LE NERAVAL* (METHITURAL SODIUM) (SCH. 3132)**

JACQUES HOUDE, M.D., F. HUDON, M.D., F.R.C.P.(C), F.F.A.R.C.S.,
ANDRÉ JACQUES, M.D., F.R.C.P.(C)***

L'ANESTHÉSIE, poursuivant sa marche sur la route du progrès et de l'évolution, vient d'ajouter à son arsenal hypnotique une nouvelle arme, qui semble devoir livrer une belle lutte pour la première place, aux autres thiobarbituriques jusqu'ici employés: c'est le Néralval.

Le Néralval sodium est un anesthésique intraveineux à action ultra-courte; il est employé en Italie sous le nom de Diogénal (1) et en Allemagne il se nomme Thiogénal. Il diffère des autres thiobarbituriques en ce qu'il possède un deuxième atôme soufré sur une chaîne latérale spéciale méthylthioéthyl ($\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—S—CH}_3$).

NERAVAL SODIUM

Le méthylthioéthyl ($\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—S—CH}_3$) est un radical que l'on retrouve dans la méthionine, acide aminé essentiel jouant un rôle dans les processus de détoxification (2). La méthionine de plus fut utilisée comme médication pré-anesthésique dans le but de réduire au minimum le catabolisme protéique durant l'anesthésie (3).

PENTOTHAL SODIUM

La présence du radical méthylthioéthyl ($\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—S—CH}_3$) dans le Néralval sodium explique donc son action ultra-courte par dégradation rapide et élimination par le foie et les reins respectivement. Ainsi, la méthionine serait un agent de sauvegarde de la fonction hépatique.

*Le Néralval a été gracieusement fourni par Schering Corporation, Bloomfield, New Jersey

**Travail présenté à la réunion du 5 mai 1956 de la Société Canadienne des Anesthésistes (Division de Québec) à l'Hôpital Laval de Québec.

***Département d'Anesthésie de l'Hôtel-Dieu de Québec.

Le Néralval est présenté sous forme de cristaux jaune pâle presque blanc dans un vial contenant 2 grammes. La solution est préparée de la façon suivante: 2 grms de Néralval sont dissous dans 80 cc. d'eau bidistillée, ceci nous donne une solution à 2½ pour cent. On peut employer la solution à 5 pour cent, mais celle à 2½ pour cent semble préférable, car elle provoque moins de toux à l'induction et elle ne donne pas de sensation de brûlure à l'injection.

Le département d'anesthésie de l'Hôtel-Dieu de Québec a utilisé le Néralval dans 112 cas chez des sujets dont l'âge variait de 2 ans à 82 ans, dans les mauvais comme dans les bons risques et pour des interventions de longue comme de courte durée. Voici donc, aussi succinctement que possible, les observations cliniques que nous avons faites lors de l'emploi du méthitural sodium.

L'administration intraveineuse de la solution à 2½ pour cent ne donne lieu à aucune réaction locale au point d'injection et le patient ne se plaint d'aucune douleur. De plus, le produit est compatible avec les curares habituellement employés, à savoir le flaxedil, le d-tubocurare, la succinylcholine. Le Néralval doit être donné lentement, car l'injection trop rapide déclenchera la toux ou du hoquet; il s'ensuit donc que l'induction au méthitural sodium est légèrement plus lente que l'induction avec les autres thiobarbiturates. De plus, le Néralval possède les 2/3 de la puissance du pertotal, la quantité nécessaire pour déclencher l'hypnose sera donc supérieure à celle du pentotal. Pour un adulte moyen, la dose requise pour l'induction se chiffre aux environs de 750 mgms.

Il ne s'est pas produit de laryngospasme ni de bronchospasme, et, ce qui plus est, il fut possible d'introduire une canule dans la bouche du sujet sans provoquer de réflexes et cela à un stage assez léger d'anesthésie. La dépression respiratoire est très minime et beaucoup moindre que celle observée avec l'emploi des autres thiobarbituriques. Boone et ses collaborateurs (2) reprochent au Néralval d'avoir une action parasympathicomimétique légèrement plus prononcée que les autres barbituriques, mais nous ne partageons en rien cette opinion et nous nous permettons même de prétendre le contraire. Par ailleurs, Irwin, Stagg, et quelques autres (4) affirment qu'une prémédication avec atropine diminue ou abolit la salivation et la toux et semble potentialiser la profondeur et la durée de l'anesthésie au méthitural sodium.

Sur la circulation, il y a chute de tension artérielle variant de 20 à 30 mm. intéressant surtout la systolique alors que la diastolique demeure pratiquement inchangée. Le pouls s'accélère concomitamment à la chute de tension artérielle, mais revient vite à son rythme initial, alors que la tension artérielle prend plus de temps à se relever. Il y a aussi vaso-dilatation généralisée semblable à celle observée lors de l'emploi des autres thiobarbituriques. Les téguments conservent une bonne coloration et le sujet ne donne pas l'apparence d'un intoxiqué. Enfin, cet érythème que l'on voit fréquemment sur la peau du visage, du cou ou du thorax après l'injection de barbituriques n'apparaît pas. Pour ce qui est de l'hémorragie per-opératoire, elle n'est certes pas plus prononcée qu'à l'ordinaire si elle n'est pas moindre.

En ce qui concerne le système nerveux central il y a absence de frissons, de mouvements convulsifs, de mydriase et d'agitation. Dans un cas de curarisation pour greffe de la cornée, le sujet a reçu une dose de Néralval inférieure à celle

requis pour déclencher l'hypnose et ce dernier est demeuré calme et répondait très bien aux questions qu'on lui posait.

Le Néral étant un barbiturique à action ultra-courte, il s'ensuit que pour la maintenance de l'anesthésie, il faudra en répéter l'administration une ou plusieurs fois selon la durée de l'intervention. Les doses d'entretien seront de l'ordre de 250 mgms, et il ne faudra pas trop craindre les doses répétées, car les effets cumulatifs du Néral sont moins prononcés qu'avec les thiobarbituriques (4). En outre, son radical méthylthioéthyl serait un agent de sauvegarde de la fonction hépatique. Le Néral, nous l'avons déjà mentionné, possède les 2/3 de la puissance du pentothal, par conséquent, pour arriver aux mêmes fins, la dose totale devra être supérieure à celle du pentothal. La dose minima utilisée fut de 250 mgm. et la dose maxima de 1700 mgm. Boone et ses collègues ont utilisé jusqu'à 4½ grammes (2). Comme agents secondaires, les produits courants furent employés, tels les curares, le démerol, le protoxyde d'azote et le cyclopropane. Pour les interventions de longue durée, il serait bon de considérer la possibilité d'administrer le Néral goutte à goutte.

À la fin de l'intervention, le réveil est rapide et complet avec prompt retour de la pleine conscience. En effet, 82 pour cent des malades de cette série se sont réveillés sur la table d'opération à la fin de l'intervention et répondaient de façon satisfaisante aux questions. C'est là un grand avantage qui permet d'éviter l'encombrement à la salle de réveil et qui donne au personnel plus de temps à disposer pour les grands malades. Pour ce qui est des 18 pour cent restants, ils se sont tous éveillés en moins d'une demi-heure après l'intervention.

Suivons maintenant les patients à leurs chambres et voyons quelles sont les réactions qui suivent le réveil. Disons tout d'abord que le sujet ne séjourne pas dans un état d'hypnose qui le rend amnésique pour les six à huit heures qui suivent l'intervention, mais il repose tout simplement. De plus, les nausées et les vomissements sont de beaucoup diminués. Est-ce dû au radical méthylthioéthyl ou est-ce dû à la moins grande activité parasymphathicomimétique du Néral?

Quelques patients qui avaient été antérieurement anesthésiés au pentothal et chez qui, cette fois-ci, l'on avait employé le Néral, furent interrogés; tous s'en sont déclarés très satisfaits et certains ont même avoué avoir préféré le dernier genre d'anesthésie. "C'est tout de même étrange," une jeune femme nous dit, "c'est comme si je n'avais pas été endormie du tout tellement je me porte bien." D'autre part, quelques patients ayant subi une intervention mineure le matin se sont permis de prendre un léger dîner et ils n'ont pas eu à s'en repentir, car la digestion s'est faite normalement. Tous les opérés se sont levés et ont circulé la journée même de l'intervention et personne ne s'est plaint de vertiges.

Les patients ambulants ont aussi bénéficié de cette découverte récente. Auparavant, dans le département d'anesthésie de l'Hôtel-Dieu de Québec, le pentothal n'était pas utilisé pour les malades externes et la principale objection résidait dans le fait qu'ils mettaient trop de temps à se réveiller et qu'ils ne pouvaient regagner leurs domiciles en toute sécurité que plusieurs heures après l'intervention. Ces obstacles semblaient devoir être vaincus avec l'arrivée du Néral et c'est ainsi qu'il fut employé chez douze malades ambulants. Tous

ces patients ont pu quitter l'hôpital dans l'heure qui suivit l'intervention sans présenter de vertiges, de nausées et de vomissements. Au point de vue social, c'est une victoire, car la plupart des gens ont une certaine répugnance ou appréhendent l'anesthésie au gaz et réclament l'anesthésie par voie parentérale.

Les suites opératoires furent tout à fait normales chez tous ces patients. Seulement 5 pour cent ont présenté des nausées et des vomissements qui furent de très courte durée d'ailleurs. Il semble bien évident que le Néralval cause beaucoup moins de nausées et de vomissements que les autres barbituriques et, il faut l'avouer, c'est là une grande qualité qui milite tout à fait en sa faveur. Au point de vue pulmonaire et circulatoire, nous n'avons pas relevé de complications de même qu'au point de vue système urinaire. En un mot, le Néralval semble très peu toxique et son élimination rapide en fait un anesthésique de choix.

L'emploi du Néralval est indiqué dans tous les cas où il y a lieu de se servir d'un barbiturique, ces indications sont légions et vous les connaissez. Il serait préférable peut-être de dire un mot des contre-indications. Le facteur âge, semble-t-il, n'entre guère en ligne de compte au tableau des contre-indications, car le méthital sodium fut utilisé, avec satisfaction, chez des sujets dont l'âge variait de 2 à 82 ans. Chez les enfants et les vieillards, les autres barbituriques ont le désavantage de déprimer la respiration et de prolonger le sommeil en période post-opératoire. Le Néralval, au contraire, déprime de façon très minime la respiration et, étant éliminé très rapidement, il permet un réveil prompt et complet immédiatement à la fin de l'intervention. Nous nous sommes toujours abstenus d'employer les thiobarbituriques en obstétrique et pour les césariennes, car il semble qu'ils comportent trop de dangers pour l'enfant et qu'ils pressent de façon intempestive la main de l'accoucheur ou du chirurgien. Le Néralval fut utilisé pour une césarienne et, sans que le chirurgien ait eu à se hâter, l'enfant est né avec une bonne coloration et il a respiré spontanément. Enfin, chez les cardiaques et les grands malades, il est évident qu'il faut prendre les précautions habituelles, car, même si le Néralval est un anesthésique de choix, il ne nous met pas nécessairement à l'abri de tout accident.

En résumé, action ultra-courte, dépression minime de la respiration, manie-ment facile, faible toxicité, élimination rapide, suites opératoires dénuées d'accidents, voilà autant de propriétés qui nous incitent à croire que le Néralval est un anesthésique de qualité qui promet beaucoup pour l'avenir. Ce que nous en avons dit ici ne constitue qu'un rapport préliminaire basé sur une série de 112 cas, mais une plus longue statistique permettra de déterminer plus en détails les propriétés et les avantages particuliers à ce nouveau thiobarbiturique.

REFERENCES

- 1 CALLIGARI, G., & BERIO, E. *Experimentazione clinica di un nuovo barbiturico ad azione ultrabreve nota preliminare.* *Minerva anesthesiologica*, 22. 2, 70-2 (Feb 1956)
- 2 BOONE, JOHN D., MUNOZ, RAFAEL & DILLON, J. B. *Neraval Sodium, A New Ultra-short-acting Thiobarbiturate Preliminary Clinical Investigations.* *Anesthesiology*, 17 2, 284 (March 1956)
- 3 HARRIS, T. A. B. *The Mode of Action of Anesthetics*, p 497. Edinburgh E. S. Livingstone Ltd. (1951).

4. IRWIN, S , STAGG, R. D , DUNBAY, E. & GOVIER, W. M., Schering Corporation, Bloomfield, New Jersey. Abstract of Papers, Fall meeting, Iowa City, September 6-8, 1955, Congress American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. J. Pharmacol. & Exper. Therap, *116*. 32 (Jan. 1956).
- 5 Clinica Ortopedica della Università di Siena, Direttore: Prof. L. GIUNTINI Anestesia generale endovenosa ultrabreve in traumatologia C CHERUBINI. Minerva anestesio-
logica, 22 3, 121-3 (Marzo 1956).