Nous n'avons noté aucun cas de dépression respiratoire dans les deux groupes.

Dans la littérature la dépression respiratoire était dose dépendante. De fortes doses (0,5 à 2 mg) de morphine par voie intrathécale se sont avérées à haut risque de dépression respiratoire [16]. Cependant, avec des doses faibles

de morphine (100 à 150 µg ou même de 200 µg) ou de néostigmine (10 à 100 µg), la dépression respiratoire serait inexistante chez des patientes classées ASA I [5]. En effet, avec ces doses, aucun accident respiratoire retardé n'a été décrit chez les patientes jeunes et en bonne santé, ce qui avait permis une simple surveillance en postopératoire. Qualité du bloc :

L'effet de la morphine intrathécale ne se limitait pas à l'analgésie postopératoire. En effet, Abouleish et al [1] ont montré que contrairement à l'idée traditionnelle acceptant une longue latence d'action, 200 µg de morphine en intrathécale potentialisaient l'analgésie peropératoire induite par la bupivacaine et limitait significativement la douleur viscérale lors de l'exploration de la cavité abdominale au cours de la césarienne. Selon Cohen et al [11], cette analgésie peropératoire risque de diminuer nettement si on réduit la dose de morphine de 100 µg. Dans notre étude, nous n'avons pas pu démontrer la supériorité de la morphine à la dose de 100 µg par rapport à la néostigmine quant à la qualité du bloc sensitif peropératoire.

Conclusion

La gestion de la douleur postopératoire faisant appel à de nombreux adjuvants notamment les morphiniques, a vu apparaître d'autres molécules.

C'est ainsi que récemment la néostigmine a vu sa prescription s'élargir en intrathécale dans le cadre de l'analgésie postopératoire. En effet, la néostigmine procure une analgésie satisfaisante, sa durée est d'environ huit heures. Cette durée est moindre que celle de la morphine qui couvre parfaitement les premières 24 heures.

A la dose de 100 µg, la morphine intrathécale ne provoquait pas de dépression respiratoire, de même pour la néostigmine à la dose de 25 µg. Enfin l'utilisation de la néostigmine par voie intrathécale reste limitée du fait de la forte incidence des nausées vomissements.

References:

1. Abouleish .E, Rawal.N, Rashod .M.N The addition of 02 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for caesarean delivery, a prospective study of 856 cases. Reg Anesth 1991 ; 16 : 137 -40.
2. Anesthésie locorégionale Recueil des communications scientifiques congrès MAPAR 98, p 129-185.
3. Ankorne .C, Kumassi Ghana Spinal anesthesia. Update innanesthesia 1993 ; 3 : 1 - 12.
4. Balma.A, Abderrahim .N, Lamine.K. Recueil des conférences STAAR, 1999 ; p 139 – 145.
5. Benhamou .D. Adjuvants de l'anesthésie locorégionale en obstétrique. Conférence d'actualisation 1999, p 43 - 52. Edition Elsevier.

6. Benhamou .D. Place de la morphine intrathécale dans l'analgésie post opératoire. Recueil des communications scientifiques congrès MAPAAR, 2000 ; p 258 - 263.
7. Chadwick K.S, Ready .L.B. Intrathecal and epidural morphine sulfate for post caesarean analgesia :a clinical comparaison.Anesthesiology, 1988 ; 68 (6) : 925 - 9.
8. Chérif .K, Dhahri .S, Hichri .N, Lamine .K, Labbane .I ; Ferjani .M. Audit sur l'efficacité de la rachianalgésie postopératoire après une césarienne. Journal Maghrébin d'anesthésie – réanimation et de médecine d'urgence. Mai 2004, 11 ; p 124.
9. Christophe .D, Simone. A. Hôpital avienne, Bobigny. Développement et santé ; 2003 ; n° 134, Médecin du monde.
10. Chung .C.J, Kim .J.S, Parck .H.S, Chin.Y. The efficacy of intrathecal neostigmine; intrathecal morphine and their combination for post caesarean section analgesia. Anesth. Analg. 1998; 87: 341 - 6.
11. Cohen S.F, Desai .J.B, Ratner .E.F, Riley.E.T; Halpern.J. Ketorolac and spinal morphine for post caesarean analgesia. Intern J obstet Anesth 1996; 5: 14 -18.
12. Colins .C, Gurrung. A. Anaesthesia for caerean section. Update in anesthesia, 1998; 9: 1 -18.
13. De W.F. Casey Spinal anaesthesia a pratical guide. Update in anesthesia 2000; 12: 1-21
14. Det Weiller.D .J , Eisenach J.C, Tong .C , Jackson .A. A cholinergic interaction in alpha 2 adrenoceptor mediated antinociception in sheep. J pharm. Exp Therap 1993 ; 265 : 536 - 42.
15. Douglas J, Choi. D. La rachianesthésie en obstétrique : découverte et redécouverte. Canadian journal anesthesia 2000, 47- 9 : 833 - 836.
16. Duraldestin .P, Benhamouda .S. Nouveautés à propos de la morphine. Presented in world congress of anesthesia 2004.
17. Fabienne Roelants, M. Rizzo, Patrica The effect of epidural neostigmine combined with ropivacaine and sufentanil en neuroxial analgesia during labor. A nesthesia – analgesia 2003; 96: 1161- 6.
18. Gautier .P.E, Debry .F, Fanard .L; Vanssteenberge.A, Hody .J.L. Ambulatory combined spinal – epidural analgesia for labor influence of epinephrine on bupavacaine – sufentanil combination. Reg Anesth 1997 ; 22 : 143 -9.
19. 19 – Gentile .M, Bonnet .F. Rachianesthésie et chirurgie ambulatoire. Journées d'enseignements post universitaire (JEPU), 2003: p 387 - 395.
20. Gordh .T.J.R, Jansson .I, Hartvig.P , Gilberg.P.G , Post.C. Interaction between noradrenergic and cholinergic mechanisms involed in spinal nociceptive processing. Acta anesthesiol Scand 1989 ; 33 : 39 -47.

21. Hamza .J. Souffrance fœtale aigue : point de vu de l'anesthésiste. Cah anesthesiol 1996; 44: 309 - 26.
22. Hood.D.D , Eisenach.J.C, Tuttle .R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine in humans. Anaesthesiology 1995; 82: 331 - 43.
23. Klamt .J.G, Slullited.A, Garcia. I.V, Prado. W.A. Postoperative analgesic effect of intrathecal neostigmine and its influence on spinal anaesthesia. Anaesthesia 1997; 52: 547 - 51.
24. Krukowski .J.A, Hood .D.D, Eisenach .J.C, Mallaak.A, Parker.R.L. Intrathecal neostigmine for post caesarean section analgesia: dose reponse . Anesth Analg 1997; 84: 1269 - 75.
25. Lauretti G.R, Reis .M.P, Prado.W.A, Klamt.J.G. Dose – reponse study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine , their combination or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. Anesth Analg 1996 ; 82 : 1182- 7.
26. Leon .V.Epidural anesthesia. Update in anaesthesia, 2001 ; 13 : 1 - 14.
27. Malinovsky .J.M, Pinaud .M. Neurotoxication médullaire des agents utilisés en anesthésie : implication pratiques. Conférence d'actualisation, 1997, p 211 - 9 Edition Elsevier.
28. Martin .C. La rachianesthésie en obstétrique recueil des conférences, congrès de la société d'anesthésie réanimation d'Afrique francophone, Dakar 2002.
29. Mercier .F.J, et S.Roger Christophe Rachianesthésie pour césarienne, remplissage, vasopresseur et hypotension. Presented in world congress of anesthesia 2004.
30. Milner .A.R, Bogod .D.G, Harwood.R.J. Intrathecal administration of morphine for elective caesarean section. A comparaison between 0,1mg and 0, 2 mg. Anesthesia 1996; 51: 871 - 3.
31. Nur Kaya .F, Sukran Sahin, M.D .Owen, James.E, Eigenach. Epidural neostigmine produce analgesia but also sedation in women after caesarean delivery. Anesthesiology 2004; 100: 381- 5.
32. PAM.P.M, Mok.M.S. Efficacy of intrathecal neostigmine for the relief of post caesarean pain. Anaesthesiology 1995, 83 : A- 786.
33. Robert D'Angelo, Lauvas, Dear, Meister, and Kenneth E, Nelson wake. Neostigmine combined with bupicaine, clonidine and sufentanil for spinal labor analgesia. Anesthesia –analgesia 2001 ; 93 : 1560 – 4.
34. 34 – Roger.S, Mercier .F.J. Rachianesthésie au cours du travail. SFAR 2001, Edition Elsevier, p 65 -76.
35. Smaoui .I, Ayedi.M, Ben Ayed.S.nMorphine versus neostidmine versus placebo for post-operative analgesia in patients operated an for lumbar disk herniation. Journal Maghrébin d'anesthésie réanimation et de médecine d'urgence. Mai 2004, 1 : p 124.

36. Uchiyama.A , Ueyama.H, Nishimurat.M, Tashiro.C. Low dose intrathecal morphine and pain relief following caesarean section. Intern J Obstetr Anesth 1994, 3 : 87 -91.
37. Van Steenberge.A, Joos .S. Anesthésie péridurale, caudale et rachidienne in anesthésie réanimation chirurgicale. K Samii, Edition Flammarion, 2ème édition, 2004, p 528 - 533.
38. Vandam Randey ? Bk Mohindra. Comparative evaluation of different doses of intrathecal neostigmine as adjuvant to bupivacaine for postoperative analgesia. Aout 2016, vol 10, issue3, page 538-545.
39. Warwick .D, Ngan.Kee. Rachianesthésie, remplissage, vasopresseurs et hypotension : aspects fœtaux. Presented in world congress of anesthesia 2004.
40. Yassin. M. Hany et col. The efficacy of neostigmine as an adjuvant to bupivacaine for intrathecal block in reducing the incidence and severity of post dural ponction headache for parturient scheduled for elective caesarean section . U.S National library of medicine, aout 2018, M335, Egypt.
41. Yves Auroy, Dan benhamou, Laurent Bragues, Claude Ecoffey, Frédéric .M, Hervé Bouaziz, Kamran Samii. Major Complications of regional anesthesia in France. Anesthesiology, 2002 ; 97 : 1274 - 1280.
42. Yoganarasimha, Tr Raghavendra et col. A comparative study between intrathecal clonidine and neostigmine with intrathecal bupivacaine for lower abdominal surgeries. Clinical investigation, 2014, vol 58, issue 1 page 43 – 47.
43. Y. Olurantia Akinyemi et col. Does the addition of neostigmine to intrathecal bupivacaine, fentanyl provide significant haemodynamic stability in patient undergoing surgery under spinal anesthesia ? African journal of anesthesia and intensive care, vol 16, n°1, 2016.