



## 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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
2015

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY  
N°

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée  
par

**Maxim GIFFA**

le 16 Octobre 2015

**LES MISES EN DÉFAUT DE LA DÉCURARISATION DU ROCURONIUM PAR  
LE SUGAMMADEX.  
REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE.**

Examineurs de la thèse :

M. T. FUCHS BUDER	Professeur	Président de Jury
M. P M. MERTES	Professeur	Juge
M. F. MARCHAL	Professeur	Juge
Mme F. VIAL	Docteur en Médecine	Juge



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
LORRAINE

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

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

Professeur Henry COUDANE

=====

**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-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 - François KOHLER - 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 - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC 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<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

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

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON – Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

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

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)**

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

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

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

Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)**

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

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

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

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

**65<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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 Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

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)*



**A notre Maître, président de jury et directeur de thèse.**

**Monsieur le Professeur Thomas FUCHS BUDER**  
**Professeur d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale**

Vous nous faites le très grand honneur de présider notre thèse.

Nous vous remercions de votre implication dans l'élaboration de ce travail et de la qualité de votre encadrement.

Tout au long de notre cursus, nous avons pu bénéficier de vos précieux conseils, de votre rigueur professionnelle et vos grandes qualités humaines.

Nous souhaitons vous apporter à travers ce travail, l'expression de notre profonde estime et de notre sincère gratitude et espérons qu'il soit à la hauteur de vos attentes.

**A notre Maître et juge.**

**Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES**

**Professeur d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale**

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous avons été touché par votre accessibilité, vos compétences, votre rigueur qui ont suscité notre sincère admiration.

Merci de votre présence au sein de ce jury.

J'espère par ce travail vous exprimer toute ma sympathie et mon profond respect.

**A notre Maître et juge.**

**Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL**

**Professeur de Chirurgie Oncologique**

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

Nous vous sommes reconnaissant pour le temps que vous avez consacré à la lecture de notre travail.

Nous souhaitons témoigner par votre présence, l'importance de la relation chirurgien-anesthésiste.

**A notre Maître et juge.**

**Madame le Docteur Florence VIAL**  
**Docteur en Anesthésie Réanimation**

Je te remercie de faire partie de mon jury.

Ton sens clinique et ton efficacité font de toi un modèle et un exemple à suivre.

Je te remercie pour le temps passé à ma formation et ta bienveillance  
tout au long de mon internat.

Que ce travail soit l'expression de toute ma reconnaissance et de ma sincère  
admiration.

**A notre Maître.**

**Monsieur le Professeur Martin TRAMER**

**Professeur d'Anesthésie**

Au cours de notre parcours, nous avons pu apprécier la qualité de vos enseignements, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles.

Vous nous avez guidé dans la pratique de la médecine en accord avec notre passion.

Nous sommes conscient de l'apport de vos enseignement pour la réalisation de ce travail.

Que ce travail soit le reflet de notre collaboration, ainsi que l'expression de nos plus sincères remerciements et de notre admiration.

A mes maîtres et ceux qui m'ont accompagnés

Pr Meisteleman, merci de votre gentillesse et de votre bienveillance, je vous remercie du fond du coeur pour ces années passées sous votre

Pr Bouaziz, Pr Levy, Pr Audibert, Pr Losser, , Dr Lysakowski, Dr Czarnetski, Dr Wilmet , Dr Fossard, Dr Vivin , Dr Junke, Dr Charpentier, Dr Garric, Dr Welfringer, Dr Baka, Dr Herbain , Dr Thivillier , Dr Kimmoun, Dr Pertek, Dr Strub, Dr Perrier, Dr Mekler, Dr Gervais, Dr Lerintheu, Dr Lichniewski M et S , Dr Heck, Dr Bur.

A l'équipe de la Réa Mercy: Seb, Guillaume, Jess, Olivier, Yoann et Béatrice, merci de votre enseignement et de votre bonne humeur à tous, vous êtes la crème de la crème.

à l'équipe Chir péd: Dr Simon, Dr Bernard , Dr Leclerc, Dr Zang, Dr Grein, Dr Lemoine , David, Cécile, Pascale et tous les autres, merci de la part de tous les enfants que vous avez pris en charge.

A l'équipe de la Mat: Olivier, Stephanie B, Hélène, Stéphanie S, Olivier S et tous ceux que j'oublie

à l'équipe CGU: Dr Fuhrer, Dr Reigner, Dr Boulanger , PP (double dédicace), Yvan, Bertrand, Caro, Steph, Manu, Pascal, Marie, Anne Laure et tous ceux que j'oublie... je vous remercie du bon moment que j'ai passé à vos côtés.

A Rémy et Seb l'association de malfaiteurs ;)

et tout ceux que j'oublie, merci pour le temps que vous avez consacré à me former.

A ma famille,

A ma mère, je te dédie ce travail, mon amour pour toi n'a pas de limite.

A mon père, j'espère que tu seras fier de tes enfants, tu es mon héros.

A mes frères, merci pour votre soutien sans faille.

A mes tantes, oncles, cousins et cousines,  
merci pour toutes vos attentions, merci de votre soutien durant les épreuves de la vie.

A Cherine, je te remercie pour ta gentillesse, prends soin de Dominique.

A mes neveux et nièces, restez calme, et tout se passera bien, dixit "tonton relou"

A mes amis,

A mes amis de Boboch: Math pour toutes ces branlées que je t'ai mis sur les playgrounds , Sinouch mon libanais préféré, l'avenir est à toi, Adridri pour toutes ces discussions sans queue ni tête, Alex et Gaittha si un Graille Land existait vous seriez les rois de ce monde parallèle, Nico incline toi devant le Lion, Marco aKa El diablo, Merry pour toutes les belles choses à venir, Rattana un manga à toi toute seule, Axelle à ton charisme qui pousse à l'admiration, Chris Aka Fogan, Seb mon chatelain préféré, Francky arrête avec ton genou en carton et viens prendre ta raclée au Beach Volley ;), Cedric pour tous ces fous rires et pour ta calvitie à qui tu résistes tant! Camille prends soin du petit ;) Clém je peux maintenant t'avouer que tu es le meilleur rider que je connaisse.

Arnaud t'es soit un génie soit un fou, Pierrot, toi tu es fou c'est différent, Xav' tu es le plus sage d'entre nous je compte sur toi pour résonner Pierrot, Julie M. à ta faim insatiable et à ta chance qui te sourit toujours autant! MikyMike pour tous ces aller-retour dans ta Twingo, je me suis toujours demandé pourquoi avoir acheté une voiture si petite ?

A Ophélie, merci pour tous ces bons moments carabin, tu es une femme extraordinaire.

A ma petite Sana, partie trop tôt, tu me manques.

A mes acolytes du neuf cube:

mes cafards géants Martin, Cyril, Sophie, Esther, Nanou, Cédric, JoJo et Aurélie restez comme vous êtes et faites gaffe au Baygon

Seb aKa Phong, à nos premières vacances en mode Loup boiteux :)

Fabien, stop les pieds de porc, ça ne se mange pas !

Stéphane, dans 2 ans je t'overdrive papy

Medhi, la classe réincarnée, mais please, écoute moi quand je te dis de te couper les cheveux.

Bruno, prends soin de toi bro je te souhaite le meilleur.

Aux amis de la famille: Lass, Ramses, Ronald, Bruno, Arnaud, merci la miff.



Aux amis de Nancy:

ThibThib : Un grand merci pour ton amitié sans faille, je te souhaite de réussir dans ton nouveau projet, à bientôt l'ami.

Bandol Team: Sylvain, Julia, PP, Vince, Sohie, Julien, Anne, Anais, Boubou, Seb, Steph, Claire, Clém, à tous nos bons moments et aux prochaines vacances à la réunion cette fois !

Aux amis anesth qui m'ont supporté: Caro j'espère que je n'ai pas trop trashé ton appart, tu m'en voudras pas, hein :) , A Chacha on le trouvera ton prince, il ne doit pas être trop loin :), Benoit Longère et Maria, parce que vous êtes le couple le plus glam' , à Kevin P. au plaisir d'avoir fait ta rencontre, t'es un mec génial. Anne, toujours rayonnante, reste comme tu es!

à mes camarades de réa chir Benoit et JéJé, qu'est ce qu'on a pris cher, mais qu'est ce que c'était bon d'être avec vous les amis. Merci à toute l'équipe inf et AS notamment Xav et fred.

A Jean Romain G et toute ta petite famille :) A Nathanaël, le plus brillant d'entre nous, Aurélie, à tout le plaisir que j'ai eu à grandir à tes côtés, à la fine équipe spinalienne, Basile, Kevin O., Julien et Dr Lamar.

A mes collègues de la réa méd brabois: Caro, jéjé, Clém, Julie et Thomas, merci pour tout notamment d'avoir été là pour moi.

A mes compères de la réa Pic: Léa, Adeline, Benoit G. Julie, Seb M Seb B Seb L et toute l'équipe inf et AS, ça était un plaisir immense d'avoir travaillé à vos côtés.

A Marie R, Pauline, Valérie merci les filles vous êtes au top du top.

A mes colocs d'internat thionville et Lobau : Nizar, mon cochon favori, reste comme tu es, Virginie, pour toutes ces après midi "H et M&M's", Solenne pour ta gentillesse et ta classe innée , Delphine Mich Mich pour toutes ces soirées au "Prince" ;) A Liza pour tous ces bons moments, A Pierre Ad pour toutes ces binouzes sifflées sans moi,

A Julie F, merci pour tous ces moments, le meilleur est à venir, petite dédicace à Chloé F qui pourra te dire à quel point c'est dur l'anesthésie :) A Chloé, ma globe trotteuse préférée, continue sur ta lancée t'es inarrêtable :) Raphoux, le meilleur d'entre nous ... sauf au Poker :) Margaux, merci pour tous tes petits plats qui m'ont rassasiés :)

Delphine Merger, t'es un rayon de soleil ne l'oublie pas. Vladoche fais gaffe à la bidoche, Nass garde ce sourire qui respire la vie. Anto merci de faire parti de mes amis, inoubliable cette soirée à Aix! Elsa prends soin de lui, tu le mérites :)

A Florence, merci encore pour ton soutien dans les moments importants. A Philippe, prends soin d'elle ;)

John aKa l'africain le plus kainry que je connaisse. Soydan, escroc de cochon malade, je t'adore.

Geo, à tous ces fous rires autour du Lillet.

A Ronan et Laeticia et toute la smala, en 5 ans vous avez doublé la mise, chapeau bas :)

A Morgan, je suis heureux d'avoir croisé ta route, tu es un modèle, je garde un oeil sur toi car tu es l'avenir.

A mes petites bio: Elise, Cynthia, Marion, Vichita, Marie vous êtes géniales restez tel quel.

A mon Thomas G fais chauffer le rougail saucisse, j'arrive ;)

A la famille Minetti, je vous

A ma petite Héloïse, à ces soirées folles et tous ces dirty dancing ;)

A Jean Romain Vitt, merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre.

A mes amis suisses qui m'on fait vivre une année exceptionnelle: Lass aKa Mr kalité, Milan le gitan, Magdalena la bella, Dru master cockroach, Vlad, Benjamin, Karine, Karime, Yves, David, Benji, Gaël, Chacha ... Mes amis je prie tous les jours pour que l'URSSAF ne vous attrape pas.

Ma team de Mercy: Pierrot le fou pour ta bonne humeur et ton franc parler, Pierre-Cyril, merci de ta gentillesse, LuLu, soit forte et file moi une clope :) , Fatima arrête de m'engueuler :) , Déborah pour ton efficacité alsacienne, et à ma petite Aurélie (double dédicace :) à toute l'équipe paramédicale, merci pour ce dernier semestre... LEGENDARY!

A Tous ceux que la pression m'a fait oublié, sachez que je n'en pense pas moins.

Merci du fond du coeur à tous, je vous aime.

## SERMENT

« **A**u moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

## Table des matières

Abréviations .....	20
I. Introduction.....	21
II. Généralités.....	23
2.1 Antagonisation des curares.....	23
2.2 Anticholinestérasiques.....	23
2.3 Sugammadex .....	24
2.4 Curarisation résiduelle .....	28
2.5 Conséquences .....	29
2.6 Moyen de prévention.....	30
a) Monitoring.....	30
b) Décurarisation. ....	30
III. Matériels et méthodes.....	32
3.1 Sélection des études.....	32
3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	32
3.3 Extraction des données.....	32
3.4 Définition des échecs d'antagonisation .....	33
a) Les retards de décurarisation ou "outliers" .....	33
b) Les échecs du sugammadex.....	33
IV. Résultats.....	34
4.1 Résultats de la recherche.....	34
4.2 Caractéristiques des études .....	35
4.3 Les hypothèses de mises en défaut .....	36
V. Discussion.....	37
5.1 Les retards de décurarisation du rocuronium par le sugammadex:.....	37
5.2 Les échecs de décurarisation du rocuronium par le sugammadex:.....	38
5.3 Les points forts de l'étude:.....	40
5.4 Les limites de l'étude:.....	41
VI. Conclusion.....	42
VII. Annexes .....	43
VIII. Bibliographie .....	50

## **Abréviations**

Td4 : Train de quatre

PTC : Post tetanic count

Sug : Sugammadex

Kg : Kilogramme

NYHA : New York Heart Association

NMB: Bloc neuro musculaire

## I. Introduction.

Depuis le lancement du sugammadex suite à son autorisation de commercialisation par la commission Européenne le 29 juillet 2008, l'anesthésie dite moderne a connu une révolution. Depuis, plusieurs centaines d'articles ont été publiés, plébiscitant les avancées apportées par cette nouvelle molécule.(1) Le sugammadex a changé en plusieurs points la pratique courante de l'anesthésie, permettant pour la première fois un contrôle fiable et rapide de l'action des curares stéroïdiens, plus précisément du rocuronium.

Néanmoins, cette molécule n'est pas inscrite totalement dans les mœurs. Dans un premier temps, son coût est un obstacle à son utilisation en pratique courante.(2) Deuxièmement, malgré sa commercialisation en Europe, au Royaume-Unis, en Australie, en Asie, en Amérique du Sud et en Amérique Centrale, le sugammadex ne possède pas actuellement l'approbation de la Food and Drugs Administration Nord Américaine.

Ce recul de sept années, nous permet de porter un regard sur cette molécule qui risque de faire partie intégrante de l'arsenal médicamenteux de l'anesthésiste moderne.

Notre travail avait pour objectif principal de répertorier les mises en défaut de l'antagonisation du rocuronium par le sugammadex.

Cet objectif nous a mené à définir trois axes. Dans un premier temps il fallait définir les mises en défaut de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex, notion peu claire dans la littérature. Dans un deuxième temps il fallait donner des hypothèses pouvant expliquer ces mises en défaut. Ce qui nous a permis dans un troisième temps, d'identifier des situations à risque de mise en défaut du sugammadex.

Dans ce contexte Van Gestel et al ont réalisé en 2013 une revue systématique de la littérature et une méta analyse, ne prenant en compte que les études observationnelles prospectives ou les études prospectives randomisées contrôlées afin de dépister des mises en défaut du sugammadex en évaluant le temps de décurarisation moyen du rocuronium par le sugammadex . Ainsi grâce à la méta analyse, Van Gestel et al ont pu réaliser une étude quantitative des délais de réponses du sugammadex. (3)

Compte tenu de la faible incidence de ce genre d'événement, nous avons pris parti de réaliser une revue systématique de la littérature incluant toutes les études répertoriant les mises en défaut du sugammadex, donnant lieu à une recherche moins spécifique mais plus sensible. Par conséquent, nous ne pouvions pas réaliser de méta analyse, seule une analyse qualitative des mises en défaut de la décurarisation du sugammadex par le rocuronium.

## II. Généralités

### 2.1 Antagonisation des curares

L'antagonisation des curares, ou plus justement la décurarisation pharmacologique peut se faire actuellement avec deux classes de molécules ayant une pharmacodynamie différente l'une de l'autre.

Dans un premier temps les anticholinestérasiques, au premier rang desquels se trouve la néostigmine, et dans un second temps le sugammadex, qui appartient à une famille de molécule utilisée de façon plus récente pour la décurarisation pharmacologique.

### 2.2 Anticholinestérasiques

Les trois anticholinestérasiques les plus utilisées à travers le monde sont la néostigmine, pyridostigmine et edrophonium. Seule la néostigmine est disponible en France, raison pour laquelle, elle sera la molécule représentante de cette classe pharmacologique.

La néostigmine réalise une dégradation par carbamylation de l'acétylcholinestérase, enzyme présente dans la fente synaptique et dans l'ensemble du système nerveux parasympathique. L'acétylcholinestérase est une enzyme de dégradation de l'acétylcholine, neuromédiateur physiologique de la transmission neuromusculaire.

Il existe un effet plafond de la néostigmine sur la carbamylation de l'acétylcholinestérase, et donc sur la décurarisation pharmacologique.

La néostigmine agit de manière indirecte sur l'action des curares. En effet elle utilise le caractère compétitif des curares non dépolarisants en inhibant la cholinestérase au niveau de la jonction neuromusculaire, ainsi elle augmente la concentration d'acétylcholine entraînant un déplacement secondaire des curares par loi d'action de masse.



La principale limite à l'utilisation de la néostigmine repose sur son mode d'action, ainsi la néostigmine ne peut être utilisée pour la décurarisation pharmacologique des blocs neuromusculaires profonds. Il est donc nécessaire qu'une décurarisation spontanée soit entamée avant l'utilisation de la néostigmine. La profondeur du bloc neuromusculaire influence énormément l'efficacité de la néostigmine, plus le bloc est profond au moment de la décurarisation pharmacologique plus le délai de décurarisation est lent.

La dose communément admise pour la décurarisation d'un bloc modéré par un curare non dépolarisant est de  $50 \text{ microgrammes.kg}^{-1}$ . Le délai de décurarisation varie entre 7 et 12 minutes pour la décurarisation d'un bloc modéré en cours de décurarisation spontanée, avec au moins 2 réponses au Td4. (4)

Une dose de  $20 \text{ gammas.kg}^{-1}$  de néostigmine suffit pour une décurarisation pharmacologique d'un bloc léger défini par  $T4/T1 > 40\%$ , pour un délai de 10 minutes environ. (5)

Une autre limite des anticholinestérasiques est la survenue d'effets indésirables doses dépendants, caractérisés par une augmentation du tonus parasympathique responsable entre autre de bradycardies sévères voire d'asystolie et d'une augmentation du tonus bronchique pouvant entraîner un bronchospasme. C'est la raison pour laquelle l'utilisation de la néostigmine est combinée à l'utilisation d'un agent parasympatholytique comme l'atropine, ayant également des potentiels effets indésirables propres, bien connus.

### *2.3 Sugammadex*

Le sugammadex appartient à la famille des cyclo dextrines, famille de molécule connue et utilisée chez l'homme depuis de nombreuses années. Les cyclo dextrines sont des oligosaccharides cycliques formés de molécules glucidiques disposées en anneau. Certaines de ces cyclo dextrines ont des propriétés leur permettant de chélater ou d'encapsuler des molécules endogènes ou exogènes. (6)

Le laboratoire pharmaceutique Organon a développé dans ce sens une cyclo dextrine modifiée, "l'Org 25969", dont la dénomination commune internationale est "sugammadex", permettant d'encapsuler les aminostéroïdes et plus particulièrement le rocuronium.

Le sugammadex possède 8 molécules de glucopyranoses, se présentant sous la forme d'un anneau avec une cavité centrale lipophile et une partie externe hydrophile en raison de la présence de groupements hydroxyles, chargés négativement, en surface. (Figure 1)

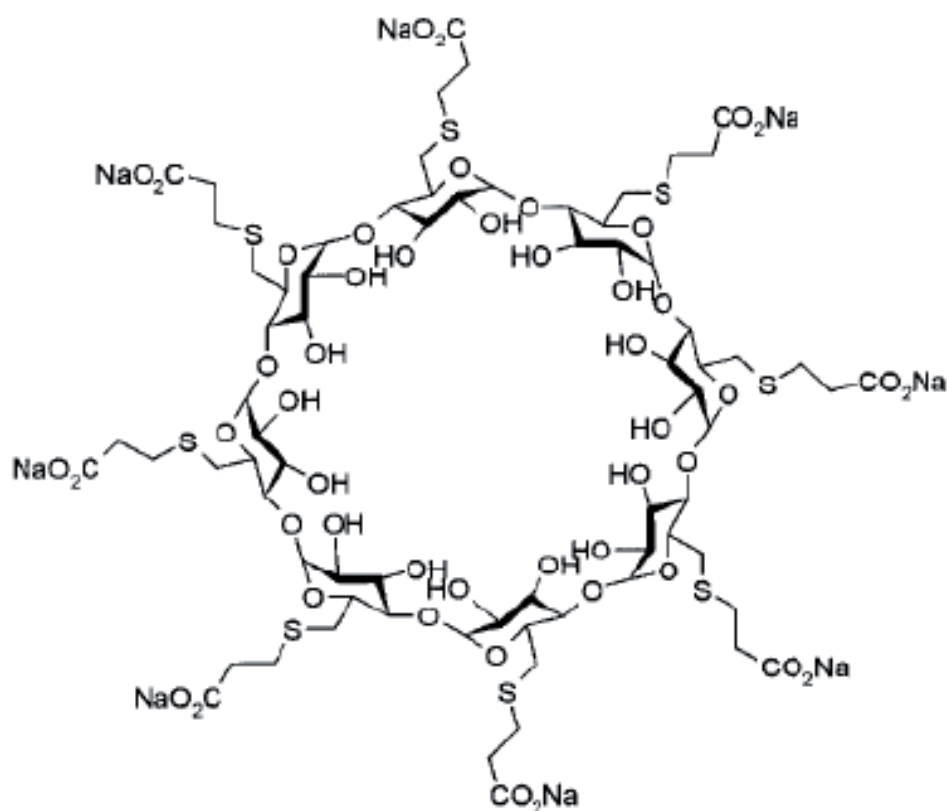


Fig 1. Structure chimique du sugammadex

Le sugammadex est une molécule hydrophile qui a une clairance essentiellement rénale (7). L'affinité des curares stéroïdiens pour le sugammadex est forte, notamment avec le rocuronium et à moindre mesure pour le vécuronium. Les molécules de curare stéroïdiens sont encapsulées à grande vitesse dans la cavité du sugammadex et les groupements carboxyles chargés négativement se lient aux groupements d'ammonium quaternaire chargés positivement. La liaison est forte et prolongée. Le ratio de sugammadex par molécule de curare stéroïdien est de 1:1. (Figure 2)

Cette réaction va entraîner par effet de masse, une baisse de la concentration des curares stéroïdiens libres au niveau du site effet (la jonction neuromusculaire) au dépens du compartiment central (plasma), s'ensuit une excrétion urinaire du couple rocuronium/sugammadex permettant une décurarisation rapide. (8)

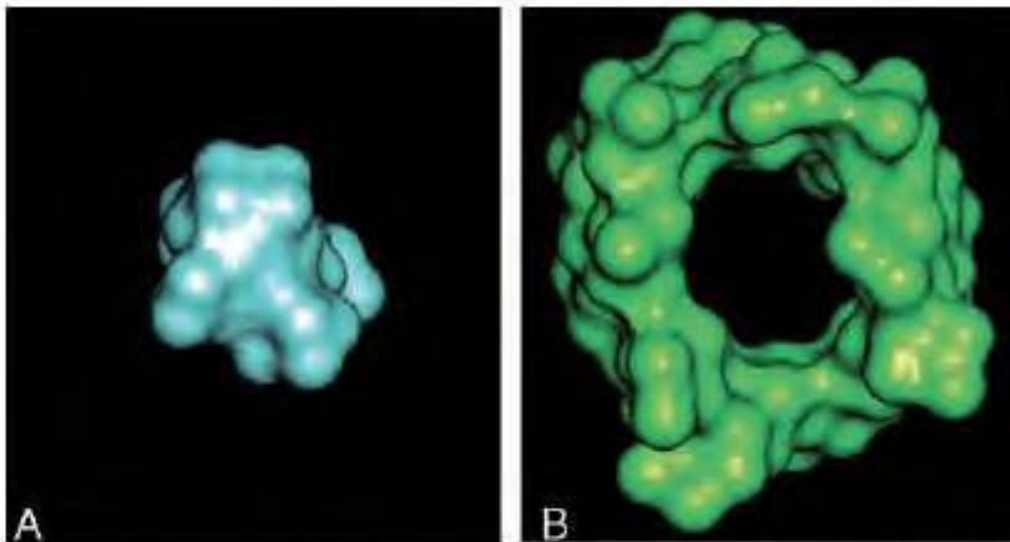


Fig. 2. Structure par cristallographie d'une molécule de rocuronium (A) et d'une molécule de sugammadex (B).

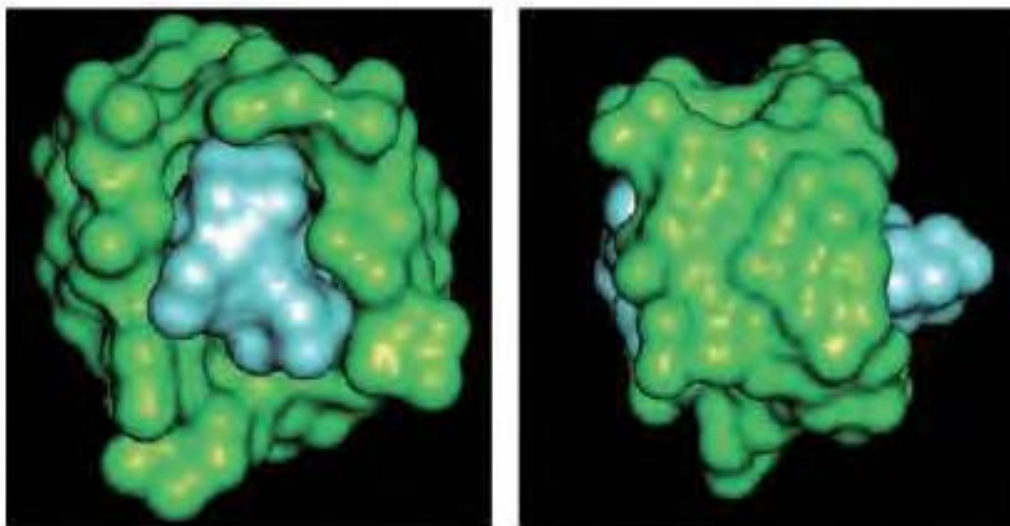


Fig. 3. Encapsulation d'une molécule de rocuronium par une molécule de sugammadex.

(7)

Le sugammadex n'agit pas au niveau des récepteurs muscariniques ni nicotiniques, il n'y a donc pas de réaction cholinergique comme cela existe avec l'utilisation d'agent anticholinestérasique. De plus le sugammadex présente une bonne tolérance de manière générale, même si il existe une controverse dans la littérature sur des troubles de la crase in vitro liés au sugammadex, à priori sans répercussion in vivo. (9)

Pour un bloc neuro musculaire modéré au rocuronium, une dose de  $2\text{mg.kg}^{-1}$  de sugammadex suffit pour une décurarisation rapide et complète, définie par un ratio  $T_4/T_1 > 90\%$  en moins de 5 minutes, permettant de prévenir une curarisation résiduelle.

Pour un bloc neuromusculaire profond, défini par au moins une réponse au PTC ou une réponse au Td4, une dose de  $4\text{mg.kg}^{-1}$  de sugammadex est recommandée pour une décurarisation rapide et complète.

En situation de sauvetage lors d'une induction en séquence rapide avec l'utilisation d'une dose appropriée de rocuronium ( $1$  à  $1.2\text{mg kg}^{-1}$ ) il est recommandé d'utiliser une dose de  $16\text{mg kg}^{-1}$  de sugammadex pour une décurarisation rapide et complète. (10)

#### *2.4 Curarisation résiduelle*

La curarisation résiduelle est une problématique ancienne, dans les années 50, il était constaté des apnées inexplicables post anesthésies générales ayant utilisées des curares. Le premier moyen de prévention mise en oeuvre était l'utilisation d'un monitoring de la curarisation afin de dépister les curarisations résiduelles. (11)

La curarisation résiduelle reste d'actualité. L'équipe de Baillard a ainsi démontré que 42% des patients sans antécédents, ayant reçu un curare de durée d'action intermédiaire, avaient un Td4 inférieur à 70%, à l'arrivée en salle de réveil. (12)

De même l'équipe de Debaene et coll. a démontré qu'en l'absence d'antagonisation il existait un pourcentage non négligeable de curarisation résiduelle deux heures après l'administration d'une dose unique de curare de durée d'action intermédiaire. (13)

De manière générale, la curarisation résiduelle est définie par un bloc neuromusculaire persistant en phase de réveil après une anesthésie générale ayant utilisée un curare. La curarisation résiduelle se caractérise essentiellement par une fatigue musculaire, qu'il est possible d'évaluer par le ratio T4/T1 au Td4, inférieur à 90%. (14)

## *2.5 Conséquences*

Les conséquences peuvent être dramatiques, surtout lorsque le diagnostic n'est pas posé immédiatement. Ainsi les principales complications concernent les voies aériennes supérieures.

En phase de curarisation résiduelle, il existe dans un premier temps une dysfonction pharyngée caractérisée par une perturbation des réflexes de déglutition, associée à une diminution du tonus du sphincter supérieur de l'oesophage exposant le patient à une inhalation. (15)(16)(17)

Dans un second temps, il a été montré plus récemment qu'en phase de curarisation résiduelle, la perméabilité des voies aériennes supérieures était fortement perturbée, exposant le patient à un risque d'apnée obstructive inspiratoire.(18)

Enfin il a également été établi qu'en cas de curarisation résiduelle la réponse ventilatoire à l'hypoxie était diminuée. Cette dépression respiratoire s'explique par une action directe des curares sur les récepteurs cholinergiques nicotiques du glomus carotidien.

Ainsi la curarisation résiduelle est un facteur de risque indépendant de complications respiratoires postopératoires. (19)

## 2.6 Moyen de prévention

### a) Monitoring.

Cette problématique reste d'actualité malgré les recommandations en vigueur. En 1989, RD Miller écrivait un éditorial sur l'importance d'un monitoring de la curarisation, afin de prévenir la curarisation résiduelle. (20)

Il est difficile d'évaluer tactilement ou visuellement cette fatigue musculaire lorsque ce ratio T4/T1 est supérieur à 40%. (21)

Dans les premier temps il était considéré qu'un ratio T4/T1 > 70% permettait de prévenir la curarisation résiduelle.(22)

Or il a été montré de façon claire qu'il existait une persistance des signes de curarisation résiduelle au niveau des muscles pharyngés et du sphincter supérieur de l'oesophage associés à une baisse de la réponse à l'hypoxie avec un ratio T4/T1 compris entre 70% et 90%. (14)(15)

Actuellement pour prévenir la curarisation résiduelle, il est recommandé de monitorer la curarisation pour un objectif de ratio T4/T1 > 90%. (14)

### b) Décurarisation.

Un autre moyen d'éviter la curarisation résiduelle est la décurarisation pharmacologique. C'est un moyen complémentaire pour atteindre l'objectif, défini par un ratio T4/T1 > 90%. Ainsi l'équipe de C.Baillard (23) a pu montré une nette diminution de l'incidence de la curarisation résiduelle depuis le début des années 2000, grâce au monitoring de la curarisation associée ou pas à une antagonisation . (Fig 4)

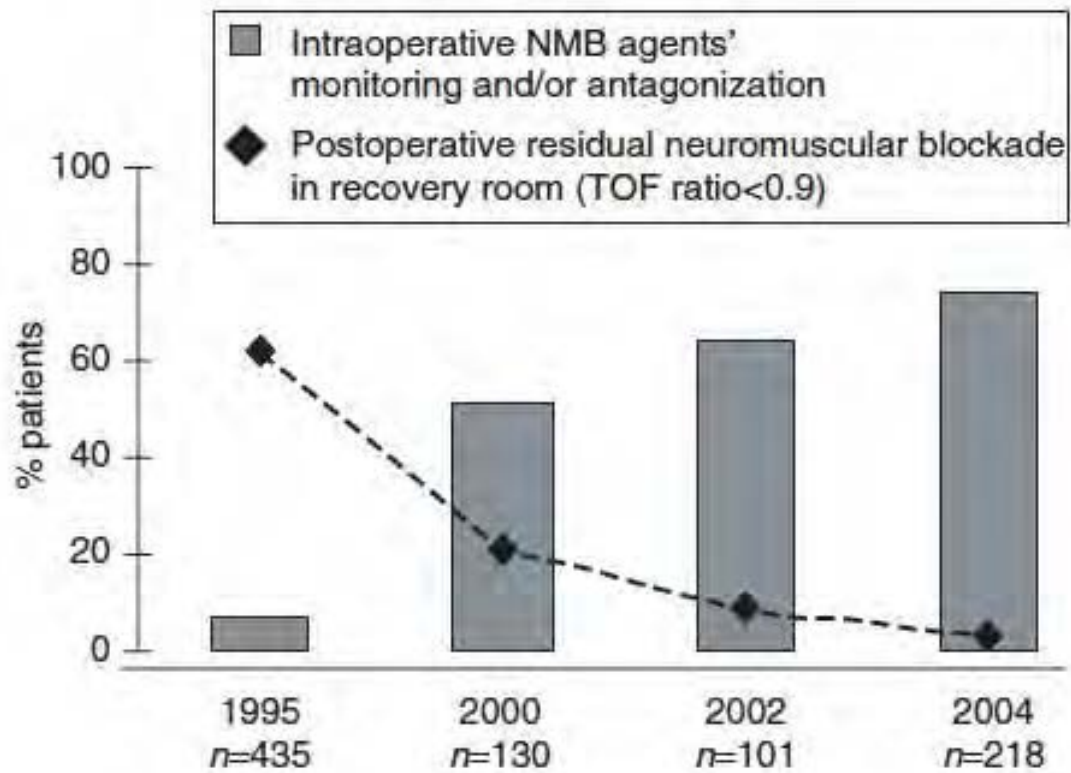


Fig 4 Evolution de la gestion intra opératoire des curares non dépolarisant et du bloc neuro musculaire résiduel défini par un Td4 inférieur à 0.9 (23)



### III. Matériels et méthodes

#### *3.1 Sélection des études*

Notre recherche systématique était réalisée sous MEDLINE (Pubmed) et la Cochrane Controlled Trials Register. La dernière recherche électronique était réalisée en Mai 2015. La stratégie de recherche était hautement sensible et peu spécifique, le mot clé recherché était « sugammadex » dans le titre, sans l'utilisation de filtre spécifique. Il n'y avait aucune restriction de langue ou de date de parution. Les références des articles éligibles étaient vérifiées par 1 auteur (M.G). Tous désaccords étaient discutés avec un deuxième auteur (T.F.B).

#### *3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion*

Nous avons inclus toutes les études dans lesquelles il était rapporté une mise en défaut inattendue de décurarisation pharmacologique du rocuronium par le sugammadex, au cours d'une anesthésie générale. Il n'y avait pas de critère lié à la dose de sugammadex, au délai d'injection ni au mode de monitoring de la curarisation. Tous types d'études étaient répertoriés, ainsi les études cas témoins et les études observationnelles étaient incluses au même titre que les études prospectives randomisées en double aveugle.

#### *3.3 Extraction des données*

Un auteur (M.G) a lu les articles inclus en intégralité et a extrait les caractéristiques sur le type d'études, les modalités de l'anesthésie générale, le monitoring de la curarisation et les modalités de décurarisation. Les caractéristiques des études étaient entrées dans un tableau électronique prévu à cet effet.(Tableau 1, 1bis et 1ter)

Tous désaccords étaient résolus après discussion avec un deuxième auteur (T.F.B).

### *3.4 Définition des échecs d'antagonisation*

Deux types de mise en défaut d'antagonisation du rocuronium par le sugammadex étaient définis.

#### *a) Les retards de décurarisation ou "outliers"*

Le premier groupe était défini par une décurarisation, dont le ratio  $T4/T1 > 90\%$  était atteint entre 5 et 10 minutes après l'injection du sugammadex. Le délai de 5 minutes était le délai limite pour une décurarisation pharmacologique par le sugammadex utilisé lors des études de détermination de dose (24-28).

Ainsi l'antagonisation pharmacologique était retardée, mais la décurarisation avait lieu.

#### *b) Les échecs du sugammadex*

Le deuxième groupe correspondait à une absence d'action du sugammadex, avec des critères cliniquement pertinents.

Les échecs de décurarisation du rocuronium par le sugammadex étaient définis par la présence d'au moins un des critères suivants:

- Un  $T4/T1 > 90\%$  en plus de 10 minutes après l'injection du sugammadex
- La nécessité d'une réinjection de sugammadex pour atteindre  $T4/T1 > 90\%$
- Une recurarisation clinique ou sur le Td4 après décurarisation par le sugammadex.

## IV. Résultats

### 4.1 Résultats de la recherche

Nous avons identifié 481 articles (Figure 5). Parmi ces articles retenus, 381 articles traitaient de sujets différents. Cent études étaient évaluées en détail. Parmi ces 100 études, il existait des études redondantes dans les 2 bases de données (n=17), la méta analyse de Van Gestel et al (29) qui n'apportait pas de nouveaux cas et 51 études pour lesquelles le sugammadex permettait une décurarisation pharmacologique sans mise en défaut dans des cas de figure particuliers.

Parmi ces 51 études, 14 études comparatives, rapportaient un succès de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex, sans mise en défaut du sugammadex, en comparaison avec la néostigmine (30-43).

Quatorze études montraient une absence de mise en défaut du sugammadex dans des contextes de myasthénie (44-57). Pour les autres cas particuliers, il existait 16 articles rapportant l'absence de mise en défaut du sugammadex dans des contextes de neuro-myopathie, de myopathie congénitale ou de neuropathie congénitale (58-73), 4 articles montraient que le sugammadex restait efficace malgré l'utilisation de magnésium (74-77) et enfin 3 autres articles montraient que le sugammadex était efficace en fonction de l'hypnotique utilisé au cours de l'entretien de l'anesthésie, que ce soit un hypnotique intraveineux ou inhalé (78-80).

Il existait un échec du sugammadex à type de recurarisation, non inclus car le cas se présentait en contexte de réanimation (81) et un retard de curarisation dans une étude sur le vécuronium. (82)

Au final 29 études publiées entre 2006 et 2015 ont été incluses dans notre revue systématique (83-111).

## 4.2 Caractéristiques des études

Parmi les 29 études incluses, il existait 15 études prospectives randomisées en double aveugle dans lesquelles on retrouvait des études préliminaires de phase II ou III de détermination de dose du sugammadex. (83-97) Nous avons également répertorié parmi les études incluses: 4 études observationnelles prospectives (98-101), 2 études observationnelles rétrospectives(102) (103) et 8 études cas témoins (104-111).

Les caractéristiques des études étaient répertoriées dans un tableau (Tableau 1, 1bis et 1ter)

Parmi les 29 études répertoriées, 22 études (soit 76%) ont utilisés l'accéléromyométrie avec une stimulation au niveau du nerf ulnaire. Pour la plupart des cas le monitoring était réalisé avec le TOF-Watch SX (Organon Ltd., Dublin, Ireland). Trois études ont utilisés la kinémyométrie (NMT Datex-GE), une étude a utilisé l'électromyographie et enfin les modalités de monitoring de la curarisation n'était pas spécifiées dans 3 études.

La calibration était explicitement spécifiée dans 19 études (soit 66%).

L'entretien de l'anesthésie était réailsé par propofol exclusivement dans 14 études, par halogéné dans 11 études et le type d'hypnotique pour l'entretien de l'anesthésie n'était pas précisé dans 4 études.

Il existait 12 études rapportant des retards de décurarisation, 9 études rapportant des échecs de décurarisation et 8 études rapportant des retards de décurarisation et des échecs de décurarisation selon la définition ci-dessus.

Au total, il existait 3 études rapportant des échecs de décurarisation par recurarisation.

#### *4.3 Les hypothèses de mises en défaut*

Pour expliquer les mises en défaut il existait plusieurs hypothèses (Tableau 2, 2bis et 2ter). L'hypothèse la plus fréquente était le sous dosage de sugammadex par rapport aux doses recommandées (n= 8). On retrouvait également des mises en défaut du sugammadex dues à l'utilisation inadaptée du monitoring neuromusculaire : décurarisations non monitorées (n=3), curarisation non monitorée (n=1).

Dans les hypothèses liées au patient on retrouvait des patients présentant une insuffisance rénale (n=3), des patients âgés (n=2), des patients obèses (n=2), des patients avec une cirrhose ou une hépathopathie chronique (n=2), des patients avec une insuffisance cardiaque (n=2), une patiente en myasthénie gravidique (n=1) et des patients avec une broncho-pneumopathie chronique (n=1).

Dans les cas d'utilisation concomitante de médicament pouvant être à l'origine d'une mise en défaut du sugammadex on retrouvait, l'utilisation de succinylcholine (n=2) et l'utilisation de magnésium dans un autre cas.

## V. Discussion

L'objectif de cette revue systématique de la littérature était de faire un recensement des mises en défaut de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex puis d'essayer de comprendre ces mises en défaut et enfin de définir les situations à risque. L'étude réalisée permet une analyse qualitative de ces mises en défaut.

Deux types de mises en défaut ont été définies: les retards de décurarisation et les échecs de décurarisation.

La limite de 5 minutes définissant le groupe des retards de décurarisation ou "outliers", était celle utilisée par les études de détermination de dose ou encore appelée "dose finding study" (24-28).

La définition des échecs de décurarisation était basée sur des critères qui étaient cliniquement pertinents, compte tenu des risques pour les patients quant à une curarisation résiduelle prolongée au delà de 10 minutes.

### *5.1 Les retards de décurarisation du rocuronium par le sugammadex:*

Les retards de décurarisation du rocuronium par le sugammadex représentaient les cas les plus fréquents (n=20). Dans l'ensemble il s'agissait d'étude de cohorte et pour la majorité il s'agissait d'études de détermination de dose (n=12). Ces études étaient réalisées avant les recommandations de dose pour la décurarisation du rocuronium par sugammadex. (112)

Dans ces études il existait des sous dosages de sugammadex intentionnels pour parvenir à trouver des doses permettant une décurarisation du rocuronium par le sugammadex efficace et rapide. Dans ces nombreux cas (n=6) le sous dosage de sugammadex était la cause du retard de décurarisation.

Néanmoins on retrouvait des cas de retard de décurarisation alors que les doses de sugammadex étaient appropriées. (88-94)

Les populations à risque de retard de décurarisation étaient les patients âgés (65 à 74 ans), les patients très âgés (>74ans), les patients atteints d'une hépathopathie chronique, les patients insuffisants cardiaques, les patients avec une broncho-pneumopathie chronique et les patients obèses. Concernant les patients obèses dans l'article de Llauro S. et al (100), les retards de décurarisation présentaient de nombreux biais répertoriés par Schmartz et al.(113).

On retiendra la confusion entre les blocs neuromusculaires intenses et profonds (114), avec des blocs intenses pour lesquels la décurarisation par le sugammadex n'est pas indiquée. L'utilisation de succinylcholine pouvant entraîner un biais de confusion avec les potentielles curarisations prolongées en cas de déficit en pseudo cholinestérase et enfin l'utilisation de dose de sugammadex en fonction du poids idéal en contexte d'obésité.

Concernant les patients insuffisants cardiaques, il existait une définition hétérogène et peu claire de l'insuffisance cardiaque, ainsi la fonction cardiaque de base n'était pas connue. Dans l'étude de Dahl V et al (95) il s'agissait d'une insuffisance cardiaque en fonction de la tolérance clinique selon le score NYHA, et dans l'étude de Yoshida F et al (98) il s'agissait d'une définition en fonction de l'index cardiaque. De plus il existait un facteur confondant qui était l'âge avancé de ces patients, qui était le plus souvent supérieur à 65 ans.

## *5.2 Les échecs de décurarisation du rocuronium par le sugammadex:*

Les échecs du sugammadex étaient rapportés dans la moitié des cas dans des "case report" (n= 9). Comme dans le groupe retard de décurarisation il existait des cas de sous dosage de sugammadex (n=6).

Il existait 4 cas d'échecs pour lesquels l'insuffisance rénale était la principale hypothèse de ces échecs. Le rocuronium a une élimination essentiellement rénale (115), ce qui par conséquent augmente sa durée d'action par diminution de sa clairance plasmatique. (116)

Le sugammadex a une clairance essentiellement rénale,(7) par conséquent il n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale inférieure à 30 ml/minute.

Des troubles de la pharmacocinétique peuvent également jouer un rôle sur des modifications de l'action du sugammadex sur le rocuronium.(117)(118)

Néanmoins la mise en cause de l'insuffisance rénale reste peu claire, car des études ont montré une décurarisation du rocuronium par le sugammadex avec succès chez des patients présentant des insuffisances rénales. (119-121)

Il existait un cas d'échec dans un contexte de myasthénie associée à une d'obésité. La myasthénie était mise en cause, cependant comme dans le cas de l'insuffisance rénale il existe de nombreux cas répertoriés de succès de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex en contexte de myasthénie. (41-54)

Les mauvais usages du monitoring de la curarisation et de la décurarisation étaient également retrouvés dans 4 articles répertoriant des échecs de décurarisation du rocuronium par le sugammadex. L'utilisation du monitoring neuromusculaire n'était pas approprié selon les recommandations de bonnes pratiques. (114)

Il s'agissait pour la plupart du temps d'une décurarisation non monitorée, avec des erreurs potentiels dans la dose de sugammadex nécessaire.

On retrouvait également un cas d'échec avec l'utilisation de succinylcholine, ce qui pouvait être un facteur de confusion.

Les échecs du sugammadex par recurarisation étaient rapportés dans 3 études. (105)(109)(110)

Il s'agit du cas de figure le moins fréquent mais le plus grave.

Dans le premier de ces cas de recurarisation, un traitement par magnésium intraveineux était mis en cause (109). Un traitement par magnésium intensifie et accélère l'action des curares non dépolarisant, avec un risque de recurarisation après une décurarisation spontanée (122)(123).

Cependant cela reste non claire, car il existe de nombreux cas de succès de décurarisation du rocuronium par le sugammadex en contexte de traitement par magnésium (74-75)(77).



Dans le deuxième article reportant des échecs du sugammadex par recurarisation, il existait plusieurs facteurs pouvant expliquer la recurarisation (105). Premièrement ni la curarisation ni la décurarisation étaient monitorées, deuxièmement il existait un contexte d'âge avancé (77ans) et un contexte d'insuffisance rénale chronique.

Dans le dernier cas de recurarisation il s'agissait d'un contexte de sous dosage de sugammadex dans un contexte d'obésité.

### *5.3 Les points forts de l'étude:*

La recherche systématique des études était très large avec peu de critères d'exclusion, permettant de recenser le plus grand ensemble d'étude rapportant des mises en défaut de décurarisation du rocuronium par le sugammadex.

L'équipe de Van Gestel (29) a réalisé une méta analyse répertoriant les études prospectives randomisées en double aveugle permettant ainsi une analyse quantitative des retards de décurarisation.

Notre étude est la première qui répertorie l'ensemble des mises en défaut de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex, prenant en compte autant les études randomisées en double aveugle que les rapports de cas. Nous avons également pris le parti de définir précisément deux types de mises en défaut du sugammadex, permettant une vision précise de la problématique.

Il est à noter qu'il existe de nombreux cas, en particulier les maladies de type myodystrophique congénitale, pour lesquels l'association rocuronium/sugammadex pourrait devenir une alternative intéressante à la succinylcholine, notamment en cas d'induction en séquence rapide.

#### *5.4 Les limites de l'étude:*

Le choix d'une revue systématique de la littérature permettait une analyse qualitative et non quantitative. Le choix d'une revue systématique de la littérature avec peu de critère d'exclusion était dû au fait que les cas de mise en défaut de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex étaient sensiblement rares.

Les définitions des mises en défaut de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex étaient nouvelles, elles étaient basées sur les études de détermination de dose du sugammadex et sur des bases de pertinence clinique (24-28).

Il n'existe pas de définition standard concernant les retards de décurarisation ou les échecs de décurarisation du rocuronium par le sugammadex dans la littérature médicale. Ainsi les définitions utilisées dans notre étude étaient arbitraires sans réelle validité extrinsèque.

Une autre limite non négligeable de notre revue systématique est la présence du facteur humain, en effet l'erreur humaine peut être la cause de la mise en défaut du sugammadex. Ce facteur non mesurable a été mis en avant par l'équipe de Mulier JP (124) pour expliquer l'échec du sugammadex. Ce facteur est d'autant plus important lorsque l'on analyse toutes sortes d'étude sans critère de qualité, comme c'est le cas dans les "case report".

## VI. Conclusion

Les mises en défaut de décurarisation du rocuronium par le sugammadex restent peu fréquentes, Les principales causes de mise en défaut du sugammadex restent en premier lieu: un sous dosage du sugammadex (n=8) et un défaut de monitoring (n=4) . Néanmoins les mises en défaut du sugammadex ne sont pas exceptionnels dans la littérature, notamment dans certains cas particuliers et ils doivent retenir notre vigilance notamment pour des patients pouvant être à risque. Bien qu'il existe de nombreuses contradictions dans la littérature, notre étude a permis de mettre en évidence des populations à risque, à savoir: les insuffisants rénaux, les patients âgés (>65 ans), les patients porteurs d'une hépatopathie chronique, les patients insuffisants cardiaques, les patients bénéficiant d'un traitement par magnésium et les patients myasthéniques.

## VII. Annexes

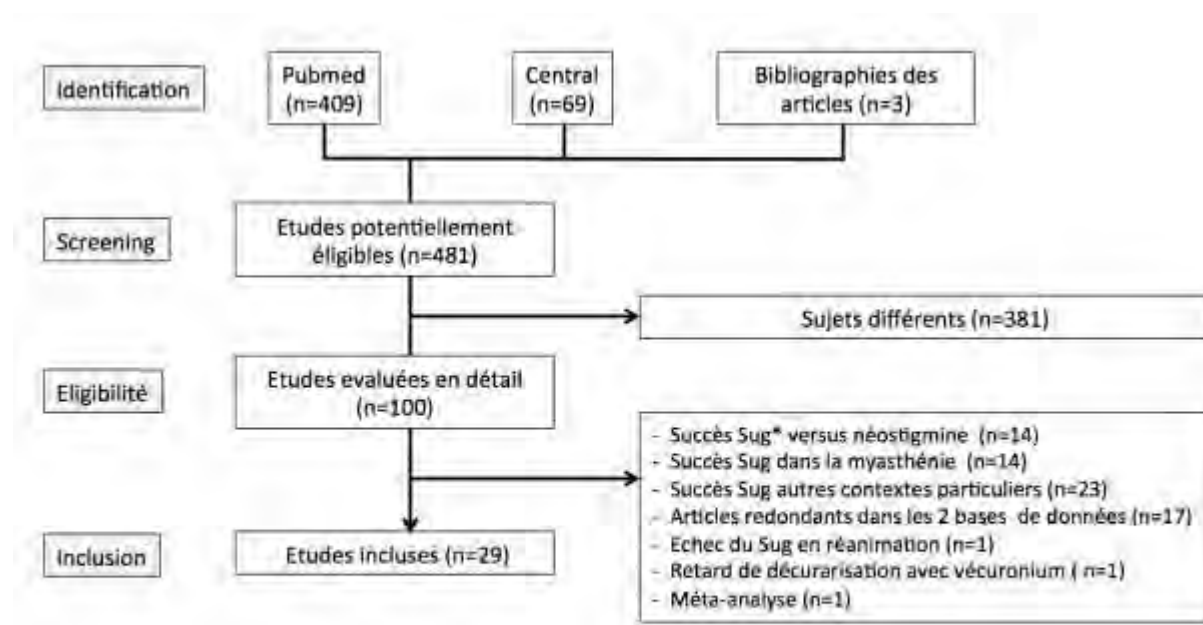


Figure 5. Diagramme de flux. \*Sug = Sugammadex

Références	Année	Types de mise à défaut du sugammadex	Types d'étude	Profondeur du bloc à la décurarisation	Dose de sugammadex	Modalité du monitoring	Hypnotiques utilisés
Shields M	2006	Retard et échec de décurarisation	RCT Dose finding study	Bloc modéré 2 réponses au Td4	0.5, 1, 2, 3 et 4 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Sorgenfrei IF	2006	Retard de décurarisation	RCT	Bloc modéré 2 réponses au Td4	0.5, 1, 2, 3 et 4 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
De Boer H. D	2007	Echec de décurarisation	RCT Dose finding study	Induction en séquence en rapide	16 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Groudine SB	2007	Retard et échec de décurarisation	RCT Dose finding study	Bloc profond 1-2 réponses au PTC	0.5, 1, 2, 4 et 8 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Sparr HJ	2007	Retard de décurarisation	RCT Dose finding study	3,5 et 15 min après 0.6 mg/kg rocuronium	1, 2, 4, 6 et 8 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Flockton E. A	2008	Retard de décurarisation	RCT Dose finding study	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Jones R. K	2008	Retard et échec de décurarisation	RCT Dose finding study	Bloc profond 1-2 réponses au PTC	4 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol puis Sévoflurane
Pühringer F. K	2008	Retard et échec de décurarisation	RCT Dose finding study	Induction en séquence en rapide	2, 4, 8, 12 et 16 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Dahl V.	2009	Retard de décurarisation	RCT	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Lee C	2009	Retard et échec de décurarisation	RCT Dose finding study	Induction en séquence en rapide	16 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol

**Tableau 1. Caractéristiques des études incluses. RCT = étude randomisée contrôlée.**

Références	Année	Types de mise à défaut du sugammadex	Types d'étude	Profondeur du bloc à la décurarisation	Dose de sugammadex	Modalité du monitoring	Hypnotiques utilisés
Plaud B	2009	Retard de décurarisation	RCT * Dose finding study	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
White P. F	2009	Retard et échec de décurarisation	Etude rétrospective observationnelle	> 15 min après la dernière injection de rocuronium	4 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol puis Halogéné
Blobner M	2010	Retard de décurarisation	RCT Dose finding study	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol puis Sévoflurane
Schaller SJ	2010	Retard et échec de décurarisation	RCT	Ratio Td4 50%	0.06 et 0.12 mg/kg	Electromyographie	Propofol
Briere M	2011	Echec de décurarisation	Case report	Bloc modéré 2 réponses au Td4	4 mg/kg	Kinémographie puis Accéléromyométrie	Propofol et Desflurane
Le Corre F	2011	Echec de décurarisation	Case report	Bloc modéré 2 réponses au Td4	1.74 mg/kg	Kinémographie puis Accéléromyométrie	Propofol et Desflurane
McDonagh D. L.	2011	Retard de décurarisation	RCT Dose finding study	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire	non précisé
Sugawara A	2011	Echec de décurarisation	Case report	non spécifié	0.5 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	non spécifié
Batistaki C	2012	Retard de décurarisation	Etude rétrospective observationnelle	4 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie	Propofol
Amao R	2012	Retard de décurarisation	RCT Dose finding study	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 et 4 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	non précisé

**Tableau 1 bis. Caractéristiques des études incluses.** RCT = étude randomisée contrôlée.  
Td4 = train de quatre.

Références	Année	Types de mise à défaut du sugammadex	Types d'étude	Profondeur du bloc à la décurarisation	Dose de	Modalité du monitoring	Hypnotiques utilisés
Shibusawa M	2012	Echec de décurarisation	Etude prospective observationnelle	Non spécifié.	2 mg/kg	non spécifié	non spécifié
Llauradó S.	2012	Retard de décurarisation	Etude prospective observationnelle	bloc modéré et bloc profond	2 et 4 mg/kg Poids idéal	Accéléromyométrie nerf ulnaire	Propofol puis Sévoflurane
Yoshida F	2012	Retard de décurarisation	Etude prospective	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol puis Sévoflurane
Pompei L.	2012	Retard de décurarisation	Etude prospective observationnelle	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie	Propofol puis Sévoflurane
Kiss G	2013	Echec de décurarisation	Case report	Ratio Td4 36%	4 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Bellod A Jr	2014	Echec de	Case report	patient en VS* profondeur non spécifiée.	200 mg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	non spécifié
Kayashima K	2014	Echec de décurarisation	Case report	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2.3 mg/kg	non spécifié	Induction non spécifié, Entretien au Sévoflurane
Ortiz-Gómez JR	2014	Echec de décurarisation	Case report	Bloc modéré 1 réponse au Td4	4 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol
Unterbuchner C	2015	Echec de décurarisation	Case report	Bloc modéré 2 réponses au Td4	2 mg/kg	Accéléromyométrie nerf ulnaire avec calibration	Propofol puis Desflurane

**Tableau 1 ter. Caractéristiques des études incluses.** RCT = étude randomisée contrôlée.  
 \*VS = ventilation spontanée.



Références	Titres	Type de mise à défaut	Hypothèses
Shields M	Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block	Retard et échec de décurarisation	Sous dosage en sugammadex
Sorgenfrei IF	Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study	Retard de décurarisation	Sous dosage en sugammadex
De Boer H.D	Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex : a multicenter, dose-finding and safety study	Retard de décurarisation	
Groundine SB	A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular	Retard et échec de décurarisation	Sous dosage en sugammadex
Sparr HJ	Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics	Retard et échec de décurarisation	Décurarisation sans monitoring du bloc neuromusculaire
Flockton E.A	Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine	Retard de décurarisation	
Jones R.K	Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex : a randomized comparison with neostigmine	Retard et échec de décurarisation	
Pühringer F.K	Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points : an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial	Retard et échec de décurarisation	Sous dosage en sugammadex
Dahl V	Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery	Retard de décurarisation	Patients insuffisant cardiaque (NYHA* 2 ou 3)
Lee C	Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine	Retard et échec de décurarisation	

**Tableau 2. Hypothèses des mises en défaut du sugammadex.** \*NYHA= New-York Heart association



Références	Titres	Type de mise à défaut	Hypothèses
Plaud B	Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients	Retard de décurarisation	
White P. F	The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex	Retard et échec de décurarisation	Décurarisation sans monitoring du bloc neuromusculaire
Blobner M	Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia : results of a randomised, controlled trial	Retard de décurarisation	
Schaller SJ	Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block	Retard et échec de décurarisation	Sous dosage en sugammadex
Briere M	Sugammadex and renal failure: a case report	Echec de décurarisation	Insuffisance rénale
Le Corre F	Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient	Echec de décurarisation (recurarisation)	Sous dosage de sugammadex / Patient obèse / utilisation de succinylcholine
McDonagh D. L	Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients	Retard de décurarisation	Patients âgés (65-74 ans) et très âgés (>74 ans)
Sugawara A	Administration of sugammadex to a patient with a myasthenia gravis with fade of the train of four ratio.	Echec de décurarisation	Sous dosage en sugammadex / myasthénie
Batistaki C	Sugammadex antagonising rocuronium in three patients with liver dysfunction undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt	Retard de décurarisation	Cirrhose Child Pugh A contexte de Budd Chiari
Amao R	Use of sugammadex in patients with a history of pulmonary disease	Retard de décurarisation	Broncho-pneumopathie chronique / bronchite chronique / asthme

**Tableau 2 bis. Hypothèses des mises en défaut du sugammadex.**

Références	Titres	Type de mise à défaut	Hypothèses
Llauradó S.	Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery	Retard de décurarisation	Sous dosage de sugammadex / contexte de bloc neuromusculaire intense / patients obèses / utilisation de succinylcholine
Shibusawa M	Use of sugammadex in patients undergoing caesarean section using general anesthesia with rocuronium	Echec de décurarisation	Insuffisance rénale
Yoshida F	Correlation between cardiac output and reversibility of rocuronium-induced moderate neuromuscular block with sugammadex	Retard de décurarisation	patient 65 ans / index cardiaque 2.5L/min/m <sup>2</sup>
Kiss G	Fade of train-of-four ratio despite administration of more than 12 mg.kg <sup>-1</sup> sugammadex in a myasthenia gravis patient receiving rocuronium	Echec de décurarisation	Myasthénie / patiente obèse
Pompei L.	Rocuronium and sugammadex administration in patients undergoing orthotopic liver transplantation	Retard de décurarisation	Transplantation hépatique ortho topique
Bellod A Jr	Delayed recurarisation after sugammadex reversal	Echec de décurarisation (recurarisation)	Curarisation non monitorée / Décurarisation non monitorée / Insuffisance rénale chronique / patient très âgé (77 ans)
Kayashima K	Insufficient sugammadex effect in an obese pregnant woman undergoing cesarean section under general anesthesia	Echec de décurarisation	Patiente obèse / contexte de grossesse
Ortiz-Gómez JR	Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade: A case report	Echec de décurarisation	Utilisation de succinylcholine / curarisation non adaptée (objectif: PTC=0/15) / monitoring neuromusculaire biaisé (T1 = 4%)
Unterbuchner C	magnesium-induced recurarisation after reversam of rocuronium-induced block with sugammadex	Echec de décurarisation. (recurarisation)	Magnésium

Tableau 2 ter. Hypothèses des mises en défaut du sugammadex

## VIII. Bibliographie

1. Welliver M, Cheek D, Osterbrink J, McDonough J. Worldwide experience with sugammadex sodium: implications for the United States. *AANA J.* avr 2015;83(2):107-15.
2. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Schreiber JU. Is sugammadex economically viable for routine use. *Curr Opin Anaesthesiol.* avr 2012;25(2):217-20.
3. Van Gestel L, Cammu G. Is the effect of sugammadex always rapid in onset? *Acta Anaesthesiol Belg.* 2013;64(2):41-7.
4. Abdulatif M, Mowafi H, al-Ghamdi A, el-Sanabary M. Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium-induced neuromuscular block in children and adults. *Br J Anaesth.* déc 1996;77(6):710-5.
5. 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.
6. Meistelman C, Fuchs-Buder T. Pharmacologie du sugammadex. *Ann Fr Anesth Réanimation.* sept 2009;28:S51-6.
7. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology.* oct 2005;103(4):695-703.
8. 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.
9. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemeck M, Blobner M, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology.* nov 2014;121(5):969-77.
10. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia.* mars 2009;64 Suppl 1:45-54.
11. Christie TH, Churchill-Davidson HC. The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea. *Lancet Lond Engl.* 12 avr 1958;1(7024):776.
12. 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.
13. 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.

14. 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. *J Am Soc Anesthesiol.* 1 avr 1997;86(4):765-71.
15. 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.
16. 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.
17. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuysenstierna 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. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* juin 2003;98(6):1333-7.
19. 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.
20. Miller RD. How should residual neuromuscular blockade be detected? *Anesthesiology.* mars 1989;70(3):379-80.
21. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology.* oct 1985;63(4):440-3.
22. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth.* mai 1975;47(5):570-4.
23. 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.
24. Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg.* mars 2007;104(3):555-62.

25. 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.
26. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*. nov 2010;113(5):1054-60.
27. 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.
28. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, Kerkkamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. août 2007;107(2):239-44.
29. Van Gestel L, Cammu G. Is the effect of sugammadex always rapid in onset? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2013;64(2):41-7.
30. Cammu GV, Smet V, De Jongh K, Vandeput D. A prospective, observational study comparing postoperative residual curarisation and early adverse respiratory events in patients reversed with neostigmine or sugammadex or after apparent spontaneous recovery. *Anaesth Intensive Care*. nov 2012;40(6):999-1006.
31. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, Mizikov V, Hübler M, Beck G, et al. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia*. sept 2012;67(9):991-8.
32. Özgün C, Cakan T, Baltacı B, Başar H. Comparison of reversal and adverse effects of sugammadex and combination of - Anticholinergic-Anticholinesterase agents in pediatric patients. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. août 2014;19(8):762-8.
33. Adamus M, Hrabalek L, Wanek T, Gabrhelik T, Zapletalova J. Intraoperative reversal of neuromuscular block with sugammadex or neostigmine during extreme lateral interbody fusion, a novel technique for spine surgery. *J Anesth*. oct 2011;25(5):716-20.
34. Carron M, Parotto E, Ori C. Prolonged neuromuscular block associated to non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patient: neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anesthesiol*. janv 2012;78(1):112-3.
35. Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth*. févr 2012;108(2):236-9.

36. Rocca G Della, Pompei L, Pagan DE Paganis C, Tesoro S, Mendola C, Boninsegni P, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* oct 2013;57(9):1138-45.
37. Wu X, Oerding H, Liu J, Vanacker B, Yao S, Dahl V, et al. Rocuronium blockade reversal with sugammadex vs. neostigmine: randomized study in Chinese and Caucasian subjects. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:53.
38. Paton F, Paulden M, Chambers D, Heirs M, Duffy S, Hunter JM, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth.* nov 2010;105(5):558-67.
39. Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, et al. Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. *Br J Anaesth.* nov 2010;105(5):610-9.
40. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg.* mars 2007;104(3):569-74.
41. Kara T, Ozbagriacik O, Turk HS, Isil CT, Gokuc O, Unsal O, et al. [Sugammadex versus neostigmine in pediatric patients: a prospective randomized study]. *Rev Bras Anesthesiol.* déc 2014;64(6):400-5.
42. Woo T, Kim KS, Shim YH, Kim MK, Yoon SM, Lim YJ, et al. Sugammadex versus neostigmine reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade in Korean patients. *Korean J Anesthesiol.* déc 2013;65(6):501-7.
43. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja OA, Alahuhta S, Olkkola KT. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg.* janv 2011;112(1):63-8.
44. Rudzka-Nowak A, Piechota M. Anaesthetic management of a patient with myasthenia gravis for abdominal surgery using sugammadex. *Arch Med Sci AMS.* avr 2011;7(2):361-4.
45. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LHJD. A new approach to anesthesia management in myasthenia gravis: reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* mars 2010;57(3):181-4.
46. Takeda A, Kawamura M, Hamaya I, Kitamura H, Muto R, Mitono H. Case of anesthesia for thoracoscopic thymectomy in a pediatric patient with myasthenia gravis: reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex. *Masui.* août 2012;61(8):855-8.



47. Komasa N, Noma H, Sugi T, Sukenaga N, Kakiuchi H. Effective reversal of muscle relaxation by rocuronium using sugammadex in a patient with myasthenia gravis undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Masui. avr* 2011;60(4):476-9.
48. Jakubiak J, Gaszyński T, Gaszyński W. Neuromuscular block reversal with sugammadex in a morbidly obese patient with myasthenia gravis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* mars 2012;44(1):28-30.
49. Argiriadou H, Anastasiadis K, Thomaidou E, Vasilakos D. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in an obese myasthenic patient undergoing thymectomy. *J Anesth.* avr 2011;25(2):316-7.
50. de Boer HD, Shields MO, Booij LHDJ. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. *Eur J Anaesthesiol.* déc 2014;31(12):715-21.
51. Sungur Ulke Z, Yavru A, Camci E, Ozkan B, Toker A, Senturk M. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* juill 2013;57(6):745-8.
52. Petrun AM, Mekis D, Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugammadex in a patient with myasthenia. *Eur J Anaesthesiol.* oct 2010;27(10):917-8.
53. Monsalve Naharro JA, Gerónimo Pardo M, Ortiz Sánchez VE, Pérez Valdivieso JM. Sugammadex reversal of neuromuscular blockade for thymectomy in a patient with myasthenia gravis. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* déc 2011;58(10):624-5.
54. Challan Belval A, Tramoni G, Vedrinne J-M, Olgne E, Vigneron M. [The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* juin 2012;31(6):569-70.
55. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia.* mars 2010;65(3):302-5.
56. Garcia V, Diemunsch P, Boet S. Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth.* juill 2012;21(3):286-7.
58. Khan MH, Banerjee A. Anaesthesia and orphan disease: sugammadex in a patient with Huntington's disease undergoing thyroid lobectomy. *Eur J Anaesthesiol.* déc 2012;29(12):593-5.
59. Suzuki T, Nameki K, Shimizu H, Shimizu Y, Nakamura R, Ogawa S. Efficacy of rocuronium and sugammadex in a patient with dermatomyositis. *Br J Anaesth.* avr 2012;108(4):703.
60. Pellegrini L, Mercier M-F, Cornese A, Blasco V, Albanèse J. Rapid sequence induction in a patient with Steinert myotonic dystrophy: Interest of the association of high doses of rocuronium and sugammadex. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* févr 2012;31(2):155-7.

61. Weekes G, Hayes N, Bowen M. Reversal of prolonged rocuronium neuromuscular blockade with sugammadex in an obstetric patient with transverse myelitis. *Int J Obstet Anesth.* juill 2010;19(3):333-6.
62. de Boer HD, van Esmond J, Booij LHJD, Driessen JJ. Reversal of rocuronium-induced profound neuromuscular block by sugammadex in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth.* déc 2009;19(12):1226-8.
63. Kashiwai A, Suzuki T, Ogawa S. Sensitivity to rocuronium-induced neuromuscular block and reversibility with sugammadex in a patient with myotonic dystrophy. *Case Rep Anesthesiol.* 2012;2012:107952.
64. Yamada M, Kimura T. Successful use of sugammadex in a muscular dystrophy patient. *Masui.* oct 2011;60(10):1205-6.
65. Wefki Abdelgawwad Shousha AA, Sanfilippo M, Sabba A, Pinchera P. Sugammadex and reversal of neuromuscular block in adult patient with duchenne muscular dystrophy. *Case Rep Anesthesiol.* 2014;2014:680568.
66. Gálvez Cañellas JL, Errando CL, Ordóñez Arana A, Falcó E, Mazzinari G, Robles D, et al. Sugammadex, efficacious in reversing a neuromuscular block in a woman with Becker muscular dystrophy. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* déc 2011;58(10):614-7.
67. Stourac P, Krikava I, Seidlova J, Strazevska E, Huser M, Hruban L, et al. Sugammadex in a parturient with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth.* avr 2013;110(4):657-8.
68. Stewart PA, Phillips S, De Boer HD. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in two types of neuromuscular disorders: Myotonic dystrophy and spinal muscular atrophy. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* avr 2013;60(4):226-9.
69. Takeuchi R, Hoshijima H, Doi K, Nagasaka H. The use of sugammadex in a patient with Kennedy's disease under general anesthesia. *Saudi J Anaesth.* juill 2014;8(3):418-20.
70. Shimauchi T, Yamaura K, Sugibe S, Hoka S. Usefulness of sugammadex in a patient with Becker muscular dystrophy and dilated cardiomyopathy. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica Off J Taiwan Soc Anesthesiol.* sept 2014;52(3):146-8.
71. Kelsaka E, Karakaya D, Zengin EC. Use of sugammadex in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2013;22(3):304-6.
72. Wachi M, Uehara K, Fujinaka W, Takatori M, Tada K. [Use of sugammadex in a patient with amyotrophic lateral sclerosis]. *Masui.* déc 2011;60(12):1408-10.
73. Mogi K, Shiba S, Hirabayashi Y, Seo N. Use of sugammadex in a patient with limb girdle muscular dystrophy. *Masui.* juin 2011;60(6):710-2.



74. Czarnetzki C, Tassonyi E, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Efficacy of sugammadex for the reversal of moderate and deep rocuronium-induced neuromuscular block in patients pretreated with intravenous magnesium: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. juill 2014;121(1):59-67.
75. Sakurai Y, Uchida M, Aiba J, Mimura F, Yamaguchi M, Kakumoto M. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in patients for cesarean delivery treated with magnesium sulfate. *Masui*. mars 2014;63(3):315-9.
76. Carron M. Sugammadex after magnesium sulphate administration in a morbidly obese patient undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth*. mai 2014;112(5):949-50.
77. Grandjean B, Guerci P, F Vial null, Raft J, Fuchs-Buder T, Bouaziz H. Sugammadex and profound rocuronium neuromuscular blockade induced by magnesium sulphate. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. mai 2013;32(5):378-9.
78. Veiga-Ruiz G, Domínguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Alvarez-Gómez JA. [Efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium in long-duration surgery: under inhaled vs. intravenous anesthesia]. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. juill 2009;56(6):349-54.
79. Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J, Rietbergen H, Heeringa M, et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. *Anesthesiology*. juill 2009;111(1):30-5.
80. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MMRF, Rietbergen H, Vandermeersch E, Saldien V, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg*. mars 2007;104(3):563-8.
81. Murata T, Kubodera T, Ohbayashi M, Murase K, Adachi YU, Matsuda N. Recurarization after sugammadex following a prolonged rocuronium infusion for induced hypothermia. *Can J Anaesth J Can Anesth*. mai 2013;60(5):508-9.
82. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiol*. 2010;10:15.
83. Groudjine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg*. mars 2007;104(3):555-62.
84. 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.

85. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology*. févr 2011;114(2):318-29.
86. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. janv 2006;96(1):36-43.
87. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*. août 2008;109(2):188-97.
88. 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.
89. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. nov 2008;109(5):816-24.
90. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MAE, Kerkkamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. août 2007;107(2):239-44.
91. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Rocca G Della, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. oct 2010;27(10):874-81.
92. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JHM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology*. févr 2009;110(2):284-94.
93. 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.
94. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*. mai 2008;100(5):622-30.

95. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* oct 2009;26(10):874-84.
96. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology.* nov 2010;113(5):1054-60.
97. Amao R, Zornow MH, Cowan RM, Cheng DC, Morte JB, Allard MW. Use of sugammadex in patients with a history of pulmonary disease. *J Clin Anesth.* juin 2012;24(4):289-97.
98. Yoshida F, Suzuki T, Kashiwai A, Furuya T, Konishi J, Ogawa S. Correlation between cardiac output and reversibility of rocuronium-induced moderate neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand.* janv 2012;56(1):83-7.
99. Pompei L, Rocca G Della. Rocuronium and sugammadex administration in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *LWW.* juin 2012;29:142.
100. Llauradó S, Sabaté A, Ferreres E, Camprubí I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology.* juill 2012;117(1):93-8.
101. Shibusawa M, Ejima Y, Nishino R, Toyama H, Kurosawa S. Use of sugammadex in patients undergoing caesarean section using general anesthesia with rocuronium. *Masui.* août 2012;61(8):805-9.
102. Batistaki C, Matsota P, Kalimeris K, Brountzos E, Kostopanagiotou G. Sugammadex antagonising rocuronium in three patients with liver dysfunction undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Anaesth Intensive Care.* mai 2012;40(3):556-7.
103. White PF, Tufanogullari B, Sacan O, Pavlin EG, Viegas OJ, Minkowitz HS, et al. The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex. *Anesth Analg.* mars 2009;108(3):846-51.
104. Sugawara A, Sasakawa T, Hasegawa N, Takahata O, Iwasaki H. Administration of sugammadex to a patient with myasthenia gravis with fade of the train-of-four ratio. *Masui.* sept 2011;60(9):1082-5.
105. Bellod A, March X, Hernandez C, Villalonga A. Delayed recurarisation after sugammadex reversal. *Eur J Anaesthesiol.* déc 2014;31(12):710-2.
106. Kiss G, Lacour A, d'Hollander A. Fade of train-of-four ratio despite administration of more than 12 mg kg(-1) sugammadex in a myasthenia gravis patient receiving rocuronium. *Br J Anaesth.* mai 2013;110(5):854-5.

107. Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Fornet-Ruiz I. Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade: a case report. *Eur J Anaesthesiol.* déc 2014;31(12):708-9.
108. Kayashima K, Sozen R, Okura D. Insufficient sugammadex effect in an obese pregnant woman undergoing cesarean section under general anesthesia. *Masui.* févr 2014;63(2):188-90.
109. Unterbuchner C, Ziegler R, Graf B, Metterlein T. Magnesium-induced recurarisation after reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand.* avr 2015;59(4):536-40.
110. Le Corre F, Nejmeddine S, Fatahine C, Tayar C, Marty J, Plaud B. Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. *Can J Anaesth J Can Anesth.* oct 2011;58(10):944-7.
111. Briere M, Boisson C, Cuvillon P, Debaene B, Ripart J. [Sugammadex and renal failure: a case report]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* oct 2011;30(10):743-5.
112. Debaene B, Meistelman C. Indications et utilisation clinique du sugammadex. *Ann Fr Anesth Réanimation.* sept 2009;28, Supplément 2:S57-63.
113. Schmartz D, Guerci P, Fuchs-Buder T. Sugammadex dosing in bariatric patients. *Anesthesiology.* mars 2013;118(3):754.
114. 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.
115. Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JM. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth.* nov 2000;85(5):717-23.
116. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth.* août 1993;71(2):222-6.
117. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JMKH. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg.* mars 2007;104(3):582-4.
118. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA, van den Heuvel MW, et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth.* janv 2010;104(1):31-9.
119. Binhas M, Bouyoucef A, Paul M, d'Honneur G, Plaud B. The use of sugammadex in end-stage renal failure with renal replacement therapy. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* déc 2012;31(12):972-3.

120. Panhuizen IF, Gold SJA, Buerkle C, Snoeck MMJ, Harper NJN, Kaspers MJGH, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex 4 mg kg<sup>-1</sup> for reversal of deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth.* mai 2015;114(5):777-84.
121. Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth.* oct 2008;101(4):492-7.
122. Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth.* avr 1996;76(4):565-6.
123. Hans GA, Bosenge B, Bonhomme VL, Brichant JF, Venneman IM, Hans PC. Intravenous magnesium re-establishes neuromuscular block after spontaneous recovery from an intubating dose of rocuronium: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* févr 2012;29(2):95-9.
124. Mulier JP, Dubois PE, de Boer HD, Debaerdemaeker L. Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade: Simply an outlier or are we missing something? *Eur J Anaesthesiol.* oct 2015;32(10):743-4.

# Résumé

---

## Les mises en défaut de la décurarisation du rocuronium par le sugammadex. Revue systématique de la littérature.

### Introduction :

La curarisation résiduelle est une problématique ancienne et qui persiste.

Le sugammadex est une molécule qui pourrait changer la donne grâce à sa capacité de décurarisation rapide des curares stéroïdiens et plus particulièrement le rocuronium. Néanmoins il existe dans la littérature des défauts d'antagonisation du rocuronium par le sugammadex.

### Matériels et méthodes :

Les mises en défaut d'antagonisation du rocuronium par le sugammadex ont été répertoriées par une revue systématique de la littérature. La recherche était réalisée auprès de MEDLINE et de CENTRAL. Les échecs étaient catégorisés en 2 groupes : Les retards de décurarisation de plus de 5 min mais de moins de 10 minutes dans un premier temps, et les échecs de décurarisation caractérisé par une absence de décurarisation au bout de 10 minutes, une nécessité d'une deuxième injection de sugammadex ou une recurarisation malgré l'utilisation du sugammadex.

### Résultats :

La recherche a permis de répertorier 28 études rapportant une mise en défaut du sugammadex. Parmi les 28 études il existait 12 études rapportant des retards de décurarisation, 8 études rapportant des échecs de décurarisation et 8 études rapportant des retards de décurarisation et des échecs de décurarisation.

### Conclusion :

Les mises en défaut de décurarisation du rocuronium par le sugammadex restent peu fréquentes, Les principales causes de mise en défaut du sugammadex restent en premier lieu: un sous dosage du sugammadex (n=7) et un défaut de monitoring (n=4) . Néanmoins ils ne sont pas exceptionnels dans la littérature, notamment dans certains cas particuliers et ils doivent retenir notre vigilance notamment pour des patients pouvant être à risque. Bien qu'il existe de nombreuses contradiction dans la littérature, notre étude a permis de mettre en évidence des population à risque, à savoir: les insuffisants rénaux, les patients âgés (>65 ans), les patients porteurs d'une hépatopathie chronique, les patients insuffisants cardiaques, les patients bénéficiant d'un traitement par magnésium et les patients myasthéniques.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Delayed reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex. A systematic review.

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

---

**MOTS CLEFS :** Décurarisation. Retard de décurarisation. Echec de décurarisation. Sugammadex.

---

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---