



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Charlotte DEI SVALDI

Le 17 octobre 2014

**Prédiction du délai nécessaire à une récupération complète
d'un bloc neuromusculaire après récupération visuelle du
double burst stimulation**

Examineurs de la thèse :

M. Claude MEISTELMAN	Professeur	Président
M. Bruno LEVY	Professeur	Juge
M. Thomas FUCHS-BUDER	Professeur	Juge
M. Denis SCHMARTZ	Docteur	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle : « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Marc DEBOUVERIE
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
« Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre

LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -

Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON –

François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine

RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX -

Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre

VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur
Jacques POUREL

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette
VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (stagiaire)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
*Centre de Médecine Préventive,
Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA
(1996)

*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville

(VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN,**

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale.

Vous nous faites le grand honneur de juger et de présider cette thèse.

*Nous vous remercions pour vos enseignements et votre bienveillance
tout au long de notre internat.*

Nous sommes heureux de poursuivre notre formation dans votre service

*Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre estime et notre
profond respect.*

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno LEVY,

Professeur de Réanimation Médicale.

Votre présence au sein de notre jury est un grand honneur.

*Nous avons été séduits par vos qualités humaines, professionnelles et
pédagogiques dans votre service.*

*Nous tenons à vous faire part ici de notre sincère respect et de notre
gratitude.*

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Thomas FUCHS-BUDER,

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale.

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

Vous nous avez fait partager votre connaissance et nous avons pu profiter de votre expérience, de vos conseils et de votre engagement dans la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de notre respect et de notre plus vive reconnaissance.

A notre Maître, Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Denis SCHMARTZ,

Docteur en Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale

Vous nous avez guidés tout au long de ce travail.

Nous avons pu apprécier votre rigueur et votre investissement et avons été touchés par votre disponibilité, votre soutien et vos encouragements.

Veillez recevoir ici l'expression de toute notre considération et de notre respect.

A mes maîtres d'internat et ceux qui nous ont accompagnés,

Aux professeurs Losser, Bouaziz, Audibert, merci pour votre enseignement

Aux anesthésistes de l'hôpital Bel-Air,
pour avoir encadré mes premiers pas d'interne, pour avoir été si prévenants et m'avoir confortée dans mon choix de spécialité,

Aux anesthésistes de la maternité Sainte-Croix,
*pour m'avoir enseigné les particularités de l'anesthésie en obstétrique avec un remerciement particulier au **Dr Anny Brabis-Henner** pour être un modèle de calme et pour la bonne ambiance qu'elle savait faire régner au bloc et lors des gardes,*

Aux anesthésistes des blocs de Central, de Brabois adulte et de l'hôpital d'enfants,
*pour m'avoir accueillie en tant qu'interne et me voir débiter ma vie de Docteur un remerciement particulier au **Dr Cécile Mayaens** pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail*

Aux médecins de la réanimation Picard, Dr Jean-François Perrier, Dr Pierre Strub, Dr Jean-Pierre Pertek, Dr Jean-Marc Lalot,
pour m'avoir laissé un excellent souvenir de mon premier stage en réanimation que je redoutais pourtant tant, pour votre expérience, votre sagesse, votre simplicité, et votre maîtrise de la réanimation chirurgicale,

Aux médecins de la réanimation médicale Central, Pr Pierre-Edouard Bollaert, Pr Sébastien Gibot, Dr Aurélie Cravoisy, Dr Marie Conrad (vive l'école Braconnot !), Dr Damien Barraud (pour avoir supporté avec calme mes visites d'anesthésiste-animateur), Dr Lionel Nace,
nous avons certes été une bonne équipe d'internes mais c'est parce qu'il s'agit d'un excellent stage, marqué par la découverte de la réanimation médicale, de la formidable équipe paramédicale et du bureau des internes, chargé d'histoire !

Aux médecins de la réanimation médicale Brabois, Pr Gérard, Dr Thivillier, Dr Perez,
*pour avoir partagé vos connaissances en hémodynamique et en réanimation hématologique et infectieuse, un remerciement particulier au **Dr Perez** pour m'avoir encadrée avec autant d'implication lors de la réalisation de mon mémoire,*

Aux médecins du centre chirurgical Emile Gallé,
pour m'avoir apporté une vision différente de l'anesthésie, et avoir fait de moi une ALRiste

Aux médecins de la réanimation polyvalente de Mercy, Dr Sébastien Gette, Dr Béatrice Schnitzler, Dr Jessica Perny, Dr Guillaume Louis, Dr Yoann Picard, Dr Cyril Cadoz, Dr Olivier Breton,

pour ce semestre incroyable que j'aurais voulu ne jamais voir finir, pour m'avoir écouté parler et parler encore, et encore autour du café du dr Cadoz...mais aussi pour votre confiance, votre respect de l'interne, votre savoir, votre disponibilité, ...les mots me manquent et pourtant vous savez comme il est difficile de me faire taire, encore une fois la preuve de votre talent,

A toute la (nombreuse !) équipe médicale de l'hôpital Robert Schuman,

pour avoir accompagné mes derniers pas en tant qu'interne entre autonomie et compagnonnage, pour avoir chacun partagé votre expérience et vos petits trucs, et pour avoir écouté avec empathie et patience prononcer en boucle les mots mémoire et thèse au cours des six derniers mois,

A mes "chefs", avec qui j'ai fait un bout de chemin plus ou moins long,

Dr Romain Beley, Dr Thibaut Hoff, Dr Julien De Guis, Dr Nicolas Rocq, Dr Alexandre Lai, Dr Jérémie Lemarié, Dr Nicolas Ducrocq, Dr Antoine Kimmoun, Dr Grégoire Barthel,

pour votre patience et votre bienveillance quant à mes moments de doute dans le difficile apprentissage du métier d'anesthésiste-réanimateur (et il y en a eu !),

pour avoir chacun à votre manière participé à ma formation

A ceux à qui je succède, Dr Sébastien Mory et Dr Geoffrey Jurkolow, et ça ne va pas être une chose facile de vous remplacer,

Aux médecins du bloc et de la réanimation d'Epinal,

pour m'avoir permis de faire mes premières armes de "senior"

Aux chirurgiens,

qui ont su résister à leur penchant habituel consistant à s'approcher toujours un peu plus du côté des anesthésistes pendant la réalisation de ce travail de thèse et qui nous ont permis d'avoir des données fiables de monitoring,

un remerciement particulier au Dr Mehmet Devecioglu qui sait si bien prendre soin des anesthésistes,

Aux infirmiers et infirmières d'anesthésie et de réanimation, aux aides-soignants et aides-soignantes rencontrés au cours de mon internat,

pour avoir largement participé à ma formation, pour toutes les paroles rassurantes que vous avez pu avoir pour moi, pour toutes les conversations plus ou moins sérieuses que nous avons pu avoir en salle, au café, en garde ou ailleurs,

Aux secrétaires,

Béa, une secrétaire de rêve, Nathalie pour ses petites attentions, et Claudine, pour son aide dans la course aux dossiers médicaux pour la rédaction de mon mémoire

A CDLR, qui mérite une place à part dans ce long générique, la place de la guest-star, pour ton grand coeur et tes câlins royaux, pour ton courage, mille baisers de ta Charlotte for ever

A ma famille,

A Maman,

pour être la plus chouette ("de toute façon , ça ne m'aurait pas plu une maman jolie"),

A Papa,

je suis Docteur Poupoule pour de vrai maintenant

A Arthur,

le frère idéal, si on exclut la fois où tu m'as fait un "croche-patte" devant le lit à étages quand j'avais cinq ans, je me demande encore ce qui a pu te traverser l'esprit, rien sans doute

A Cécile,

pour notre passion commune de cet art délicat qu'est le sommeil en général et la sieste en particulier, vivement que tu portes le nom de famille le plus cool de la Terre (et le plus difficile à épeler aussi, tu finiras peut-être par regretter ton Frau Berger)

A Papou et Mamie,

pour tous les bons souvenirs d'enfance à la forêt de Haye, à Puyvert et ailleurs

A Simone,

à qui je pense dès que je suis dans un jardin ou que je mange une tarte au sucre

A Jojo

pour avoir construit la super cabane au Canada et la balançoire qui permet de s'envoler au-dessus du toit (enfin, personne n'a jamais réussi)

A mes oncles et tantes,

Jeannot, Françoise, Monique, Philippe, Francis, Eric, Gaëlle,

A mes cousins-cousines,

Adrien, Victor, Pauline, Vincent, Mathilde, Marine, Marie, Lola, Servane, Guillaume, François, Antoine,

pour tous les bons moments passés ensemble, chez Simone ou ailleurs, les repas de famille, les spectacles, la collection de pin's, les Kinder, les vacances, les Noël... c'est en grandissant que j'ai compris la chance que j'avais d'avoir une telle famille

Aux amis de la famille,

les Bonnet, les Klayer, les Barbaro, les Boutard, les Duprilot, Nanou et Nicolas, Charlotte et Cédric,

pour tous les bons moments passés avec vous,

A mes amis, à mes collègues,

Aux anciennes, qui m'ont connue avec un cahier de texte et ma maison Playmobil,

A Amandine,

ma copine adorée, de ma rentrée au CP jusqu'à ma thèse tu as toujours fait partie de ma vie, tu sais combien tu comptes pour moi, je serai toujours là pour toi (et ça se vérifie dès la semaine prochaine à Rome !)

A Elsa,

my first, my last, my everything, yes, sister, we can boogie

A Gabrielle,

notre "petite", on l'a bien mariée quand même, on peut être fières de nous,

Aux deux jeunes P2 rencontrés sur un banc de la cour d'honneur de Central il y a dix ans déjà,

A Anne-Laure,

on peut remercier le stage infirmier à la COT de nous avoir mises sur le chemin l'une de l'autre, je suis heureuse que tu aies épousé un natif de la Drôme et j'espère pouvoir venir vous rendre visite régulièrement au bord de la piscine les Radiguet,

A Vincent,

mon ami couteau-suisse, à la fois moniteur de ski, copain de promo, collègue de garde, chez qui j'ai récemment découvert l'incroyable et très efficace fonction de protection anti-moustiques,

A ma promo,

A Anne,

ma "maman chat", toujours là pour moi dans les petites et les grandes décisions, pour toutes tes petites attentions (les petits goûters !), pour tes paroles rassurantes, pour les moments de galère de l'internat passés ensemble, pour la "vraie vie" qui nous attend,

A Basile,

l'ami alsacien toujours là pour "remettre l'église au milieu du village", pour m'avoir emmenée avec Aurélie et toi en Islande et avoir réussi à me faire taire dans chaque montée,

A Jean-Romain,

pour notre mémorable premier semestre à l'internat de Thionville et pour ton rire, surtout quand tu ris de tes propres blagues,

A Julien,

pour ta main qui s'agite quand tu t'énerves et qui me fait toujours autant rire, pour ton oreille attentive et ta gentillesse, pour notre vie de Docteur qui commence le même jour,

A Kévin,

mon co-interne déjanté, ça ne m'étonne pas que tu aies failli être une Charlotte, pour la fois où on ira enfin à Europa Park,

A Thomas,

mon talentueux co-interne, qui a reçu une non moins talentueuse formation au collège de la Craffe, pour tes coupes de cheveux en fin de garde,

A Nicolas B,

pour ton grain de folie et ta nonchalance apparente,

A Nicolas D,

pour cette phrase qui démystifie le monde parfois obscur de la dermatologie "Quand c'est sec, pansement humide, quand c'est humide, pansement sec"

A Elodie, la "militaire",

avec qui je regrette de ne pas avoir pu passer plus de temps,

A Julie,

qui a choisi de voler vers d'autres horizons,

A la promo qui restera toujours pour moi celle des "deuxièmes années", celle des Elodie, Valérie, Gaittha, Ingrid, Marie, Nuria, PP, Manu, Benoît... ce fut un plaisir de partager avec vous les cours, des soirées et dès le mois prochain pour certains ma vie d'assistante (girl power !)

Aux autres anesthésistes avec qui j'ai partagé un stage ou autre chose, Philippe, Adeline, Alice, Aurélie, Nathanaël, Jérôme, Léa, Caroline, Anaïs, Rémi...

A Maxim,

l'éternel interne, pour avoir été si gentil et si prévenant avec la petite Chacha, c'est moi le chef maintenant,

A mes co-internes rencontrés en réanimation,

Lise la maman, Alain de loin, François le cardiologue, Laura qui a supporté mes bavardages de sortie de garde, Sarah la bosseuse, Rostane le gentleman interniste-réanimateur, ma petite Gmeu...

A Eliette "coquette", hors catégorie dans cette catégorie,

pour ton courage et la passion que tu mets dans ton travail, pour nos longues discussions et nos selfies "shopping", pour tous les moments de doute qu'on a pu partager et pour tous les bons moments qu'il nous reste à passer ensemble,

Aux copines de l'externat,

Constance, Marie-Hélène, Nanou, Laura pour nos vacances, nos révisions (PMZ) et nos week-ends filles,

Aux autres croisés sur le chemin des vacances, de la fac, de l'externat ou de l'internat,

la brillante Anne, Emilien et ses alertes Ebola (merci d'avoir retrouvé mes clés ce 3 novembre 2009 dans l'obscurité de l'internat de Thionville), aux Callec les globe-trotteurs, à la douce Hélène...

Aux brouettes, qui, si elles ne m'ont pas tuée, m'ont rendue plus forte,

A Batman, pour continuer à veiller sur Gotham City,

A Alfred, super-héros de l'ombre, grâce à qui la Batmobile est toujours impeccable,

A ceux qui me pardonneront l'oubli ou les mots que je n'ai pas su trouver...

Je dédie cette thèse

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES	23
INDEX DES TABLEAUX	25
ABREVIATIONS	26
1. PREMIERE PARTIE : RAPPELS	27
1.1 LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE	27
1.1.1 ANATOMIE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE	27
1.1.2 PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE	28
1.2 LA CURARISATION	31
1.2.1 LES CURARES	31
1.2.1.1 Curares dépolarisants	32
1.2.1.2 Curares non dépolarisants	33
1.2.1.2.1 Benzylisoquinolines	33
1.2.1.2.1.1 Mivacurium	33
1.2.1.2.1.2 Atracurium	34
1.2.1.2.1.3 Cisatracurium	35
1.2.1.2.2 Stéroïdes	35
1.2.1.2.2.1 Vécuronium	35
1.2.1.2.2.2 Rocuronium	36
1.2.2 EFFETS DES CURARES SUR LES DIFFÉRENTS GROUPES MUSCULAIRES DE L'ORGANISME	37
1.2.3 INDICATIONS	39
1.3 LA DÉCURARISATION	40
1.3.1 LA CURARISATION RÉSIDUELLE	40
1.3.1.1 Définition	40
1.3.1.2 Fréquence de survenue	41
1.3.1.3 Morbidité	42
1.3.1.4 Diagnostic	44
1.3.2 DECURARISATION PHARMACOLOGIQUE	46
1.3.2.1 Néostigmine	46
1.3.2.2 Sugammadex	48
1.4 LE MONITORAGE DE LA CURARISATION	49
1.4.1 INTÉRÊT DU MONITORAGE	49
1.4.2 PRINCIPES	50
1.4.3 LES TYPES DE STIMULATION	51
1.4.3.1 La stimulation unique	51
1.4.3.2 Le train-de-quatre (Td4)	51
1.4.3.3 La stimulation tétanique	52
1.4.3.4 Le compte post-tétanique (PTC)	53
1.4.3.5 La stimulation en double burst (DBS)	53
1.4.4 ESTIMATION DU BLOC NEUROMUSCULAIRE	54

1.4.4.1	Estimation clinique	54
1.4.4.2	Evaluation visuelle ou tactile	56
1.4.4.3	Monitoring instrumental	56
1.4.4.3.1	La mécanomyographie	56
1.4.4.3.2	L'électromyographie	57
1.4.4.3.3	L'accéléromyographie	57
1.4.4.3.4	La kinémyographie	59
1.4.5	SITES DE STIMULATION	60
1.4.6	CONDUITE PRATIQUE DU MONITORAGE	60
1.4.6.1	Curarisation lors de l'induction	60
1.4.6.2	Curarisation per-opératoire	60
1.4.6.3	Décurarisation en fin d'intervention	62
2.	DEUXIEME PARTIE : ETUDE	64
2.1.	INTRODUCTION	64
2.2.	MATÉRIELS ET MÉTHODES	66
2.2.1.	TYPE D'ÉTUDE	66
2.2.2.	POPULATION ÉTUDIÉE	66
2.2.2.1.	Critères d'inclusion	66
2.2.2.2.	Critères de non-inclusion	66
2.2.3.	PROTOCOLE D'ANESTHÉSIE	67
2.2.4.	PARAMÈTRES RECUEILLIS	68
2.2.5.	ANALYSE STATISTIQUE	69
2.3.	RÉSULTATS	70
2.3.1.	DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES	70
2.3.2.	DONNÉES DU PROTOCOLE D'ANESTHÉSIE	71
2.3.3.	DONNÉES DU MONITORAGE NEUROMUSCULAIRE	71
2.4.	DISCUSSION	74
2.4.1.	PLACE DU DBS DANS LE MONITORAGE DE LA DÉCURARISATION	74
2.4.2.	ANALYSE DES RÉSULTATS	77
2.4.3.	LIMITES	79
	CONCLUSION	80
	BIBLIOGRAPHIE	82

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de la jonction neuromusculaire

Figure 2 : Transmission du potentiel d'action le long de l'axone

Figure 3 : Récepteur transmembranaire de la jonction neuromusculaire

Figure 4 : Physiologie de la transmission neuromusculaire

Figure 5 : Structure chimique de la Succinylcholine

Figure 6 : Structure chimique du Mivacurium

Figure 7 : Structure chimique de l'Atracurium

Figure 8 : Structure chimique du Cistracurium

Figure 9 : Structure chimique du Vecuronium

Figure 10 : Structure chimique du Rocuronium

Figure 11 : Pharmacologie comparée des curares

Figure 12 : Sensibilité des groupes musculaires de l'organisme aux curares

Figure 13 : Incidence de la curarisation résiduelle

Figure 14 : Obstruction des voies aériennes en fonction du degré de décurarisation

Figure 15 : Variabilité de la curarisation après une injection unique de d-turbocarine

Figure 16 : Algorithme d'utilisation de la néostigmine

Figure 17 : Algorithme d'utilisation du sugammadex

Figure 18 : Stimulation par train-de-quatre

Figure 19 : Stimulation tétanique à 50 Hz, précédée et suivie des twitches à 0,1 Hz

Figure 20 : Stimulation par compte post-tétanique

Figure 21 : Types de stimulation utilisés dans le monitoring neuromusculaire

Figure 22 : Mécanomyographe

Figure 23 : Accéléromètre (TOF-Watch SX®)

Figure 24: Définition de la profondeur du bloc neuromusculaire

Figure 25: Sites et modes de stimulation recommandés en pratique clinique

Figure 25: Graphique de distribution des valeurs de délais médians de récupération d'un rapport $T4/T1 > 0,9$ après récupération visuelle du DBS

Figure 27: Exemple de suivi du monitoring de la curarisation chez un patient

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : *Caractéristiques démographiques, exprimées en moyennes avec valeurs extrêmes*

Tableau 2 : *Données du protocole anesthésique*

Tableau 3 : *Données du monitoring neuromusculaire*

ABREVIATIONS

AIVOC : Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

BIS : Index bispectral

BDP : Bloc dépolarisant

BNDP : Bloc non dépolarisant

CAM : Concentration alvéolaire minimale

Cm : Centimètre

DA95 : Dose active 95%

DBS : Double burst stimulation

Hz : Hertz

Kg : Kilogramme

min :minute

ms :Milliseconde

mV : Millivolt

PTC : Compte post-tétanique

SSPI : Salle de surveillance post-interventionnelle

Td4 ou TOF : Train-de-quatre - Train of four

1. PREMIERE PARTIE : RAPPELS

La curarisation consiste en l'interruption pharmacologique et réversible de la transmission neuromusculaire.

1.1 La transmission neuromusculaire

La transmission neuromusculaire comprend l'ensemble des phénomènes permettant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et ainsi la contraction musculaire.

1.1.1 Anatomie de la jonction neuromusculaire

Les motoneurones sont issus de la corne antérieure de la substance grise de la moelle épinière. Ils sont constitués d'un corps cellulaire et d'un axone, entouré d'une gaine de myéline interrompue par des noeuds de Ranvier. Un motoneurone est responsable de l'innervation de plusieurs fibres musculaires, l'ensemble constituant une unité motrice. Le nombre de fibres musculaires innervées par un axone varie de 3 à 1000 en fonction de la précision du mouvement concerné. En revanche une fibre musculaire n'est innervée que par un seul motoneurone.

A l'approche de la fibre musculaire, l'extrémité de l'axone perd sa gaine de myéline et devient proche d'une zone spécialisée du muscle appelée plaque motrice. Ils sont séparés par un espace étroit mesurant 50 nanomètres appelé la fente synaptique, qui contient les neurotransmetteurs libérés par les motoneurones et les enzymes permettant le catabolisme de certaines substances contenues dans cet espace. L'ensemble constitue la jonction neuromusculaire.

Cette jonction est recouverte par des cellules de Schwann et contient une membrane basale et des filaments protéiques qui assurent la stabilité de l'ensemble. La partie musculaire de la jonction présente des invaginations. Les récepteurs cholinergiques nicotiniques sont situés essentiellement au niveau des crêtes alors que le fond de ces replis est riche en canaux ioniques sodiques qui vont jouer un rôle dans l'apparition des potentiels d'action. (1)

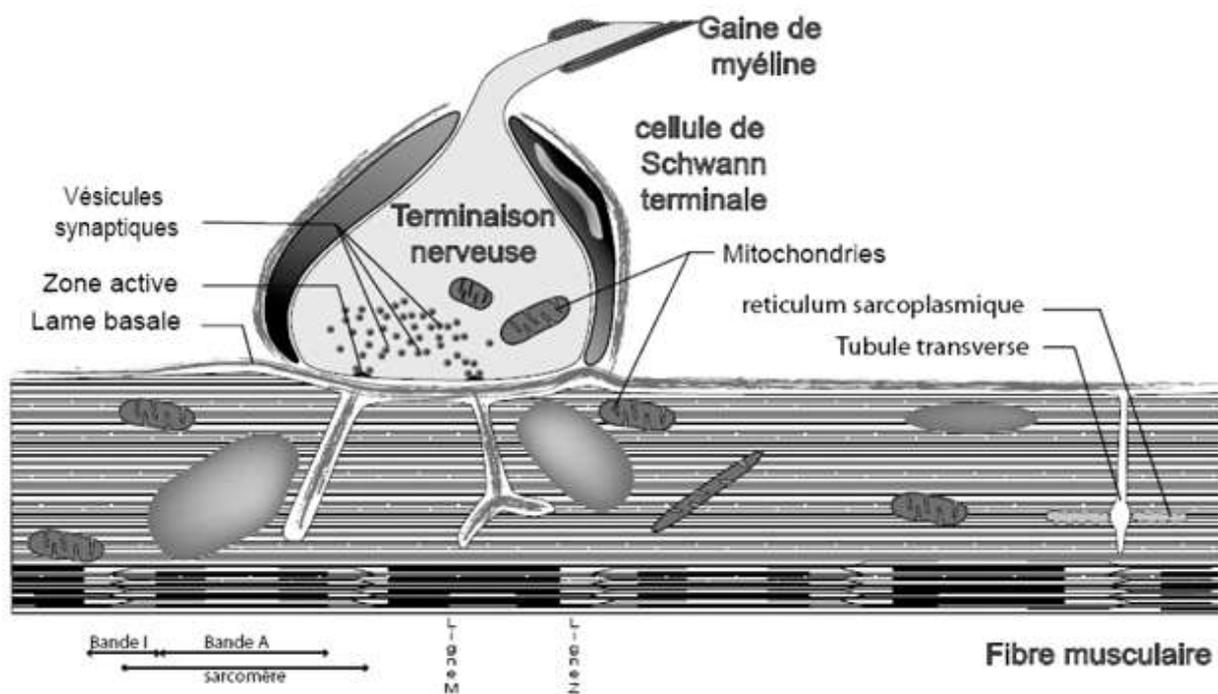


Figure 1: Anatomie de la jonction neuromusculaire (2)

1.1.2 Physiologie de la transmission neuromusculaire

Le potentiel d'action, correspondant à une inversion du potentiel de repos cellulaire, est déclenché par une commande issue du système nerveux central et se propage le long de l'axone. Il consiste en un flux sodique entrant et un flux potassique sortant, assurés par une pompe transmembranaire $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, à l'origine de quatre phases successives : dépolarisation, repolarisation, hyperpolarisation et retour au potentiel de repos. L'arrivée du potentiel d'action est responsable de l'activation de canaux calciques voltage-dépendants permettant la libération de vésicules d'acétylcholine par exocytose.

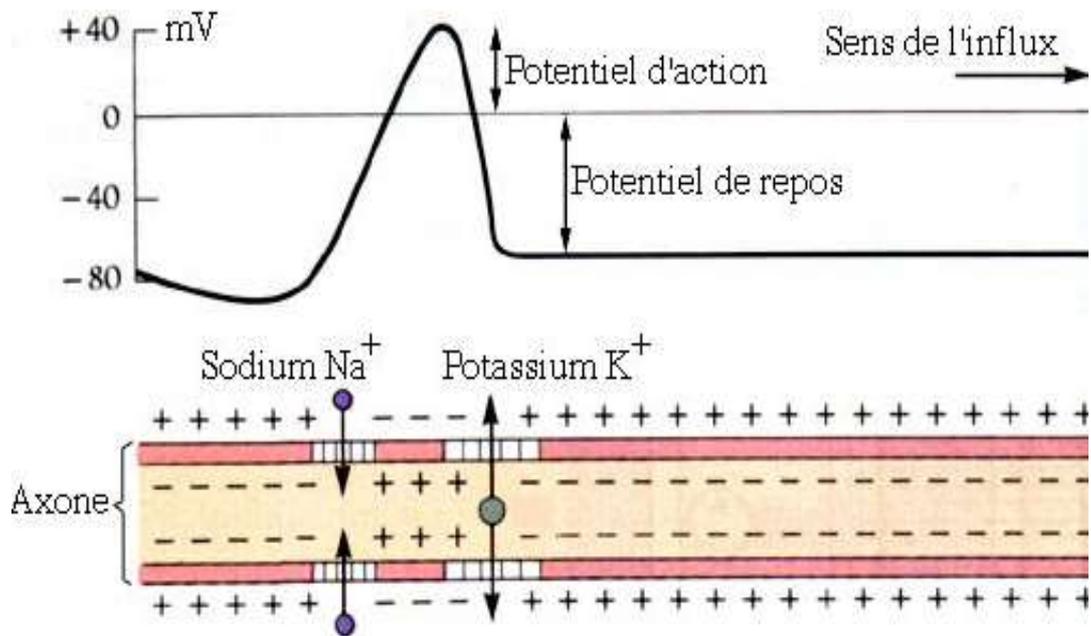


Figure 2 : Transmission du potentiel d'action le long de l'axone

L'acétylcholine est le médiateur de la transmission neuromusculaire. Synthétisée au niveau du corps cellulaire du motoneurone, elle est transportée le long de l'axone puis stockée dans des vésicules synaptiques au niveau de la partie distale du neurone située en face des récepteurs cholinergiques.

Ces récepteurs post-synaptiques, de type nicotiques, sont constituées de cinq sous-unités transmembranaires et d'un canal ionique, fermé au repos. La liaison d'un agoniste comme l'acétylcholine aux sous-unités alpha entraîne un changement de conformation du récepteur et l'ouverture du canal ionique.

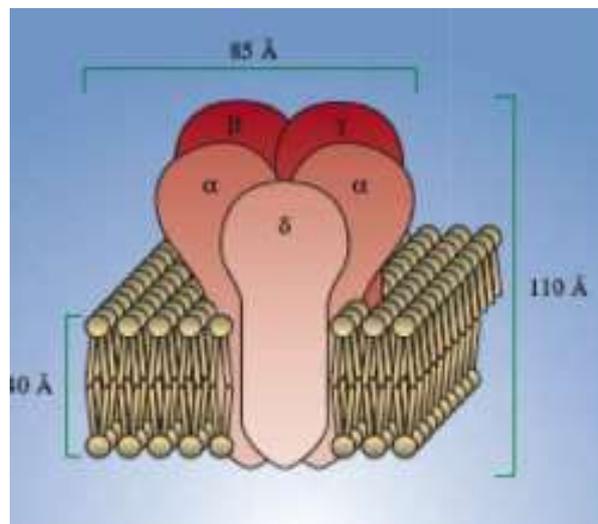


Figure 3 : Récepteur transmembranaire de la jonction neuromusculaire

Après leur libération, les molécules d'acétylcholine sont hydrolysées par l'acétylcholinestérase, empêchant ainsi une nouvelle fixation de l'acétylcholine au récepteur et la recapture de la choline générée par l'hydrolyse. L'ouverture du canal ionique va permettre l'entrée dans la cellule musculaire de sodium et de calcium et la sortie de potassium créant ainsi une dépolarisation de la cellule et la génération d'un potentiel de plaque. Le contenu d'une vésicule correspond à un quantum, soit environ mille molécules d'acétylcholine. La libération d'une vésicule ne permet de générer qu'un potentiel de plaque dit miniature, mesurant entre 0,5 et 1 mV, dont l'intensité décroît avec le temps et l'espace et n'ayant pas la capacité de se propager comme le ferait un potentiel d'action. Mais la propagation d'un potentiel d'action le long de l'axone permet la libération de nombreuses vésicules d'acétylcholine, soit au total environ 200 quanta. Les multiples potentiels de plaque ainsi engendrés vont permettre d'atteindre la valeur seuil de 50 mV et la dépolarisation de la cellule. Les potentiels d'action ainsi générés vont se propager le long de la plaque motrice grâce aux récepteurs post-jonctionnels voltage dépendants de la zone péri-jonctionnelle. Ces potentiels d'action vont activer les canaux calciques voltage dépendants et ainsi entraîner un afflux massif de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique vers le cytosol des cellules musculaires. Le calcium se fixe alors à la troponine et permet l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine qui constituent les myofibrilles, générant des fasciculations au niveau de l'unité motrice, qui une fois synchronisées, sont à l'origine des contractions à l'échelle du muscle (3).

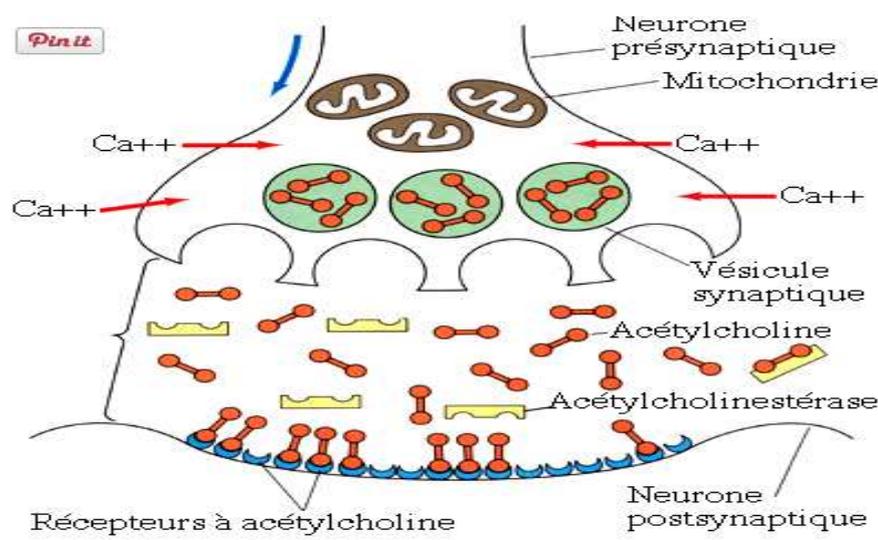


Figure 4 : Physiologie de la transmission neuromusculaire

1.2 La curarisation

1.2.1 Les curares

Découverts lors d'une expédition en Guyane en 1596 par Sir Walter Raleigh, les curares sont des substances alcaloïdes, dérivées de la plante *Strychnos toxifera*, dont les Indiens d'Amérique du Sud enduisaient leurs pointes de flèches pour chasser le gibier en le paralysant, sans le rendre impropre à la consommation, le curare n'étant pas actif en cas d'ingestion.

Les premières expérimentations sur les animaux furent réalisées au début du XIX siècle par un explorateur anglais, Charles Waterton, qui ramena le poison amérindien d'une expédition en Amazonie.

En 1856, Claude Bernard, un physiologiste français, mit en évidence le site d'action des curares, à la jonction entre le nerf et le muscle et précisa le fonctionnement de cette jonction neuromusculaire en identifiant la paralysie dite de Claude Bernard, définie par une abolition de l'excitabilité indirecte du muscle (liée à la stimulation nerveuse) avec conservation de l'excitabilité directe.

En 1860, les pharmacologues Thomas Richard Fraser et Alexander Crum Brown posèrent les bases de la synthèse de curares en remplaçant l'ammonium tertiaire de certains alcaloïdes comme l'atropine par un ammonium quaternaire.

En 1942, la d-turbocarine, premier curare synthétique de fabrication industrielle mis au point par Oscar Wintersteiner et James Dutcher, fut utilisé par les Docteurs Griffith et Johnson pour induire un bloc neuromusculaire lors d'une appendicectomie (4).

Les curares sont des substances hydrosolubles à l'origine d'un blocage de la transmission neuromusculaire. Il en existe deux types : les curares dépolarisants et les curares non dépolarisants.

1.2.1.1 Curares dépolarisants

Succinylcholine

Les caractéristiques d'un bloc dépolarisant sont

- un effet par activation des récepteurs cholinergiques puis une inexcitabilité membranaire
- des fasciculations initiales
- une absence d'épuisement lors d'une stimulation soutenue ou répétée
- une absence de facilitation post-tétanique
- une potentialisation par les anti-cholinestérasiques

La succinylcholine est le seul représentant de la famille des curares dépolarisants.

Découverte en 1951, elle résulte de l'association de deux molécules d'acétylcholine entre elles. Elle agit initialement comme un agoniste des récepteurs post-synaptiques et entraîne une dépolarisation membranaire responsable de fasciculations. Mais alors que l'acétylcholine est hydrolysée rapidement par l'acétylcholinestérase dans la fente synaptique, la succinylcholine est métabolisée plus lentement par les pseudocholinestérasés. Il s'en suit une ouverture prolongée du canal ionique rendant la fibre musculaire inexcitable et la survenue d'un flux sortant potassique pouvant entraîner une augmentation de la kaliémie de 0,5 à 1 mmol/l. Son caractère non compétitif le rend non antagonisable.

Le bloc neuromusculaire s'installe en 30 secondes environ offrant rapidement de bonnes conditions d'intubation, d'où son utilisation dans le cadre d'inductions en séquence rapide. La récupération du bloc neuromusculaire intervient en moyenne après 9 minutes, avec des valeurs variant de 6 à 13 minutes.

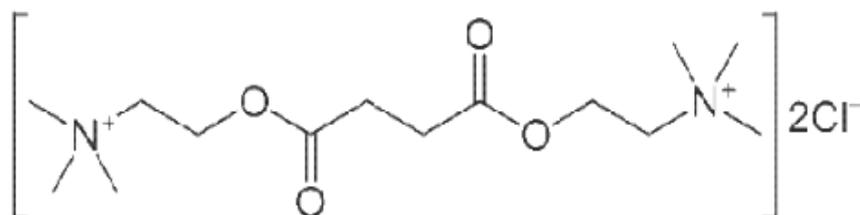


Figure 5 : Structure chimique de la Succinylcholine

1.2.1.2 *Curares non dépolarisants*

Les caractéristiques d'un bloc non dépolarisant sont :

- un antagonisme compétitif de l'acétylcholine au niveau des sous-unités alpha des récepteurs post-synaptiques
- une absence de fasciculations
- un épuisement lors d'une stimulation soutenue ou répétée
- une facilitation post-tétanique
- une antagonisation par les anti-cholinestérasiques

Plus la puissance des curares non dépolarisants est importante, plus le délai et la durée d'action sont prolongés. Ce phénomène, appelé "buffered diffusion", s'explique par le gradient de concentration présent au niveau de la jonction neuromusculaire entre les molécules de curares libres et celles fixées aux récepteurs post-synaptiques. Tant que l'équilibre n'est pas atteint entre formes libres et formes liées, de nouvelles molécules de curares continuent d'arriver au niveau de la fente synaptique. Lorsqu'un curare peu puissant est utilisé, plus de molécules doivent être administrées. Les récepteurs cholinergiques sont alors saturés plus rapidement selon la loi d'action de masse et le délai d'installation du bloc neuromusculaire s'en trouve raccourci.

Il existe deux familles : les benzyloquinolines (mivacurium, atracurium et cisatracurium) et les aminostéroïdes (rocuronium, vécuronium et pancuronium).

1.2.1.2.1 Benzyloquinolines

1.2.1.2.1.1 Mivacurium

Il s'agit d'un curare de durée d'action courte (15 à 20 minutes environ). Il est métabolisé au niveau plasmatique par des pseudo-cholinestérasés, dont l'activité présente une variabilité interindividuelle. L'antagonisation par les anticholinestérasiques est déconseillée, car la prostigmine inhibe partiellement les pseudo-cholinestérasés, pouvant ainsi provoquer un allongement de la durée du bloc neuromusculaire.

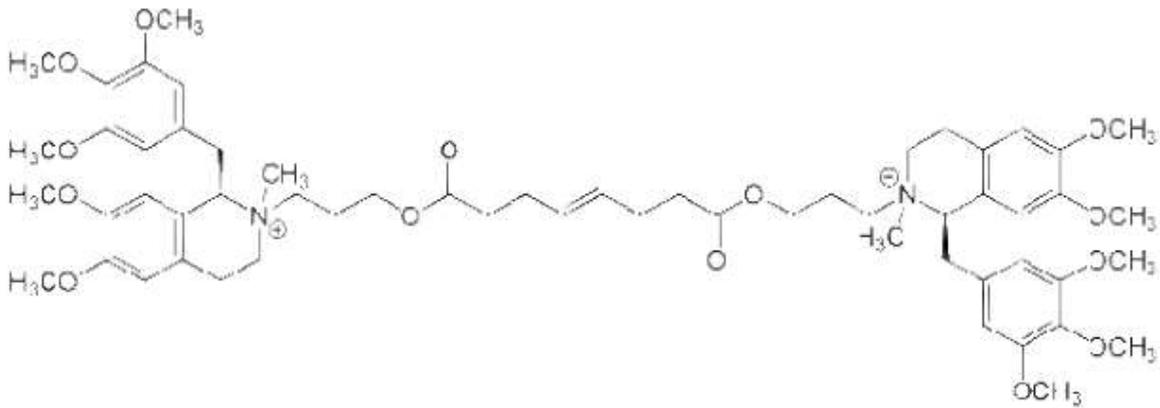


Figure 6 : Structure chimique du Mivacurium

1.2.1.2.1.2 Atracurium

Apparu en 1981, il s'agit d'un curare de durée d'action intermédiaire (30 à 45 minutes environ). Il est métabolisé par la voie de Hoffmann, pH et température dépendante, et par des estérases plasmatiques. De par ce métabolisme, il n'existe pas d'allongement de la durée du bloc neuromusculaire en cas d'injections répétées et l'atracurium est un curare de choix en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. L'augmentation de la dose initiale d'atracurium (supérieure à deux fois la DA95) augmente l'incidence des manifestations d'histaminolibération.

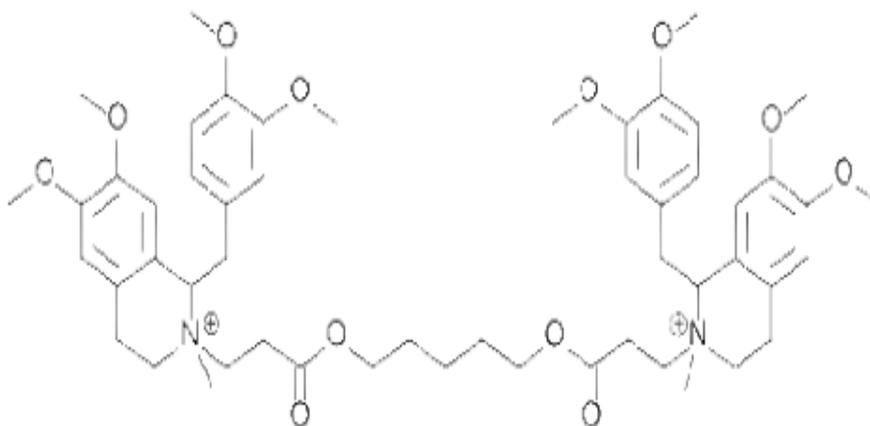


Figure 7 : Structure chimique de l'Atracurium

1.2.1.2.1.3 Cisatracurium

Introduit en 1995, le cisatracurium est une forme purifiée de l'atracurium. Son métabolisme est proche de celui de l'atracurium, par la voie de Hoffmann. Sa durée d'action est intermédiaire de l'ordre de 40 à 75 minutes. La différence principale d'avec l'atracurium réside dans la production et l'accumulation plus importante de métabolites comme la laudanosine, à l'origine d'une prolongation de la durée d'action en cas d'injections répétées ou de perfusion continue. Il n'existe pas de phénomènes d'histaminolibération liés à l'administration de cisatracurium.

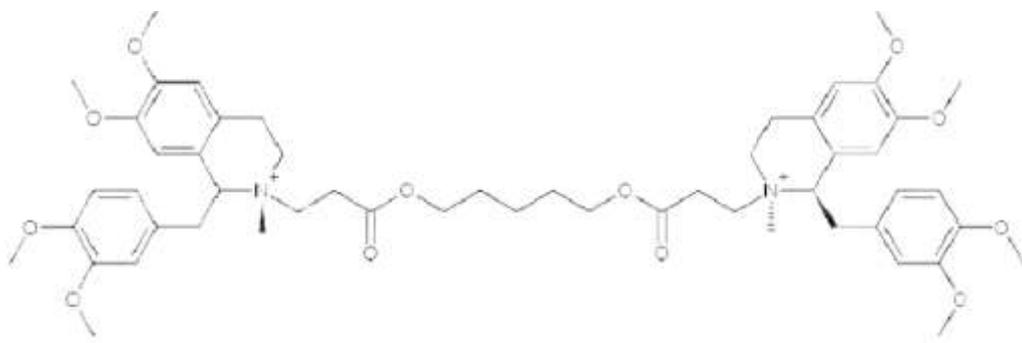


Figure 8 : Structure chimique du Cistracurium

1.2.1.2.2 Stéroïdes

1.2.1.2.2.1 Vécuronium

Mis au point en 1975, il s'agit d'un curare de durée d'action intermédiaire (45 à 75 minutes), qui possède un métabolisme rénal et hépatique, à l'origine de la production de métabolites comme le 3-OH-vécuronium ayant des propriétés curarisantes.

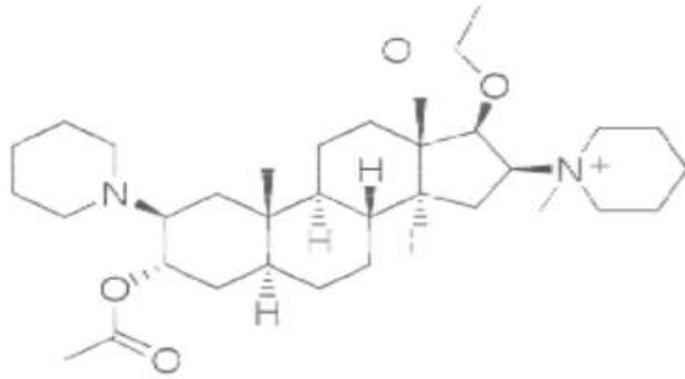


Figure 9 : Structure chimique du Vecuronium

1.2.1.2.2 Rocuronium

Ce curare de durée d'action intermédiaire ayant vu le jour en 1988 possède des propriétés pharmacologiques proches de celles du vécuronium. Il peut être utilisé dans le cadre d'inductions en séquence rapide à la posologie de quatre fois la DA95, soit 1,2 mg/kg, avec un délai d'action court (inférieur à 90 secondes à cette posologie) (5).

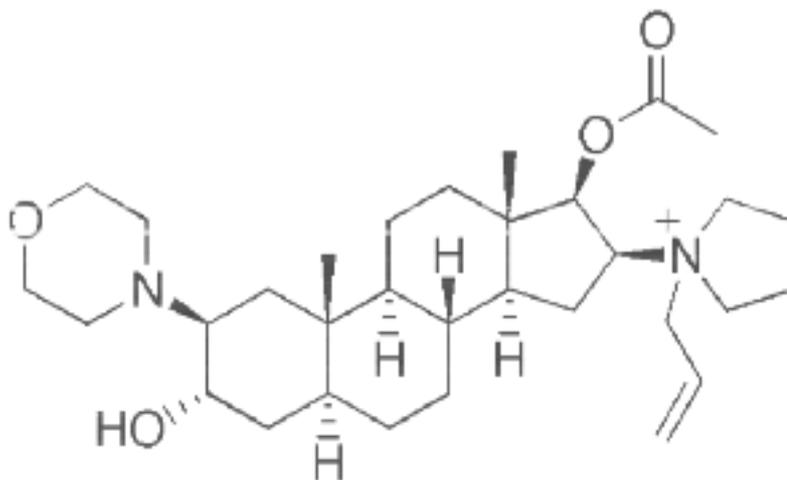


Figure 10 : Structure chimique du Rocuronium

TYPES		DCI	DELAI (min)	DUREE (min)	METABOLISME	ELIMINATION
DEPOLARISANT		SUCCINYLCOLINE	1	10-12	Pseudo- cholinestérase	Rénale
NON DEPOLARISANT	STEROIDE	PANCURONIUM	3-5	60-120	Hépatique	Rénale
		ROCURONIUM	1,5-2	45-75	Rénal	Hépto-Rénale
		VECURONIUM	2-3	45-75	Hépatique	Hépto-Rénale
	BENZYLISOQUINOLINE	ATRACURIUM	2-3	30-45	Voie Hoffmann	Rénale
		CISATRACURIUM	3-5	40-75	Voie Hoffmann	Rénale
		MIVACURIUM	2-3	15-20	Pseudo- cholinestérase	Rénale

Figure 11 : Pharmacologie comparée des curares (6)

1.2.2 Effets des curares sur les différents groupes musculaires de l'organisme

Il existe trois types de fibres musculaires, classées selon leurs caractéristiques morphologiques, biochimiques et fonctionnelles.

Les fibres de type I possèdent un métabolisme de type oxydatif grâce à leur grand nombre de mitochondries et leur vascularisation riche, leur conférant une importante capacité à métaboliser l'ATP par l'oxygène. Leurs vitesses de contraction et de relaxation

sont lentes et leur résistance à la fatigue importante. Elles sont essentiellement rencontrées dans les muscles posturaux.

Les fibres de type IIa sont des fibres de type intermédiaire, associant vitesse de contraction rapide et résistance à la fatigue intermédiaire. Elles constituent les muscles des membres inférieurs.

Les fibres de type IIb présentent un métabolisme aérobie faible, en raison de leur moins grande richesse en mitochondries et en reticulum sarcoplasmique que les fibres de type I. Leur plus grand contenu en glycogène leur confère une capacité anaérobie lactique. Leur vitesse de contraction est élevée mais leur résistance à la fatigue est faible.

La vitesse de contraction d'un muscle et la sensibilité aux curares dépendent du pourcentage respectif de chaque type de fibres. Ceci peut être expliqué en partie par une différence dans la proportion de récepteurs nicotiques post-synaptiques, les fibres lentes possédant moins de récepteurs et étant ainsi plus sensibles aux curares.

Les muscles respiratoires dont le diaphragme, les muscles adducteurs laryngés et les muscles de la paroi abdominale sont plus résistants à l'action des curares non dépolarisants que les muscles périphériques, comme l'adducteur du pouce. En revanche, les muscles de la paroi postérieure du pharynx et de la base de langue, assurant la déglutition et la perméabilité des voies aériennes supérieures, sont parmi les plus sensibles à l'action des curares. Il a ainsi été décrit des troubles de la déglutition en cas de curarisation résiduelle (7).

Muscle	Sensibilité
Cordes Vocales	<p>Résistants</p>  <p>Sensibles</p>
Diaphragme	
Grand Droit de l'abdomen	
Sourcilier	
Adducteur du pouce	
Orbiculaire de l'œil	
Base de langue	
Masséter	
Paroi postérieure du pharynx	

Figure 12 : Sensibilité des groupes musculaires de l'organisme aux curares

Ainsi, chaque muscle de l'organisme possède une sensibilité propre aux curares. La Dose active 95% (DA 95) permet d'exprimer cette variabilité. Elle se définit par la dose de curares entraînant une dépression de 95% de l'amplitude de la réponse musculaire au niveau de l'adducteur du pouce, obtenue après une stimulation supramaximale unique. Plus un curare est puissant, plus la DA95 est faible.

1.2.3 Indications

L'utilisation des curares lors d'une anesthésie générale a fait l'objet de recommandations. Les indications sont multiples, précisées par la SFAR à l'occasion d'une conférence de consensus en 1999 (8):

- faciliter l'intubation trachéale, notamment lors des inductions à séquence rapide
- faciliter la ventilation mécanique
- faciliter l'acte chirurgical, que ce soit concernant l'accès au site opératoire, la fermeture pariétale ou la limitation des pressions d'insufflation en chirurgie coelioscopique.

Lors de l'induction anesthésique, l'utilisation d'un curare permet l'immobilisation des cordes vocales en abduction grâce au relâchement des muscles laryngés, procurant de bonnes conditions d'intubation et diminuant ainsi les risques de traumatismes pharyngés, laryngés ou de lésions dentaires (9). La posologie doit être égale à au moins 2 fois la dose active 95% ou DA95, définie comme la dose de curare entraînant une dépression de 95% de l'amplitude de la réponse musculaire au niveau de l'adducteur du pouce, obtenue après une stimulation supramaximale unique. En effet, les muscles adducteurs laryngés et respiratoires (notamment le diaphragme) sont deux fois plus résistants à l'effet des curares non dépolarisants que les muscles périphériques comme l'adducteur du pouce (10).

L'utilisation de curares en per-opératoire se justifie par l'obtention d'un bloc neuromusculaire de qualité facilitant les conditions chirurgicales. L'intensité et la durée du bloc neuromusculaire requis sont variables en fonction de l'acte chirurgical.

1.3 La décurarisation

1.3.1 La curarisation résiduelle

1.3.1.1 Définition

Elle traduit l'absence de restauration complète de la force musculaire après l'administration d'un curare, définie par un rapport T4/T1 $< 0,9$ à l'adducteur du pouce après stimulation par mécanomyographie (11) (12). Il persiste alors un effet des curares, notamment au niveau des muscles ayant une plus grande sensibilité aux agents myorelaxants que sont les muscles impliqués dans la déglutition et la perméabilité des voies aériennes supérieures (muscles de la base de langue, de la paroi postérieure du pharynx et masséter) (13).

1.3.1.2 Fréquence de survenue

Dès 1979, Viby-Mørgensen et al. mettaient en évidence que 42 % des patients considérés comme décurarisés d'après des critères cliniques avaient en réalité un rapport $T_4/T_1 < 0,7$ (14).

Dans une étude observationnelle menée en 1995 incluant 568 patients ayant reçu du Vecuronium, 33% d'entre eux présentaient une curarisation résiduelle, définie alors par un rapport $T_4/T_1 < 0,7$, à l'arrivée en salle de surveillance post-interventionnelle. Parmi ces 568 patients, seuls 11 avaient bénéficié d'un monitoring de la curarisation au bloc opératoire et un seul patient avait bénéficié d'une décurarisation pharmacologique par Neostigmine (15).

Dans une étude menée par Debaene et al. en 2003, il a été démontré que deux heures après une injection unique de curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire (Vecuronium, Rocuronium ou Atracurium) réalisée pour l'intubation, 37% des patients présentaient encore un rapport $T_4/T_1 < 0,9$ (16).

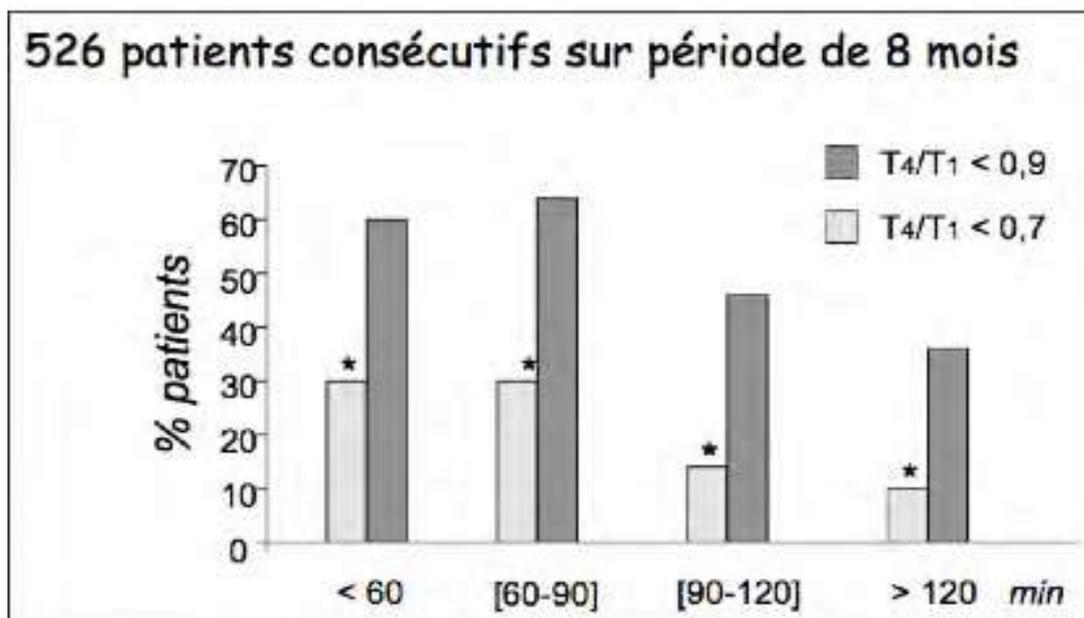


Figure 13: Incidence de la curarisation résiduelle (16)

Enfin une enquête de pratiques réalisée en 2006 et portant sur l'utilisation des curares en anesthésie a permis de mettre en évidence une sous-utilisation du monitoring de la curarisation, employé respectivement dans 52 et 74% des cas d'administrations de curares en doses uniques ou répétées. De plus, concernant la décurarisation

pharmacologique, seuls 6% des praticiens déclaraient utiliser la néostigmine à titre systématique et 26% de façon fréquente .

Actuellement, malgré la mise à disposition de molécules de curares de durée d'action courte ou intermédiaire, d'un monitoring instrumental et de recommandations formalisées concernant la décurarisation, la curarisation résiduelle est encore présente chez un patient sur deux dans la période post-opératoire et reste une complication sous-estimée par la majorité des anesthésistes français.

1.3.1.3 Morbidité

Le processus physiologique de déglutition reste compromis de façon significative y compris pour des rapports T4/T1 > 0,6, multipliant ainsi le risque de fausses routes par cinq (17) (18). Il a également été démontré que même en cas de retour à une fonction diaphragmatique normale, il persistait une relative paralysie et une incoordination de la musculature de la paroi postérieure du pharynx responsable de la perméabilité des voies aériennes supérieures (19). La persistance d'un bloc neuromusculaire résiduel est en outre associée à une diminution de la tonicité du muscle génioglosse à l'origine d'une diminution de l'espace rétroglotal et in fine d'une obstruction des voies aériennes supérieures. Ceci a été mis en évidence sur des images obtenues par IRM chez des volontaires sains éveillés, présentant un bloc neuromusculaire avec un TOF compris entre 0,5 et 0,8 (20). Les effets de la curarisation résiduelle sur ces groupes musculaires peuvent venir aggraver ceux secondaires aux concentrations résiduelles d'hypnotiques, alors à doses sub-anesthésiques.

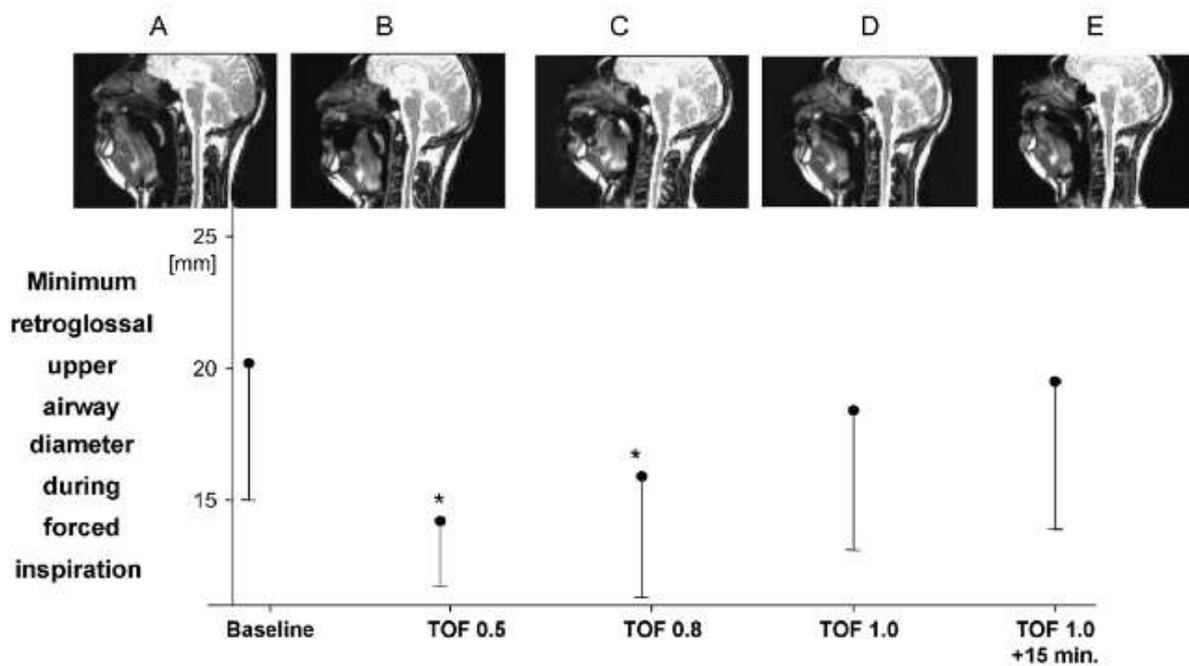


Figure 14: Obstruction des voies aériennes en fonction du degré de décurarisation (20)

La curarisation résiduelle a d'autres effets délétères sur le plan respiratoire, notamment celui de diminuer la réponse ventilatoire à l'hypoxémie, présente au réveil chez plus d'un patient sur deux (21). Ainsi, pour un rapport T4/T1 à 0,7, la ventilation minute est abaissée de 30% par rapport à un sujet non curarisé, notamment par un effet au niveau des chémorécepteurs carotidiens par blocage des récepteurs cholinergiques.

Ces aspects néfastes de la curarisation résiduelle favorisent la survenue de complications respiratoires post-opératoires, telles que des apnées obstructives ou des inhalations par dysfonction pharyngée, comme il l'a été mis en évidence par Berg et al. dans une étude prospective randomisée incluant 691 patients en 1997 (22).

Plus récemment, une étude cas-témoin a permis de confirmer le rôle de la curarisation résiduelle dans la morbidité respiratoire post-opératoire à court terme. Une curarisation résiduelle était mise en évidence chez 90% des patients qui présentaient une complication respiratoire au cours des 15 premières minutes du séjour en SSPI, contre 10% chez ceux qui ne présentaient pas de telles complications (23).

La curarisation résiduelle a été mise en évidence comme facteur indépendant de survenue de complications respiratoires post-opératoires (22). Par ailleurs, la décurarisation pharmacologique en fin d'intervention est associée à une réduction de la mortalité à 24 heures (24).

L'existence d'une curarisation résiduelle responsables de phénomènes tels qu'une diplopie, des troubles de la déglutition ou l'incapacité à s'asseoir peuvent être également être à l'origine d'une angoisse pour le patient (25) (18).

1.3.1.4 Diagnostic

Le recours au monitoring instrumental a longtemps été délaissé au profit des tests cliniques. Ainsi, la récupération d'une ventilation minute satisfaisante a longtemps été considérée comme garante de la régression du bloc neuromusculaire.

D'autres tests cliniques, visant à évaluer la curarisation de groupes musculaires périphériques plus sensibles à l'action des curares, ont été utilisés, comme la capacité à maintenir la tête (head lift test), le bras ou la jambe surélevée plus de 5 secondes ou à résister à la traction d'une canule buccale. Mais la mauvaise sensibilité de ces tests et leur difficulté de mise en oeuvre lors de la levée de l'hypnose ont conduit à ne pas recommander l'utilisation de ces tests de façon isolée pour établir le diagnostic de curarisation résiduelle.

Bien que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des curares aient été étudiées à de nombreuses reprises et que chaque produit possède une demi-vie propre et ainsi une durée d'action théorique, la surveillance de la profondeur du bloc neuromusculaire ne doit pas s'effectuer de façon exclusive sur ces paramètres. Il existe en effet une variabilité interindividuelle mise en évidence dès 1967 et rapportée dans une étude réalisée chez 100 patients recevant la même dose de d-turbocarine et parmi lesquels certains présentaient une curarisation complète tandis que d'autres une absence totale de myorelaxation (26).

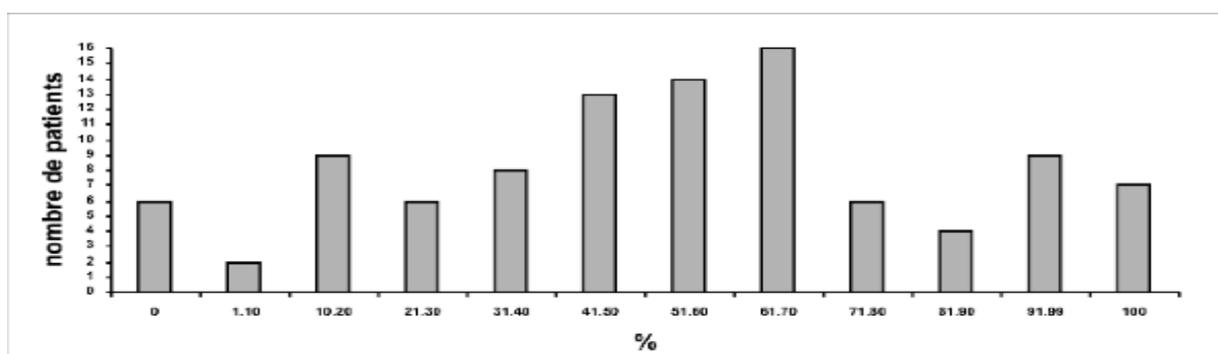


Figure 15 : Variabilité de la curarisation après une injection unique de d-turbocarine (26)

De plus, en cas d'injections répétées ou de perfusion continue, il devient difficile d'appliquer ces paramètres pharmacologiques. En outre, des facteurs liés au patient peuvent intervenir dans la pharmacocinétique des curares, comme une obésité ou une modification de la fonction rénale ou hépatique concernant les curares stéroïdiens. Enfin, certains médicaments peuvent potentialiser les effets des curares, comme les agents halogénés, certains antibiotiques (aminosides) ou le sulfate de magnésium.

Dès 1958, la survenue d'apnées au moment du réveil de l'anesthésie, jusqu'alors inexplicables, a conduit à proposer l'usage du monitoring neuromusculaire pour le diagnostic de la curarisation résiduelle post-opératoire (27).

Avant les années 1970, la récupération d'une ventilation minute était considérée comme un critère valide de décurarisation.

A partir du début des années 1970 est apparu l'intérêt d'utiliser le rapport T4/T1 du train-de-quatre, et la valeur seuil de 0,7 était alors retenue pour éliminer l'existence d'une curarisation résiduelle (28).

Or il a été démontré dès la fin des années 1980 qu'à ce seuil pouvait alors persister une faiblesse des muscles assurant la perméabilité des voies supérieures et la déglutition (19). De plus, à ce stade, des volontaires sains pouvaient se plaindre de symptômes de fatigues musculaire, tels qu'une diplopie, une difficulté d'élocution ou une incapacité à s'asseoir (29). Enfin, des techniques d'appréciation de la fonction pharyngée, comme la vidéomanométrie qui mettait en évidence une incoordination entre la musculature pharyngée et celle du sphincter supérieur de l'oesophage et la vidéoradiographie qui objectivait une fuite de liquide de contraste dans le larynx lors de la déglutition, ont fait retenir le seuil de 0,9 au train-de-quatre pour éliminer une curarisation résiduelle (18) (11).

Ainsi, le monitoring instrumental doit être privilégié par rapport à l'utilisation des tests cliniques ou d'évaluations basées sur la pharmacologie des curares, car il permet d'exclure avec certitude une curarisation résiduelle. Au train-de-quatre, le rapport T1/T4 obtenu doit être supérieur à 0,9. Le DBS est plus sensible que le train-de-quatre mais il ne permet pas de détecter un épuisement musculaire pour des rapports T4/T1

supérieurs à 60% et pris de façon isolée ne permet pas d'exclure de façon formelle une curarisation résiduelle (30).

1.3.2 Décurarisation pharmacologique

La prévention de la curarisation résiduelle repose à la fois sur le monitoring et le recours à la décurarisation pharmacologique, appelée abusivement antagonisation. Le monitoring favorise d'ailleurs les pratiques d'antagonisation pharmacologique (31).

De plus, il semble difficile de concilier le maintien d'une curarisation jusqu'à la fin de l'intervention, parfois nécessaire particulièrement au moment de la fermeture pariétale, avec une élimination lors du réveil permettant l'extubation du patient, selon les critères précédemment définis.

La disponibilité de molécules ayant des propriétés décurarisantes est donc un élément à prendre en compte dans la gestion de la curarisation.

1.3.2.1 Néostigmine

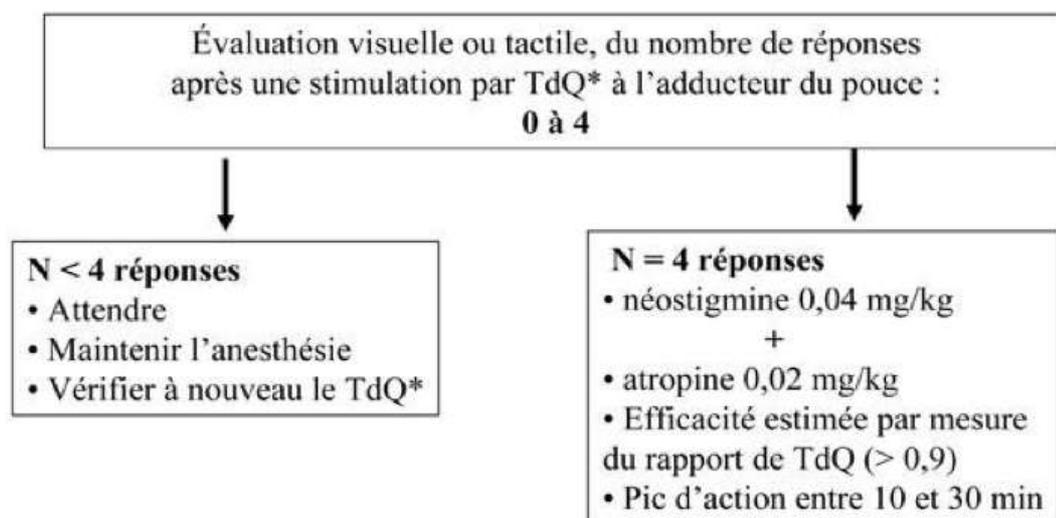
Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, enzyme permettant la dégradation de l'acétylcholine en acétate et choline dans la fente synaptique. Son action est donc suivie d'une augmentation transitoire de la concentration d'acétylcholine, non seulement au niveau de la fente synaptique mais également au niveau de toutes les synapses du système nerveux parasympathique qui disposent de récepteurs cholinergiques. Les curares non dépolarisants étant des antagonistes compétitifs de l'acétylcholine, un excès d'acétylcholine (la molécule agoniste) dans la fente synaptique pourra, selon la loi d'action de masse, libérer ces récepteurs des curares non dépolarisants. Ceci est valable à condition que le rapport des concentrations entre l'agoniste et l'antagoniste soit en faveur de l'agoniste.

Ces caractéristiques pharmacologiques ont des implications cliniques. Ainsi, le délai d'action de la néostigmine est d'autant plus lent (de 5 à 20 minutes) que le degré du bloc neuromusculaire est important (32). De plus, en cas de bloc neuromusculaire trop profond, la concentration du curare non dépolarisant est trop importante par rapport à celle de l'acétylcholine et la néostigmine sera non seulement inefficace mais il existera alors un risque de recurarisation (33). De plus, son efficacité est ralentie en cas d'hypothermie ou d'administration d'agents halogénés.

Les contre-indications de la néostigmine sont une hyperréactivité bronchique non équilibrée, une maladie de Parkinson et une curarisation par la succinylcholine ou le mivacurium.

Les effets secondaires sont de type cholinergique, secondaires à l'activation des récepteurs muscariniques par l'acétylcholine dont la concentration est augmentée. On peut rencontrer des nausées, une hypersialorrhée ou une bradycardie. L'administration de Néostigmine devra donc se faire de façon conjointe avec une injection d'atropine ou de glycopyrrolate, non disponible en France, pour contrebalancer ces effets muscariniques (34).

En pratique, la Néostigmine doit être utilisée pour antagoniser les blocs neuromusculaires de profondeur modérée, c'est-à-dire une fois la décurarisation spontanée amorcée. Selon les recommandations actuelles, l'antagonisation d'un curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire par la néostigmine peut-être envisagée à partir du moment où le patient présente au moins quatre réponses au train-de-quatre, avec un objectif de rapport $T4/T1 > 0,9$. La posologie de néostigmine recommandée est de 40 ug/kg et celle d'atropine de 10 à 15 ug/kg. Ces recommandations sont présentées dans la figure ci-après.



* TdQ : train-de-quatre

Figure 16 : Algorithme d'utilisation de la néostigmine (35)

Il a été évoqué la possibilité de diminuer les doses de néostigmine en fonction du degré de profondeur du bloc neuromusculaire, ceci afin d'entraîner moins d'effets secondaires (36).

1.3.2.2 *Sugammadex*

Il s'agit d'une nouvelle molécule, véritable antagoniste des curares stéroïdiens, développée pour interagir spécifiquement avec le rocuronium, mais qui peut se fixer avec une très forte affinité sur le vécuronium (37) (38).

Cette cyclodextrine possède une cavité hydrophobe entourée de pôles hydrophiles, dont la surface est chargée négativement. Ces charges négatives attirent de façon stable les charges positives du groupement ammonium quaternaire de la molécule de rocuronium, qui se retrouve alors encapsulée. Cette chélation irréversible entraîne une baisse rapide de la concentration de rocuronium libre au niveau plasmatique, créant ainsi un gradient de concentration de cette molécule entre le plasma et la jonction neuromusculaire, favorisant le déplacement des molécules de rocuronium des récepteurs cholinergiques vers le plasma (39). Cette molécule, biologiquement inactive, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et l'élimination du complexe rocuronium-sugammadex se fait de façon inchangée dans les urines par filtration glomérulaire.

En cas d'insuffisance rénale sévère, définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min/m², il existe un risque de recurarisation tardive (après la 24^{ème} heure). L'effet indésirable le plus fréquemment décrit est une dysgueusie.

La dose de sugammadex à administrer dépend du degré de profondeur du bloc neuromusculaire à antagoniser. Le respect des recommandations permet d'éviter le risque de recurarisation, tout en adoptant une stratégie économique.

Les trois schémas posologiques proposés sont les suivants :

- en cas d'antagonisation d'un bloc profond, défini par l'existence de moins de deux réponses au train-de-quatre mais la présence d'au moins une réponse au compte post-tétanique, la posologie est de 4 mg/kg. Le délai médian de récupération est alors de trois minutes

- en cas d'antagonisation d'un bloc modéré, défini par la présence d'au moins deux réponses au train-de-quatre, la posologie est de 2 mg/kg. Le délai médian de récupération est alors de deux minutes

- en cas de nécessité de décurarisation immédiate, une dose de 16 mg/kg est préconisée. Le délai médian de récupération d'un rapport T4/T1 > 0,9 sera alors de 90 secondes, dans le cas où le sugammadex est injecté trois minutes après 1,2 mg/kg de rocuronium. Cette posologie n'est pas validée en cas d'utilisation du vécuronium, l'affinité du sugammadex pour le vécuronium étant moins forte que pour le rocuronium. Si dans les 24 heures suivant l'administration du sugammadex, une curarisation est nécessaire, il conviendra d'utiliser des curares non stéroïdiens.

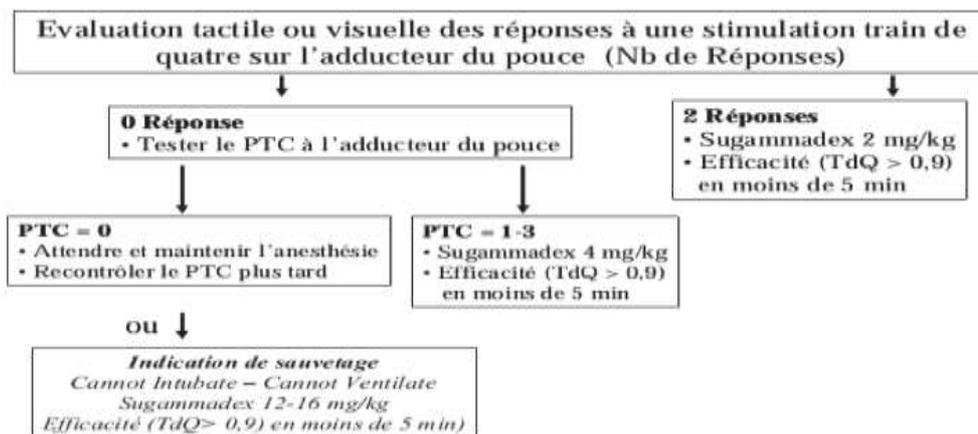


Figure 17 : Algorithme d'utilisation du sugammadex (35)

1.4 Le monitoring de la curarisation

1.4.1 Intérêt du monitoring

Le monitoring de la curarisation permet de mesurer la profondeur du bloc neuromusculaire et de répondre ainsi aux différents problèmes qui peuvent être rencontrés au cours de l'anesthésie générale

-lors de l'induction : la profondeur du bloc neuromusculaire est-elle optimale pour intuber la trachée dans les meilleures conditions ?

-lors de l'acte chirurgical : le relâchement musculaire est-il suffisant pour obtenir les meilleures conditions chirurgicales, et si des nouvelles doses de curares sont requises, quel est le meilleur moment pour les administrer?

-lors du réveil : existe-t-il une possibilité de curarisation résiduelle et si oui, est-il nécessaire d'utiliser d'antagoniser le bloc neuromusculaire ?

En effet, même si la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des différents agents bloqueurs est connue, il existe une variabilité interindividuelle mise en évidence dès 1967 par Katz, dans une étude portant sur 100 patients recevant de la turbocarine à la même dose mais pour laquelle certains présentaient une curarisation complète et d'autres une absence de blocage neuromusculaire (26).

De plus, le monitoring permet de prendre en compte les interactions liées à l'emploi d'halogénés ou à la température (40).

1.4.2 Principes

Le monitoring de la curarisation repose sur le principe de la stimulation nerveuse en amont et la mesure de la réponse musculaire en aval.

Lors d'une stimulation nerveuse, la réponse musculaire augmente progressivement avec l'accroissement de l'intensité délivrée, un plateau étant atteint une fois tous les axones stimulés. Il s'agit alors de l'intensité maximale au-delà de laquelle la force musculaire n'augmentera plus malgré l'accroissement de l'intensité de la stimulation nerveuse. Cette intensité est variable d'un nerf à l'autre, d'environ 40-55 mA au niveau du nerf ulnaire et de 30-40 mA pour le nerf facial. Pour assurer des conditions de stimulation stables dans le temps, une intensité dite supramaximale, supérieure de 10% aux seuils précédemment définis, est utilisée. Des intensités submaximales, proposées car potentiellement moins douloureuses, notamment lors des phases de réveil, se sont révélées de précision insuffisantes et entraînant trop de variations dans les réponses pour être utilisées en pratique clinique.

La durée de chaque stimulation doit être courte, de 0,2 à 0,3 ms. Au-delà, deux potentiels d'action peuvent être générés pour une même stimulation.

Le voltage délivré par un stimulateur est compris entre 200 et 400 volts.

La qualité et le positionnement des électrodes en fonction du site de monitoring sont importants à respecter. Les moniteurs proposent la réalisation d'une calibration, afin de prendre en compte ces impératifs méthodologiques.

1.4.3 Les types de stimulation

1.4.3.1 *La stimulation unique*

La stimulation unique, ou twitch, à une fréquence de 0,1 Hz (soit une stimulation toutes les dix secondes) et une intensité supramaximale est le mode de stimulation le plus simple. Son manque de sensibilité le rend inutilisable seul en pratique clinique mais il est à la base d'autres techniques de monitoring couramment employées : le train de quatre et le compte post-tétanique.

1.4.3.2 *Le train-de-quatre (Td4)*

Il consiste en l'application répétitive de quatre twitches en deux secondes, soit à une fréquence de 2 Hz . Ce mode de stimulation repose sur le fait que l'augmentation de la fréquence de stimulation entraîne une fatigue musculaire, secondaire à la diminution de la libération d'acétylcholine à chaque impulsion en cas de bloc non dépolarisant.

Lors de l'installation du bloc neuromusculaire, les quatre réponses diminuent progressivement en commençant par la quatrième.

Au cours de la régression du bloc neuromusculaire, la réapparition d'une réponse est témoin d'une force musculaire comprise entre 0 et 10% de la valeur de référence. La présence d'une deuxième réponse correspond à une force musculaire entre 10 et 20%, la présence d'une quatrième à 25%. Dès lors que les quatre réponses musculaires sont présentes, on peut objectiver le rapport T4/T1, c'est-à-dire l'intensité de la quatrième réponse par rapport à la première. Un rapport T4/T1 supérieur à 90% permet d'éliminer une curarisation résiduelle (41). Une estimation clinique, qu'elle soit visuelle ou tactile, ne permet pas d'apprécier un épuisement de la réponse musculaire au-delà de 40%.

En cas de bloc dépolarisant, la diminution d'intensité des quatre réponses est identique. Un intervalle d'au moins 10 secondes doit être respecté entre deux stimulations.

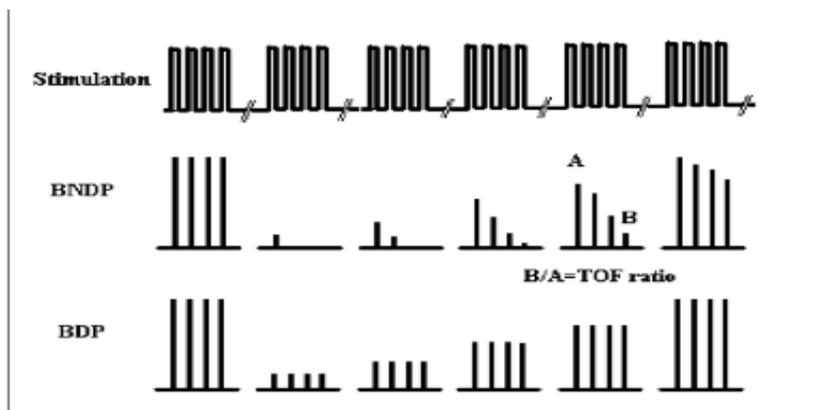


Figure 18: Stimulation par train-de-quatre (2)

1.4.3.3 La stimulation tétanique

Il s'agit d'un mode de stimulation reposant sur l'application d'un téтанos à fréquence élevée, en général 50 HZ, pendant 5 secondes. Il s'en suit une contraction soutenue et douloureuse en l'absence de curarisation. Après cette stimulation téтанique, la réponse au simple twitch est augmentée pendant 60 secondes. Cette facilitation post-téтанique est secondaire à la mobilisation d'acétylcholine lors de la stimulation téтанique, le rapport entre les molécules de curare et d'acétylcholine étant en faveur du neurotransmetteur, permettant alors d'obtenir une meilleure réponse musculaire. La sensibilité de ce test reste inférieure à 75% pour détecter un rapport T4/T1 inférieur à 90%. Ce phénomène de facilitation post-téтанique est utilisé dans le mode de stimulation appelé compte post téтанique.

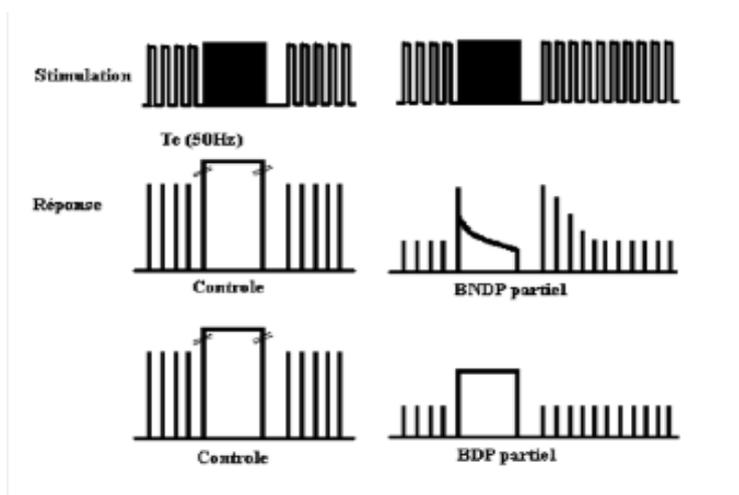


Figure 19: Stimulation téтанique à 50 Hz, précédée et suivie des twitches à 0,1 Hz

1.4.3.4 *Le compte post-tétanique (PTC)*

Cette stimulation consiste en l'application d'une stimulation tétanique pendant 5 secondes, suivie d'un intervalle libre de 3 secondes, puis de 10 twitches à une fréquence de 1 Hz, soit un par seconde. Selon le degré de profondeur du bloc neuromusculaire, le nombre de réponses est plus ou moins important. Pour un myorelaxant donné, ce nombre est prédictif du délai de réapparition de la première réponse au Td4 en fonction du nombre de réponses au PTC. Le PTC permet de monitorer les blocs profonds, lorsqu'il n'existe plus de réponse au Td4 (42).

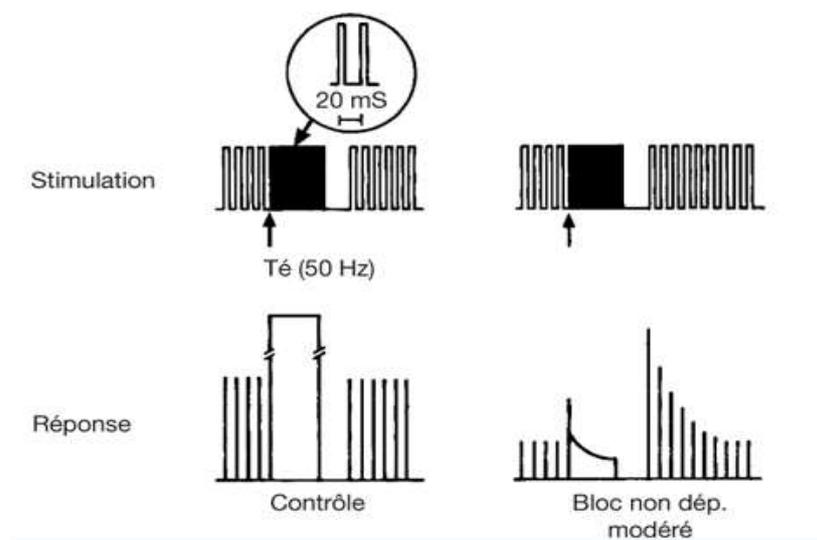


Figure 20: Stimulation par compte post-tétanique (2)

1.4.3.5 *La stimulation en double burst (DBS)*

Ce mode de stimulation est utilisé lors de la phase de réveil pour détecter une potentielle curarisation résiduelle. Le principe est l'application de deux stimulations téaniques à une fréquence de 50 Hz, séparées par un intervalle de 750 ms (43). Le DBS 3,3 consiste en l'application de trois impulsions dans chaque série ; le DBS 3,2 comprend lui trois impulsions dans la première série et deux dans la deuxième et paraît posséder une moins bonne sensibilité dans le diagnostic des curarisations résiduelles (43).

La réponse attendue en l'absence de curarisation est l'apparition de deux contractions musculaires bien individualisées. En cas de curarisation résiduelle, il existe un épuisement de la deuxième réponse par rapport à la première. Le DBS est dit soutenu lorsque les 2 réponses paraissent identiques de façon visuelle ou tactile. La sensibilité de

ce test n'est pas suffisante pour détecter les curarisations résiduelle de faible importance, c'est-à-dire lorsque le rapport T4/T1 devient supérieur à 60% (44) (45). Sa sensibilité, c'est-à-dire la probabilité pour que le test soit positif (sensation de faiblesse ressentie) chez les patients présentant un rapport T4/T1 inférieur 0,9 est de 29 % seulement Pour ce type de paramètre, c'est la valeur prédictive négative qui est, avec la sensibilité, la caractéristique la plus pertinente. Elle correspond à la probabilité qu'il n'y ait pas de curarisation résiduelle post-opératoire lorsque le test est jugé normal (négatif) et elle est pour le DBS de 29 %, exposant donc au risque de fausse mesure négative dans près de 70 % des cas. En revanche, sa valeur prédictive positive, c'est-à-dire la probabilité pour qu'un patient ait un rapport T4/T1 inférieur à 0,9 alors que l'on ressent une faiblesse au DBS (test positif) est proche de 100 % (46).

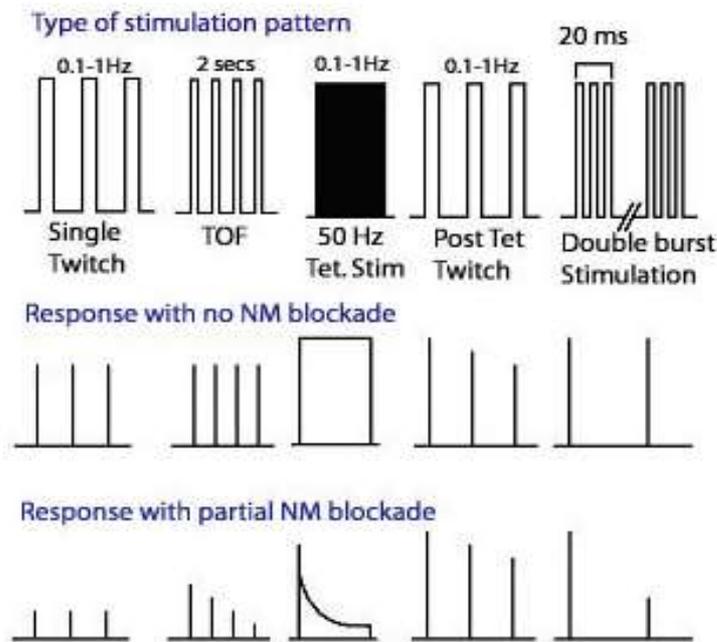


Figure 21: Types de stimulation utilisés dans le monitoring neuromusculaire

1.4.4 Estimation du bloc neuromusculaire

1.4.4.1 Estimation clinique

L'appréciation du degré de curarisation s'est longtemps basée uniquement sur des critères cliniques, comme la surveillance des pressions d'insufflation en ventilation

contrôlée ou la survenue de mouvements en per-opératoire. Or il s'avère que ces critères, non spécifiques, ne garantissent pas un bloc neuromusculaire de qualité.

Lors de la phase de réveil, la réapparition d'une ventilation minute et d'une fréquence respiratoire satisfaisantes ont longtemps été considérées comme le témoin d'une décurarisation. Or il est admis que les muscles respiratoires, comme le diaphragme, et les muscles adducteurs laryngés sont les plus résistants aux curares et que leur décurarisation ne garantit pas la régression du bloc neuromusculaire au niveau de muscles comme les masséters ou les muscles supra-hyoïdiens, qui assurent la déglutition et la perméabilité des voies aériennes supérieures.

Le head lift test, c'est-à-dire la capacité à décoller la tête du plan du lit pendant au moins 5 secondes, est fréquemment utilisé comme test clinique d'exploration de la curarisation résiduelle. Il avait été montré initialement que cette manoeuvre n'était pas réalisable chez des patients dont le rapport T4/T1 était inférieur à 0,4 (28). Plus récemment, il a été montré que plus de 80 % des patients étaient capables de soulever la tête avec un rapport T4/T1 de 0,6. Cet effort pouvait être soutenu cinq secondes chez pratiquement 100 % des patients et dix secondes chez 80 % des patients dont le rapport T4/T1 était encore de 0,7 (47)

De plus, ce test nécessite la coopération du patient, qui peut être compromise en raison des effets résiduels des hypnotiques et n'a plus de valeur si la tête est maintenue moins de 5 secondes ce qui est souvent le cas.

La force de préhension de la main présente l'intérêt d'évaluer le bloc résiduel sur des groupes musculaires périphériques plus sensibles à l'action des curares que les muscles respiratoires. Cependant, sa réalisation est également dépendante de la volonté du patient et des conditions de l'examen (compréhension, effets résiduels des anesthésiques...). La capacité à maintenir surélevés le bras ou la jambe hors du plan du lit a également été considérée comme un test diagnostique de la curarisation résiduelle. Toutefois, ces évaluations cliniques semblent mal corrélées avec la mesure du rapport T4/T1 (48)

L'épreuve clinique qui consiste à faire retenir, contre une traction, une canule buccale entre les dents, serait une des plus sensibles dans le diagnostic d'une curarisation résiduelle. Chez des volontaires sains, l'épreuve n'est réalisée correctement que pour des rapports T4/T1 de plus de 0,85 (48). Cependant ce test est impossible à réaliser

chez des patients intubés alors que la curarisation résiduelle doit éliminée avant l'extubation

1.4.4.2 Evaluation visuelle ou tactile

Ce type d'estimation est valable lorsqu'il s'agit de compter un nombre de réponses musculaires, comme lors d'un train-de-quatre ou d'un compte post-tétanique

En revanche, la constatation d'un épuisement musculaire, notamment au Td4 pour des rapports T4/T1 supérieurs à 0,4 ou au DBS en cas de rapport T4/T1 supérieur à 0,6, est plus difficile à évaluer, y compris pour des observateurs expérimentés. Ce manque de sensibilité peut-être à l'origine d'une absence de mise en évidence d'une curarisation résiduelle.

1.4.4.3 Monitoring instrumental

L'évaluation instrumentale permet d'obtenir des données quantitatives, garantissant une fiabilité dans la surveillance de la curarisation et de la décurarisation.

1.4.4.3.1 La mécanomyographie

Cette technique, qui permet d'enregistrer directement la force musculaire, est la méthode de référence dans le monitoring de la curarisation (49). Elle utilise un transducteur de force placé au niveau de la première phalange du pouce, sur laquelle est appliquée une précharge de 300 g et la stimulation du nerf ulnaire entraîne alors une contraction isométrique au niveau de l'adducteur du pouce. A l'aide d'un transducteur, la force musculaire est convertie en un signal électrique, qui une fois amplifié peut être visualisé sur un écran ou enregistré sur du papier.

Plusieurs éléments font obstacle à son utilisation en pratique clinique, notamment la nécessité d'une parfaite immobilité de la main, l'encombrement des appareils de mesure et le fait que seul la réponse du muscle adducteur du pouce puisse être enregistrée.



Figure 22 : Mécanomyographe

1.4.4.3.2 L'électromyographie

Cette méthode de monitoring neuromusculaire est basée sur l'enregistrement du potentiel d'action d'un nerf moteur après stimulation. L'aire sous la courbe enregistrée est corrélée à la force musculaire (47). Cette technique requiert une calibration précise et une période de stabilisation du signal. De plus, certains facteurs comme la température ou l'utilisation d'un bistouri électrique peuvent interférer avec cette technique, la rendant non utilisable en routine clinique.

1.4.4.3.3 L'accéléromyographie

Le principe de l'accéléromyographie repose sur la deuxième loi de Newton selon laquelle la force (F) est égale au produit de la masse (M) par l'accélération (a), soit $F=M \times a$. L'accélération d'un muscle est corrélée de façon linéaire à la force développée par ce muscle et peut donc être mesurée de façon objective à l'aide d'un capteur d'accélération piézoélectrique, dont le déplacement provoque une différence de potentiel proportionnelle à l'accélération. La masse étant constante, la force développée est proportionnelle à cette accélération (50). Les sites musculaires accessibles sont l'adducteur du pouce (stimulation du nerf ulnaire), le muscle sourcilier (stimulation du nerf facial) et le muscle fléchisseur du gros orteil (stimulation du nerf tibial postérieur). Afin de garantir une précision dans les mesures, l'appareil doit être calibré avant administration du curare et la mesure doit se faire de façon continue et non ponctuelle.

La calibration durant moins d'une minute, il est possible de le faire au moment de l'induction de l'anesthésie.

La hauteur du twitch de contrôle (T1) correspond à la hauteur du twitch lorsque le patient n'est pas curarisé. Pendant la calibration, sa hauteur est normalement fixée à 100% et va servir de comparaison pour les stimulations ultérieures. La hauteur du twitch peut être influencée par l'importance du signal du capteur d'accélération ainsi que par l'intensité du courant de stimulation. La calibration permet de contrôler ces deux facteurs. En effet, l'intensité du signal fourni par le capteur d'accélération peut varier d'un patient à l'autre. Afin d'établir une valeur de référence avant d'injecter le myorelaxant, la sensibilité du gain du capteur est réglée pour obtenir un twitch de référence égal à 100 %. Pour obtenir cette valeur de référence, le courant est progressivement augmenté jusqu'à obtenir une réponse musculaire et donc une hauteur du twitch maximale et stable à plus ou moins 10%. A ce moment là, toutes les fibres musculaires innervées par ce nerf se contractent. C'est seulement quand ce seuil et la hauteur du twitch ne sont plus influencés par l'intensité du courant de stimulation, que l'on considère avoir obtenu la stimulation supramaximale. Cette intensité dépend aussi de la fréquence de stimulation. Le courant maximal délivré par les neurostimulateurs est de 60-80 mA. La durée de stimulation recommandée est de 200 micro secondes, et doit rester inférieure à 300 microsecondes car elle pourrait alors diminuer l'intensité de la stimulation.

Un des autres critères de qualité du monitoring neuromusculaire est l'immobilité du bras et de l'avant-bras pendant les mesures. L'application d'une précharge de 75 à 150g, permettant d'éviter que le pouce ne rentre en contact avec la paume de la main augmente également la précision des mesures (51).

Il est également souhaitable d'avoir une valeur contrôle initiale stable pendant au moins deux à cinq minutes avant injection du curare. Cette stabilisation peut être obtenue soit en stimulant par des train-de-quatre ou des stimulations simples pendant vingt minutes, soit en appliquant une stimulation téτανique de 50 Hz pendant cinq secondes, réduisant ainsi le temps de stabilisation du signal à cinq minutes (52).

Enfin, l'accéléromyographie surestime la récupération neuromusculaire comparée à la mécanomyographie. Ainsi, les valeurs de base de l'accéléromyographie sont souvent supérieures à 1. Dans ce cas, un rapport T4/T1 plus élevé est requis pour exclure une curarisation résiduelle. Sachant que ce rapport est de 0,9 en mécanomyographie, il sera

supérieur et tendra vers 1 en accéléromyographie. Afin d'augmenter la précision du résultat, il est donc recommandé de normaliser, c'est-à-dire de rapporter les valeurs au rapport T4/T1 de base, en divisant la valeur fournie par le moniteur par ce rapport de base (53) (51).

L'accéléromyographie est la méthode la plus fréquemment utilisée en pratique clinique de par sa simplicité d'utilisation, son faible encombrement et son faible coût. Il existe une bonne concordance entre l'accéléromyographie et la mécanomyographie, même si les résultats ne sont pas interchangeables (54) (46) (51).

Malgré ces limites, l'accéléromyographie est considérée comme un outil pouvant être utilisée en recherche clinique (53).



Figure 23 : Accéléromètre (TOF-Watch SX®)

1.4.4.3.4 La kinémyographie

Le principe de cette technique est proche de celui de l'accéléromyographie. Mais dans cette technique, c'est le mouvement du doigt qui est mesuré et non plus son accélération, à l'aide d'une pince, contenant un transducteur piézoélectrique, placée entre le pouce et l'index et qui analyse le rapprochement entre ces deux extrémités. L'appareil de mesure se présente sous la forme d'un module intégré au scope de surveillance du patient.

1.4.5 Sites de stimulation

Trois sites de stimulation sont accessibles en pratique clinique :

- le nerf ulnaire dont la stimulation provoque l'adduction du pouce
- le nerf tibial postérieur dont la stimulation provoque la flexion du gros orteil
- la branche temporale du nerf facial dont la stimulation provoque la contraction du muscle sourcilier et entraîne l'élévation de la partie la plus interne du sourcil

La cinétique des muscles adducteur du pouce et fléchisseur du gros orteil reflète celle des muscles de la base de langue et de la paroi postérieure du pharynx et est donc utilisée lors de la décurarisation.

La stimulation du muscle sourcilier est quant à elle employée pour l'exploration des blocs profonds.

1.4.6 Conduite pratique du monitoring

1.4.6.1 *Curarisation lors de l'induction*

La cinétique du muscle sourcilier étant celle qui reflète le mieux celles des muscles adducteurs laryngés et du diaphragme, c'est celle qui elle doit être privilégiée pour le monitoring de la curarisation lors de la phase d'induction de l'anesthésie. Lorsqu'il n'existe plus de contractions observées après stimulation du nerf facial par train-de-quatre, l'intubation trachéale peut être réalisée dans de bonnes conditions, limitant ainsi les risques de traumatismes laryngés et dentaires. En revanche, si de une à quatre contractions sont présentes, il convient d'attendre ou d'administrer une dose supplémentaire de curare si celle-ci n'a pas été optimale.

1.4.6.2 *Curarisation per-opératoire*

Le monitoring du degré de profondeur du bloc neuromusculaire en per-opératoire a pour but d'adapter le niveau de curarisation afin d'offrir les meilleures conditions chirurgicales possibles, tout en guidant le rythme des réinjections éventuelles, ceci dans le but d'éviter le surdosage et l'accumulation de myorelaxants qui obligeraient à prolonger inutilement l'anesthésie.

Le choix du type et du site de stimulation sont orientés en fonction du degré de curarisation requis.

Quand une curarisation profonde est nécessaire (en chirurgie abdominale, thoracique, gynécologique ou urologique), l'absence de réponse au train-de-quatre au niveau de l'adducteur du pouce ne garantit pas une paralysie complète du diaphragme et ne prévient donc pas d'un risque de toux ou d'extériorisation des viscères.

Dans cette situation, le monitoring de la curarisation peut alors s'effectuer de deux manières.

Le clinicien peut utiliser le compte post-tétanique au niveau de l'adducteur du pouce et les réponses sont alors estimées de façon tactile ou visuelle.

- en l'absence de réponse musculaire observée, le bloc neuromusculaire est très profond et une réinjection de curares n'est pas nécessaire
- en présence de une à cinq réponses, le bloc est compatible avec la poursuite de la chirurgie
- en présence de cinq contractions ou plus, le bloc neuromusculaire est considéré comme insuffisant et une nouvelle administration de curares est nécessaire

Le monitoring par train-de-quatre au niveau du nerf facial, qui peut être répété toutes les 10 secondes, permet également de monitorer une curarisation profonde. Les contractions du muscle sourcilier sont observées visuellement.

- en l'absence de contraction observée, le bloc est considéré comme très profond
- en présence d'une à deux contractions, le bloc est profond, autorisant la poursuite de la chirurgie
- si trois ou quatre réponses sont observées, la profondeur du bloc n'est pas suffisante et il faut procéder à une nouvelle injection de curares

Une curarisation modérée peut être suffisante dans certains types de chirurgie, notamment la chirurgie orthopédique, car la paralysie diaphragmatique n'est plus un impératif. Le monitoring peut alors être effectué par train-de-quatre au niveau du muscle adducteur du pouce ou fléchisseur du gros orteil.

- en l'absence de contraction observée, le bloc est très profond

- en présence de une à trois contractions, le bloc est compatible avec la poursuite de la chirurgie
- en présence de quatre contractions, le bloc est insuffisant, il faut alors administrer une nouvelle dose du curares, si la chirurgie le nécessite

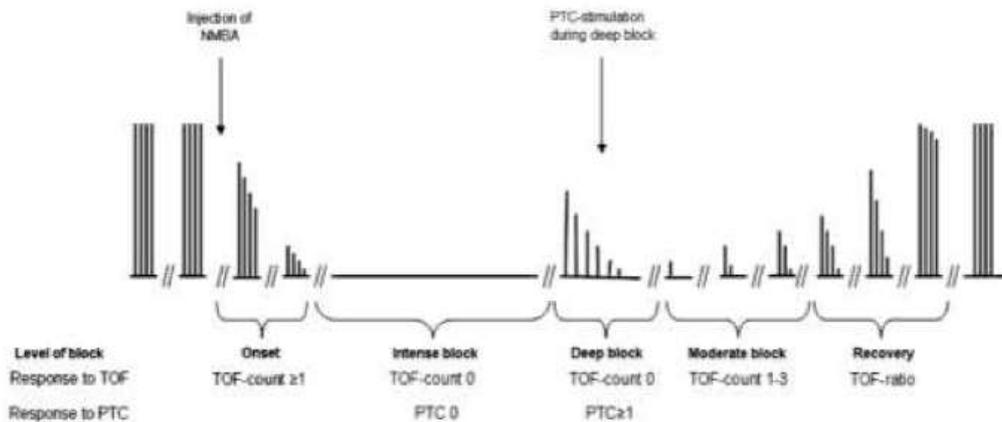


Figure 24 : Définition de la profondeur du bloc neuromusculaire (55)

1.4.6.3 Décurarisation en fin d'intervention

La prévention de la curarisation résiduelle, source de complications post-opératoires qui peuvent être sévères, repose en partie sur le monitoring de la curarisation lors de la phase de réveil.

Le monitoring doit alors être effectué au niveau d'un muscle pour lequel la sensibilité aux curares est élevée et la cinétique de curarisation lente. C'est le cas des muscles périphériques, et notamment de l'adducteur du pouce et des muscles pharyngolaryngés. En utilisant le monitoring par train-de-quatre, il est possible d'obtenir des données objectives et de quantifier le rapport T4/T1, pour lequel une valeur supérieure à 90% sera garante d'une absence de curarisation résiduelle et de guider le cas échéant une réversion pharmacologique.

Muscle stimulé	Type de stimulation	Induction	Entretien		Antagonisation	Décurarisation
			Curarisation profonde	Curarisation modérée		
Adducteur du pouce	TOF Train de quatre	Utilisable		Recommandé	Recommandé	Recommandé
	PTC compte post tétanique		Recommandé			
	DBS stimulation double burst					Utilisable
Muscle sourcilier	TOF	Recommandé	Recommandé	Utilisable		

Figure 25 : Sites et modes de stimulation recommandés en pratique clinique (56)

2. DEUXIEME PARTIE : ETUDE

2.1. Introduction

Le monitoring de la curarisation est donc un élément important dans la prévention des complications liées à la curarisation résiduelle. Concernant l'accéléromyographie, technique de monitoring la plus fréquemment utilisée en France, il est recommandé d'après les bonnes pratiques de procéder à une calibration avant l'administration d'agents myorelaxants.

Or, en routine clinique, le monitoring du bloc neuromusculaire est parfois initié après le début de la curarisation, rendant impossible la réalisation d'une calibration. De plus, il peut survenir une fois la curarisation débutée un changement de position de l'adducteur du pouce, un déplacement des électrodes de stimulation ou encore un défaut lié à la calibration, pouvant être à l'origine de valeurs ayant une moindre fiabilité prises de façon isolée. Dans ces situations et dans le cas où la curarisation n'est nécessaire que pour la pratique de l'intubation trachéale et/ou si un degré profond de bloc neuromusculaire n'est pas requis jusqu'à la fin de l'intervention, le clinicien pourrait être amené à adopter des stratégies alternatives de monitoring de la décurarisation.

Le DBS reste un mode de stimulation employé de façon courante par 37% des anesthésistes français lors de la phase d'évaluation du degré de décurarisation (57). Si cette technique est plus sensible que le train-de-quatre pour détecter une curarisation résiduelle (58) (43), elle ne permet pas de détecter les faibles niveaux de curarisation, c'est-à-dire lorsque le rapport T4/T1 excède 0,6 à 0,7. Utilisé de façon isolée, il a été démontré que sa valeur prédictive négative n'est que de 29%, signifiant que seuls 29% des patients présentant un DBS considéré comme soutenu ne présentaient pas de curarisation résiduelle, en comparaison à la technique de référence qu'est la mécanomyographie, dans une étude portant sur 65 patients réalisée en 2005 par Samet et al. (46) De plus, le DBS n'est utilisé que ponctuellement lors de la phase de décurarisation.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt du DBS comme test dynamique dans le monitoring de la décurarisation, en déterminant le temps nécessaire à une récupération optimale du bloc neuromusculaire (rapport T4/T1 > 0.9 objectivé par accéléromyographie) à partir du moment où les deux réponses du DBS sont visuellement identiques.

Ceci permettra de définir un délai nécessaire pour garantir une récupération optimale du bloc neuromusculaire après obtention de deux réponses visuellement identiques au DBS.

2.2. Matériels et méthodes

2.2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique, menée au CHU de Nancy Brabois pendant la période de juillet à septembre 2014.

Après soumission du protocole à la Direction de la Recherche et de l'Innovation, il était établi que cette étude relevait d'une déclaration normale auprès de la CNIL.

2.2.2. Population étudiée

2.2.2.1. Critères d'inclusion

Il s'agissait de patients majeurs, dont le score ASA évalué en consultation d'anesthésie était de 1 à 3, devant bénéficier d'une chirurgie avec nécessité de curarisation pour la pratique de l'intubation trachéale.

2.2.2.2. Critères de non-inclusion

Etaient exclus :

- les patients présentant un antécédent d'allergie aux curares
- les patients pour lesquels étaient prévus une difficulté d'intubation
- les patients nécessitant une induction en séquence rapide
- les patients bénéficiant d'une chirurgie où un des bras n'était pas accessible au monitoring de la curarisation
- les patients nécessitant l'administration d'une nouvelle dose de curares au cours de la chirurgie
- les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

2.2.3. Protocole d'anesthésie

Dès l'arrivée au bloc opératoire, les patients bénéficiaient de la mise en place d'un monitoring incluant un enregistrement continu électrocardiographique, l'enregistrement intermittent de la pression artérielle non invasive, une oxymétrie de pouls et une mesure en continu de la capnographie. La température centrale était monitorée par sonde oesophagienne.

La surveillance de l'anesthésie était assurée par la mesure de la fraction expirée d'halogénés et de la CAM (Concentration Alvéolaire Minimale), l'analyse de la profondeur de l'anesthésie par utilisation du BIS (Index bispectral) et par le monitoring de la curarisation.

Après préoxygénation, l'induction de l'anesthésie se faisait par injection d'un bolus de propofol et administration de rémifentanil selon le mode AIVOC (Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration) en utilisant le modèle de Minto.

Après disparition du réflexe ciliaire, la possibilité de ventilation au masque facial était vérifiée et une fois l'accéléromètre calibré, une injection de rocuronium était réalisée à la posologie de 0,6 mg/kg de poids idéal, avec attente de la disparition des quatre réponses au tain-de-quatre pour pratique de l'intubation oro-trachéale.

L'entretien de l'anesthésie était assuré par administration du Desflurane, un agent halogéné, avec un objectif de fraction expirée permettant d'atteindre de 0,5 à 1 CAM, ajustée à l'âge. La perfusion de rémifentanil était poursuivie avec objectif de concentration au site effet compris entre 2 et 4 ng/ml, pouvant être adapté selon les conditions chirurgicales.

L'hypothermie était prévenue au besoin par le réchauffement des patients à l'aide de couvertures chauffantes à air chaud pulsé (Bair Hugger®).

Le monitoring de la curarisation était pratiqué sur un des bras placé en abduction, avec disposition des électrodes de stimulation le long du bord ulnaire. La profondeur du bloc

neuromusculaire était évaluée par accéléromyographie à l'aide du moniteur TOF-Watch SX ®.

La calibration se faisait via le mode 2 de calibration du moniteur.

Cette procédure consistait en une stimulation avec une intensité initiale de 60 mA permettant d'obtenir une réponse musculaire de 100% puis une réduction automatique du gain par la machine se faisait par paliers de 5 mA jusqu'à mesurer une réponse musculaire de 90%. L'intensité alors obtenue était majorée de 10% pour obtenir une intensité dite supra-maximale. Une stimulation par train-de-quatre était alors réalisée et fixée à 100%. Après obtention d'une réponse considérée comme stable, c'est-à-dire présentant une variation de moins de 5% pendant au moins une minute, l'injection de curare était réalisée selon les modalités définies précédemment.

La stimulation était poursuivie de manière continue, par train-de-quatre réalisé toutes les minutes. A partir du moment où les quatre réponses réapparaissaient, la stimulation était basculée en mode DBS. Il était alors observé l'épuisement des réponses musculaires de façon visuelle toutes les trois minutes. Lorsqu'il était considéré que les deux contractions musculaires étaient visuellement identiques, la rapport T4/T1 à cet instant était noté, un chronomètre était déclenché et le mode de stimulation était à nouveau basculé vers le mode train-de-quatre. Le délai entre le moment où les deux stimulations au DBS paraissaient visuellement identiques et le moment où le rapport T4/T1 devenait supérieur à 0,9 étaient notés. Pour que le résultat soit pris en compte, il fallait obtenir trois mesures consécutives de rapport T4/T1 supérieur à 0,9 mais seule la première mesure était retenue.

2.2.4. Paramètres recueillis

Les données démographiques

Age, sexe

Poids, taille

Indice de masse corporelle

Classe ASA

Les données chirurgicales

Temps opératoire

Les données anesthésiques

Dose totale de propofol

Dose totale de rémifentanil

Dose totale de rocuronium

Valeurs de CAM de Desflurane relevée lors de l'évaluation finale du DBS

Température

Les données concernant le monitoring neuromusculaire

Délai d'apparition de la première réponse

Délai d'apparition de la deuxième réponse

Délai d'apparition de la troisième réponse

Délai d'apparition de la quatrième réponse

Délai d'obtention d'un DBS soutenu

Délai d'obtention d'un rapport $T4/T1 > 0,9$

2.2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique descriptive était réalisée à l'aide du logiciel Graphpad Prism. Les valeurs dont la distribution était non normale étaient présentées sous forme de médianes avec l'écart interquartile et les valeurs extrêmes.

2.3. Résultats

Initialement, 28 patients étaient inclus mais 5 étaient exclus pour des problèmes techniques liés à une perte de calibration ou un défaut du capteur d'accélération. Au total 23 patients étaient inclus dans l'étude.

2.3.1. Données démographiques

Le sex ratio était de 1,5. L'âge médian des patients inclus était de 64,6 ans avec des valeurs extrêmes variant de 36 à 91 ans. L'IMC moyen était de 26,7 kg/m².

	valeurs médianes	valeurs interquartiles	valeurs extrêmes ou individuelles
Age (années)	64	54-76	36-91
Poids (kg)	70	64,5-78,5	32-116
Taille (cm)	161	157-172	145-185
IMC (kg/m ²)	26,3	23,6-28,9	15,1-42,1
ASA (1/2/3)			(3/2/18)

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, exprimées en moyennes avec valeurs extrêmes

2.3.2. Données du protocole d'anesthésie

	valeurs médianes	valeurs interquartiles	valeurs extrêmes
CAM de Desflurane au moment de l'évaluation finale du DBS	0,7	0,6-0,7	0,3-0,9
Température (°C)	36,7	36,6-37,1	35,9-37,9
Dose totale de Propofol (mg)	110	70-145	40-220
Dose totale de Remifentanyl (µg)	822	576-1323	360-1983
Durée opératoire (min)	140	95-175	70-380

Tableau 2 : Données du protocole anesthésique

2.3.3. Données du monitoring neuromusculaire

La valeur médiane du rapport T4/T1 au train-de-quatre au moment où les deux réponses du DBS apparaissaient visuellement identiques était de 0,66.

Les délais médians de récupération des premières, deuxièmes, troisièmes et quatrièmes réponses au train-de-quatre étaient respectivement de 27, 33, 36,5 et 39 minutes.

Les deux réponses au DBS étaient visuellement identiques après un délai médian de 67 minutes et la récupération complète du bloc neuromusculaire intervenait après une durée médiane de 82 minutes à compter de l'injection du Rocuronium.

Le délai médian de récupération d'un rapport T4/T1>0,9 à l'adducteur du pouce après obtention de deux réponses visuellement était de 18 minutes.

	<i>valeurs médianes</i>	<i>valeurs interquartiles</i>	<i>valeurs extrêmes</i>
<i>Délai de récupération de T1 (min)</i>	27	18-32	7-42
<i>Délai de récupération de T2 (min)</i>	33	24,8-39	14-52
<i>Délai de récupération de T3 (min)</i>	36,5	29,3-44	17-61
<i>Délai de récupération de T4 (min)</i>	39	31,5-46	10-67
<i>Délai de récupération d'un rapport T4/T1>0,9 par rapport à l'injection (min)</i>	82	63-110	40-189
<i>Délai de récupération de 2 réponses visuellement identiques au DBS par rapport à l'injection (min)</i>	67	48,5-74	33-122
<i>Délai de récupération d'un rapport T4/T1>0,9 après récupération visuelle du DBS (min)</i>	18	12,5-30,5	3-104

Tableau 3 : *Données du monitoring neuromusculaire*

Concernant la récupération d'un rapport $T4/T1 > 0,9$ après obtention de deux réponses visuellement identiques au DBS, le délai médian était de 18 minutes mais il existait une grande variabilité dans les valeurs obtenues, comme présenté sur le graphique de distribution de fréquences cumulatives ci-après.

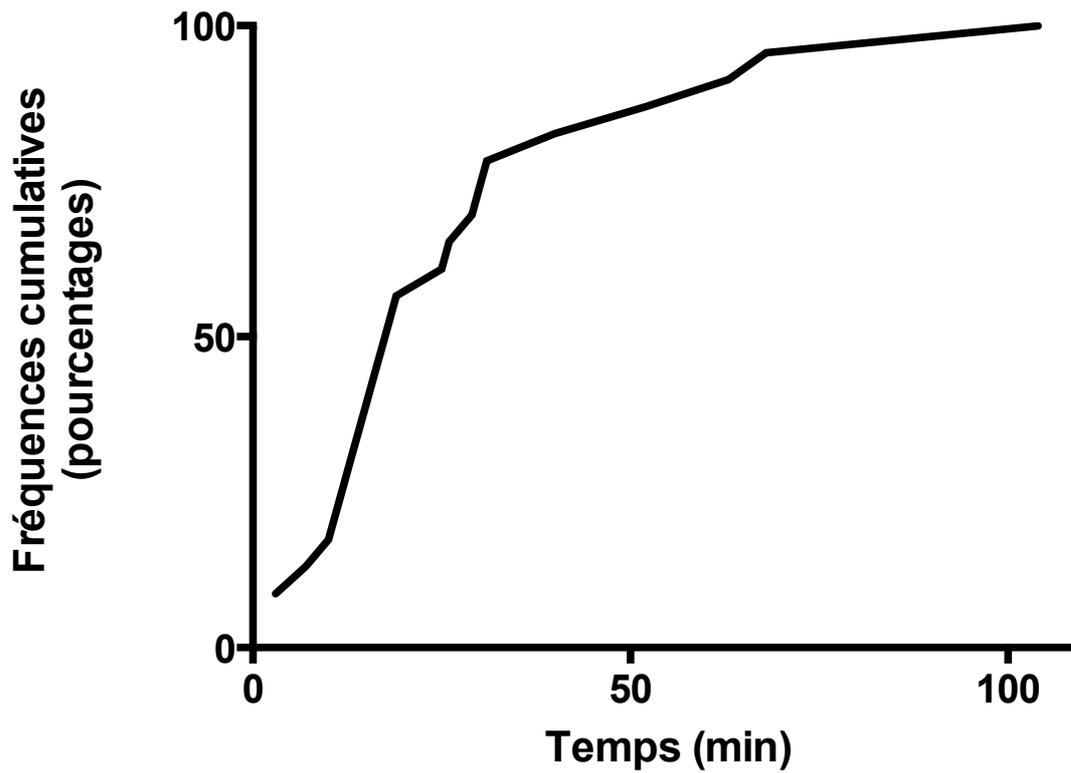


Figure 25 : Graphique de distribution des valeurs de délais médians de récupération d'un rapport $T4/T1 > 0,9$ après récupération visuelle du DBS

2.4. Discussion

2.4.1. Place du DBS dans le monitoring de la décurarisation

Le double burst stimulation (DBS) est un mode de stimulation introduit en 1989 par Engbaek et al., mis au point pour détecter l'existence d'un bloc neuromusculaire résiduel (43) (58) (59).

Cette technique consiste en l'application de deux brèves stimulations téaniques de 50 Hz, séparées par un intervalle de 750 ms. La réponse à ce schéma de stimulation est la survenue de deux contractions musculaires, dont l'intensité de la deuxième est plus faible que la première lors d'un bloc neuromusculaire induit par un curare non dépolarisant (43). Chaque stimulation comprend deux ou trois impulsions, combinées en séries de trois et trois impulsions ou deux et deux impulsions. En pratique clinique, le DBS 3,2 est le plus fréquemment utilisé et semble posséder une meilleure sensibilité dans le diagnostic des curarisations résiduelles.

Des études ont mis en évidence la possibilité d'utiliser des intensités de stimulations sous maximales de 30 mA, permettant d'obtenir des résultats comparables dans la détection de la persistance d'un bloc neuromusculaire (60) et d'améliorer la capacité de l'observateur à détecter la présence d'un épuisement de la réponse musculaire (61) La réduction de l'intensité de stimulation délivrée était motivée dans ces études par une tentative de diminution de la douleur et de l'inconfort générés par ce type de stimulation chez un patient éveillé.

Le DBS trouve en effet sa place dans le monitoring de la curarisation lors de la phase de décurarisation, pour attester de la persistance d'un éventuel bloc neuromusculaire résiduel, même si certaines études ont tenté de lui trouver une utilisation dans la surveillance des blocs neuro musculaires modérés à profond, au même titre que le TOF (62).

Le DBS est une technique possédant une meilleure sensibilité que le TOF concernant le diagnostic des curarisations résiduelles (63). Dans une étude réalisée en 1989 et portant sur 369 évaluations tactiles et visuelles d'épuisement musculaire réalisées chez 52 patients de façon comparative par accéléromyographie et mécanomyographie, il était démontré que l'absence d'épuisement constaté au TOF correspondait à la persistance

d'une curarisation résiduelle dans 48% des cas alors qu'elle n'était présente que dans 9% des cas lorsque l'épuisement musculaire n'était plus constaté au DBS (45). Dans une autre étude réalisée sur 32 patients bénéficiant d'une curarisation par Rocuronium, l'épuisement des réponses musculaires au TOF obtenu par accéléromyographie n'était plus perçu lorsque le rapport T4/T1 objectivé par mécanomyographie devenait supérieur à une valeur moyenne de $0,31 \pm 0,15$, alors que ce seuil était de $0,76 \pm 0,11$ avec le DBS (54).

Une étude menée en 2005 au CHU de Nancy a permis de déterminer la valeur prédictive négative du DBS à 29%, en comparaison à la technique de référence qu'est la mécanomyographie, signifiant que seuls 29% des patients présentant un DBS soutenu ne présentaient pas de curarisation résiduelle (46). Ainsi, la limite de détection de l'épuisement musculaire de façon visuelle ou tactile au DBS correspond au mieux à un TOF ratio de 0,6 en mécanomyographie (16). Or il a été démontré qu'un rapport T4/T1 supérieur à 0,9 obtenu en mécanomyographie était requis pour exclure une curarisation résiduelle et les risques inhérents, notamment respiratoires (18) (29).

La constatation d'un épuisement de la réponse musculaire au DBS est donc le signe de la persistance d'un bloc neuromusculaire. En revanche, la présence de deux réponses soutenues ne garantit pas la récupération complète du bloc neuromusculaire et donc l'absence de curarisation résiduelle, en particulier concernant les faibles niveaux. Le DBS n'a donc pas de valeur comme test utilisé de façon ponctuelle et isolée dans le monitoring de la décurarisation (64).

Or le monitoring de la curarisation reste un élément fondamental dans la prévention de la curarisation résiduelle et de ses risques sur le plan respiratoire. En effet, l'administration d'agents appelés antagonistes de la curarisation, de façon usuelle et parfois abusive, n'atteste pas toujours de l'absence de bloc neuromusculaire résiduel en SSPI (65).

La surveillance de la récupération du bloc neuromusculaire basée uniquement sur des critères cliniques, comme le lever de tête pendant cinq secondes ou la possibilité de résister à la traction d'une canule buccale s'est révélée insuffisante. En effet ces critères nécessitent la coopération du patient, parfois difficile à obtenir lors de la phase de réveil, et possèdent une sensibilité insuffisante concernant le diagnostic de la curarisation résiduelle (16).

La gestion de la curarisation et de la décurarisation ne doit pas non plus se pratiquer de façon exclusive sur des critères pharmacocinétiques. En effet, la pharmacologie de ces agents est soumise à des variations interindividuelles, à des facteurs liés au patient, comme une insuffisance rénale ou hépatique ou des poids extrêmes, et à des facteurs métaboliques ou encore à l'interaction avec des agents potentialisant la relaxation musculaire comme les halogénés.

Le monitoring instrumental doit donc être privilégié et l'accéléromyographie constitue une technique permettant de mesurer de manière objective en pratique quotidienne le degré de curarisation pendant la chirurgie et pendant la phase de récupération.

Bien qu'il soit souhaitable d'effectuer une calibration en accéléromyographie avant l'administration du curare (54) (53), cette pratique n'est pas réalisée de manière systématique notamment quand le monitoring de la curarisation est fait de manière ponctuelle à la fin de l'intervention. Or, les valeurs obtenues en accéléromyographie sans calibration préalable possèdent une moins grande fiabilité dans le diagnostic de la curarisation résiduelle que celles acquises par mécanomyographie (46). Toutefois, il a été démontré que l'accéléromyographie, même sans calibration, conservait une meilleure sensibilité diagnostique que l'évaluation tactile (20) ou que les tests cliniques (51). Il a également été mis en évidence une bonne corrélation entre les valeurs obtenues par accéléromyographie avec et sans calibration dans une étude menée chez 96 patients, à condition que le seuil soit de 1 concernant le rapport T4/T1 retenu pour éliminer une curarisation résiduelle (66).

Outre les problèmes liés à la calibration, la fiabilité des mesures recueillies en accéléromyographie peut être mise en défaut en cas de mouvements accidentels du membre relié au moniteur de curarisation, provoqués par le chirurgien ou le personnel présent au bloc opératoire.

Ainsi, en pratique clinique, le monitoring de la décurarisation est de façon non exceptionnelle réalisé à partir de valeurs obtenues en accéléromyographie sans que tous les critères de qualité du monitoring neuromusculaires soient remplis, notamment concernant la calibration ou l'immobilité du membre monitoré. Or dans cette situation, il n'existe pas de recommandations quant à la stratégie diagnostique à adopter concernant la mise en évidence d'une curarisation résiduelle, une valeur de rapport

T4/T1 obtenue en accéléromyographie sans calibration, y compris en cas de retour à la valeur de 1, ne possédant pas une valeur prédictive négative suffisante (30).

Se pose donc la question d'une démarche diagnostique alternative à proposer dans ce type de situation. L'utilisation en accéléromyographie du train-de-quatre appliqué de façon continue a été proposée comme outil de prédiction de l'intervalle de temps nécessaire pour la récupération du bloc neuromusculaire. Ainsi, quand un rapport T4/T1 obtenu en accéléromyographie sans calibration préalable au niveau de l'adducteur du pouce était de 0,6, le temps moyen de récupération d'un rapport T4/T1>0,9 en mécanomyographie était de 16 minutes. Quand les valeurs de TOF non calibrées étaient de 0,7 ,0,8 , et 0,9, les délais moyens de récupération étaient alors respectivement de 12,5 minutes, 8 minutes et 4 minutes (46).

De manière similaire dans notre étude, l'utilisation du DBS de façon dynamique, c'est-à-dire de manière continue et non plus uniquement de façon ponctuelle comme il est employé actuellement, a été évoquée comme élément de prédiction d'un délai nécessaire à la récupération du bloc neuromusculaire.

2.4.2. Analyse des résultats

Dans notre étude, le délai médian de récupération d'un rapport T4/T1>0,9 à compter de l'injection du Rocuronium était de 82 minutes. Ces données sont en adéquation avec les résultats mis en évidence par Debaene, selon lesquels une curarisation résiduelle peut être présente en SSPI même deux heures après une injection unique d'agents non dépolarisants de durée d'action intermédiaire (16). On peut également noter une grande variabilité dans les mesures avec des délais de récupération pouvant aller de 40 à 189 minutes, soulignant là encore l'importance d'avoir recours à un monitoring instrumental.

Le délai médian de récupération complète d'un bloc neuromusculaire, définie ici par l'obtention d'un rapport T4/T1>0,9 à l'adducteur du pouce en accéléromyographie, à partir du moment où les deux réponses étaient visuellement identiques au DBS, était de 18 minutes. Pour 75% des patients, cette valeur était comprise entre 12,5 et 30,5 minutes.

Ceci signifie qu'à partir du moment où l'anesthésiste constate l'apparition de deux réponses visuellement identiques au DBS pratiqué de manière répétée, la récupération du bloc neuromusculaire sera complète passé ce délai. Ainsi dans le cas où la chirurgie devrait se poursuivre plus longtemps, ceci constituerait un argument supplémentaire pour l'anesthésiste pour s'assurer de l'absence de curarisation résiduelle et pouvoir envisager l'extubation.

Cette stratégie de monitoring de la décurarisation pourrait s'appliquer dans le cadre d'une chirurgie avec administration de curares pour la pratique de l'intubation trachéale sans nécessité de réinjection, dans les situations où la calibration de l'accéléromyographe n'a pas pu être réalisée ou a échoué ou en cas de mouvements du membre monitoré en cours de surveillance du bloc neuromusculaire.

Ainsi, dans l'exemple suivant concernant un patient ayant bénéficié de l'administration de rocuronium à 8h14 pour la pratique de l'intubation trachéale dans le cadre d'une chirurgie vasculaire périphérique, le DBS était réalisé en continu et les deux réponses apparaissaient visuellement identiques pour la première fois à 9h26, correspondant alors à un rapport T4/T1 de 0,7. Quinze minutes plus tard, le rapport T4/T1 devenait supérieur à 0,9. Ainsi, lors de l'approche de la fin de l'intervention à 11h55, l'anesthésiste pouvait envisager l'extubation de son patient en ayant éliminé un risque de curarisation résiduelle, les deux réponses étant visuellement identiques au DBS depuis un délai suffisamment important.



Figure 27 : Exemple de suivi du monitoring de la curarisation chez un patient

De plus, après obtention de ces deux réponses visuellement identiques au DBS et en prenant en compte de façon conjointe les données que sont le temps nécessaire pour terminer l'acte chirurgical et la durée attendue de réveil anesthésique, estimée à partir des agents hypnotiques utilisés et du degré de profondeur d'anesthésie, l'anesthésiste pourra évaluer le temps nécessaire à la récupération complète du bloc neuromusculaire et décider le cas échéant d'avoir recours à une décurarisation pharmacologique. Enfin, l'utilisation du DBS comme test continu pourrait s'avérer de réalisation plus simple que le suivi du rapport T4/T1 au TOF lors de la phase de décurarisation.

2.4.3. Limites

Il n'était pas pris en compte dans notre étude les effets potentialisateurs des agents halogénés sur la myorelaxation. Ainsi, des résultats différents seraient à attendre en cas d'utilisation d'une anesthésie totale par voie intraveineuse.

De plus, ces données ne sont pas validées concernant certaines populations spécifiques que sont les patients obèses ou encore les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

En outre, ces données ne s'appliquent pas en cas d'utilisation d'un autre curare que le rocuronium.

Enfin, le nombre limité de patients inclus ne permet pas de mettre en évidence de façon significative des facteurs associés à une récupération plus longue et donc le cas échéant d'exclure certaines populations pour lesquelles l'utilisation du DBS comme test dynamique dans le monitoring de la décurarisation ne serait pas envisageable.

Au vu de ces limites, il convient de qualifier ces résultats de préliminaires et la poursuite de l'étude sera nécessaire pour étayer ces conclusions.

CONCLUSION

La curarisation résiduelle, définie par un rapport $T4/T1 < 0,9$ à l'adducteur du pouce au train-de-quatre, reste un problème sous-estimé par les anesthésistes français, à l'origine de complications notamment sur le plan respiratoire. Sa prévention est assurée par le choix d'un curare de durée d'action adaptée à la chirurgie, le recours à une décurarisation pharmacologique et le monitoring de la profondeur du bloc neuromusculaire.

Le double burst stimulation est un mode de stimulation consistant en l'application de deux brèves salves de stimulation tétanique et dont la réponse attendue en l'absence de curarisation est l'obtention de deux contractions musculaires de même amplitude. Utilisé tel qu'il l'est actuellement, de façon isolée en fin d'intervention, il ne possède qu'une faible valeur prédictive négative et ne peut mettre en évidence des faibles niveaux de curarisation résiduelle, lorsque le rapport $T4/T1$ excède 0,7. Si à cette valeur, il existe une récupération du bloc neuromusculaire concernant les muscles résistants comme le diaphragme, il persiste une curarisation des muscles impliqués dans le tonus des voies aériennes supérieures et la déglutition. L'utilisation du train-de-quatre en accéléromyographie avec nécessité de calibration préalable est donc requise pour poser ce diagnostic.

Cette étude préliminaire visait à proposer l'emploi du DBS comme test continu dans le monitoring de la décurarisation, notamment dans les cas où la calibration n'a pas pu être réalisée ou a échoué en cours de monitoring. A partir du moment où apparaissent deux réponses visuellement identiques au DBS, réalisé de manière continue, le délai médian de récupération complète d'un bloc neuromusculaire induit par Rocuronium était de 18 minutes [12,5-30,5]. Ces valeurs pourraient constituer un argument supplémentaire permettant à l'anesthésiste d'être assuré de la décurarisation du patient une fois écoulé ce délai. Cette stratégie de monitoring de la décurarisation pourrait être appliquée dans les chirurgies avec administration de curares pour la pratique de l'intubation trachéale sans nécessité de réinjection, notamment dans les cas de non réalisation ou d'échec de la calibration, d'autant plus que le DBS est régulièrement utilisé par 37% des anesthésistes français.

La poursuite de l'étude est cependant nécessaire pour étayer ces conclusions et mettre en évidence d'éventuels facteurs à l'origine d'une variabilité dans les valeurs obtenues de délais de récupération du bloc neuromusculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Whittaker VP. The organization of the cholinergic synapse. *Keio J Med.* sept 1988;37(3):234-54.
2. S. Lammens. Physiologie de la plaque motrice. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007 Les Essentiels.
3. Meistelman C, Donati F. Physiologie de la transmission neuromusculaire. Dallens. 2004.
4. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med.* juill 2002;95(7):363-7.
5. Savarese J, Miller R. Pharmacologie des myorelaxants. *Anesthésie Millr RD.* p. 417-97.
6. Beaussier. Curares. Livre de l'interne en anesthésiologie. Flammarion. 1998.
7. Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol.* janv 2006;147 Suppl 1:S277-86.
8. [Consensus conference: Indications for curarization in anesthesia. Saint-Mandé, 8 July 1999. Proceedings]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* sept 2000;19 Suppl 2:344s - 472s.
9. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* mai 2003;98(5):1049-56.
10. Debaene B, Beaussier M, Meistelman C, Donati F, Lienhart A. Monitoring the onset of neuromuscular block at the orbicularis oculi can predict good intubating conditions during atracurium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg.* févr 1995;80(2):360-3.
11. Brull SJ. Indicators of recovery of neuromuscular function: time for change? *Anesthesiology.* avr 1997;86(4):755-7.
12. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth.* mars 2000;84(3):301-3.
13. Baillard C. [Incidence and complications of post operative residual paralysis]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* sept 2009;28 Suppl 2:S41-5.
14. Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology.* juin 1979;50(6):539-41.
15. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth.* mars 2000;84(3):394-5.
16. Debaene B, Plaud B, Dilly M-P, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology.* mai 2003;98(5):1042-8.
17. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology.* avr 2000;92(4):977-84.
18. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology.* nov 1997;87(5):1035-43.

19. Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB. Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare. *Anesthesiology*. mars 1989;70(3):381–5.
20. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2007;175(1):9–15.
21. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A. Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*. oct 1992;36(7):710–5.
22. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. oct 1997;41(9):1095–103.
23. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. juill 2008;107(1):130–7.
24. Arbous MS, Meursing AEE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HHAJM, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. févr 2005;102(2):257–68; quiz 491–2.
25. Ballantyne JC, Chang Y. The impact of choice of muscle relaxant on postoperative recovery time: a retrospective study. *Anesth Analg*. sept 1997;85(3):476–82.
26. Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology*. avr 1967;28(2):327–36.
27. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet*. 12 avr 1958;1(7024):776.
28. Ali HH, Utting JE, Gray TC. Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. I. *Br J Anaesth*. mai 1971;43(5):473–7.
29. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. avr 1997;86(4):765–71.
30. Fuchs-Buder T, Schreiber J-U, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia*. mars 2009;64 Suppl 1:82–9.
31. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth*. nov 2005;95(5):622–6.
32. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology*. janv 2002;96(1):45–50.
33. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Severinsen IK, Lindholm P, Pedersen HS, Schmidt MB. Comparison of tactile and mechanomyographical assessment of response to double burst and train-of-four stimulation during moderate and profound neuromuscular blockade. *Can J Anaesth J Can Anesth*. janv 1995;42(1):21–7.
34. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. oct 1992;77(4):785–805.
35. Debaene B, Meistelman C. [Indications and clinical use of sugammadex]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. sept 2009;28 Suppl 2:S57–63.

36. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology*. janv 2010;112(1):34-40.
37. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*. mai 2009;110(5):1020-5.
38. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. avr 2006;104(4):667-74.
39. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology*. sept 2003;99(3):632-7; discussion 6A.
40. Vanlinthout LE, Booij LH, van Egmond J, Robertson EN. Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth*. mars 1996;76(3):389-95.
41. Brull SJ. Indicators of recovery of neuromuscular function: time for change? *Anesthesiology*. avr 1997;86(4):755-7.
42. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jørgensen B, Ording H, Engbaek J, Nielsen A. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. oct 1981;55(4):458-61.
43. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth*. mars 1989;62(3):274-8.
44. Brull SJ, Connelly NR, Silverman DG. Correlation of train-of-four and double burst stimulation ratios at varying amperages. *Anesth Analg*. nov 1990;71(5):489-92.
45. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology*. avr 1989;70(4):578-81.
46. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology*. janv 2005;102(1):51-6.
47. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT. Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology*. sept 1989;71(3):391-5.
48. Kopman AF. Recovery times following edrophonium and neostigmine reversal of pancuronium, atracurium, and vecuronium steady-state infusions. *Anesthesiology*. déc 1986;65(6):572-8.
49. Torda TA. Monitoring neuromuscular transmission. *Anaesth Intensive Care*. avr 2002;30(2):123-33.
50. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand*. janv 1988;32(1):45-8.

51. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*. juin 2008;108(6):1117–40.
52. Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, Neuman GG. The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology*. août 2001;95(2):403–7.
53. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand*. août 2007;51(7):789–808.
54. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*. mai 2004;100(5):1119–24.
55. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology*. mai 2007;106(5):935–43.
56. Plaud B, Meistelman C, Donati F. Curares: pharmacologie, principes de sélection et schémas d'utilisation. *Traité d'anesthésie générale Dalens*.
57. Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. [French survey of neuromuscular relaxant use in anaesthetic practice in adults]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. juin 2008;27(6):483–9.
58. Ueda N, Viby-Mogensen J, Engbaek J, Poulsen A, Leth-Espensen J, Tsuda H, et al. [New stimulation pattern for manual evaluation of neuromuscular transmission--double burst stimulation (DBS)]. *Masui*. juin 1988;37(6):716–21.
59. Ueda N, Muteki T, Tsuda H, Inoue S, Nishina H. Is the diagnosis of significant residual neuromuscular blockade improved by using double-burst nerve stimulation? *Eur J Anaesthesiol*. mai 1991;8(3):213–8.
60. Ueda N, Masuda Y, Muteki T, Harada H, Tsuda H, Tobata H. Double burst stimulation with submaximal current. *Eur J Anaesthesiol*. sept 1994;11(5):403–6.
61. Brull SJ, Silverman DG. Visual assessment of train-of-four and double burst-induced fade at submaximal stimulating currents. *Anesth Analg*. nov 1991;73(5):627–32.
62. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK, Bülow K. Double burst monitoring during surgical degrees of neuromuscular blockade: a comparison with train-of-four. *Int J Clin Monit Comput*. 1995;12(4):191–6.
63. Gill SS, Donati F, Bevan DR. Clinical evaluation of double-burst stimulation. Its relationship to train-of-four stimulation. *Anaesthesia*. juill 1990;45(7):543–8.
64. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, el-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. nov 1998;42(10):1168–74.
65. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. avr 2001;56(4):312–8.
66. Schreiber J-U, Mucha E, Fuchs-Buder T. Acceleromyography to assess neuromuscular recovery: is calibration before measurement mandatory? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1 mars 2011;55(3):328–31.

RESUME DE LA THESE

INTRODUCTION : Le monitoring de la profondeur du bloc neuromusculaire reste un élément fondamental dans la prévention des complications liées à la curarisation résiduelle, définie par un rapport $T4/T1 < 0,9$ au train-de-quatre (Td4) à l'adducteur du pouce. Le double burst stimulation (DBS), mode de stimulation employé de façon ponctuelle lors de la phase de récupération du bloc, ne permet pas de mettre en évidence des faibles niveaux de curarisation, lorsque le rapport $T4/T1$ excède 0,7. Le diagnostic de ce phénomène requiert l'utilisation du Td4 et de l'accéléromyographie, nécessitant une calibration préalable, qui n'est pas toujours réalisée ou peut échouer. Cette étude visait à proposer l'emploi du DBS comme test continu dans le monitoring de la décurarisation.

MATERIELS ET METHODES : Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle, monocentrique, menée au CHU de Nancy. Le monitoring de la curarisation s'effectuait à l'aide du TOF-Watch SX® à l'adducteur du pouce. Il était mesuré le délai de récupération d'un rapport $T4/T1 > 0,9$ à partir du moment où apparaissaient deux réponses visuellement identiques au DBS.

RESULTATS : 23 patients étaient inclus. A partir du moment où apparaissaient deux réponses visuellement identiques au DBS, réalisé de manière continue, le délai médian de récupération complète d'un bloc neuromusculaire induit par Rocuronium était de 18 minutes [12,5-30,5].

CONCLUSION : Cette étude préliminaire propose une stratégie alternative de monitoring de la décurarisation en utilisant le DBS comme test continu, permettant d'évaluer un délai de récupération complète du bloc neuromusculaire, notamment dans les cas où une calibration de l'accéléromyographe n'a pas pu être réalisée.

TITRE EN ANGLAIS : Predicting the time required for a full recovery of neuromuscular blockade after visual recovery of double burst stimulation

THESE: MEDECINE SPECIALISEE EN ANESTHESIE-REANIMATION-ANNEE 2014

MOTS-CLES : Curarisation résiduelle, monitoring de la curarisation, double burst stimulation

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
