



## 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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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>

2009

N° 100

# THESE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

En anesthésie réanimation

Par

**WUTHRICH YANN**

Le 13 octobre 2009

**RELATION DOSE-REPONSE DE LA NEOSTIGMINE DANS  
L'ANTAGONISATION DES FAIBLES NIVEAUX DE CURARISATION  
INDUITS PAR L'ATRACURIUM**

Examineurs de la thèse :

M. C MEISTELMAN

Professeur

Président

M. G AUDIBERT

Professeur

Juge

M. JL LEMELLE

Professeur

Juge

M. T FUCHS BUDER

Docteur

Juge



2009

N°

# **THESE**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

En anesthésie réanimation

Par

**WUTHRICH YANN**

Le 13 octobre 2009

**RELATION DOSE-REPONSE DE LA NEOSTIGMINE DANS  
L'ANTAGONISATION DES FAIBLES NIVEAUX DE CURARISATION  
INDUITS PAR L'ATRACURIUM**

Examineurs de la thèse :

M. C MEISTELMAN

Professeur

Président

M. G AUDIBERT

Professeur

Juge

M. JL LEMELLE

Professeur

Juge

M. T FUCHS BUDER

Docteur

Juge

# UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 **FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

Assesseurs :

du 1<sup>er</sup> Cycle : du 2<sup>ème</sup> Cycle : du 3<sup>ème</sup> Cycle : Filières professionnalisées : Prospective :

FMC/EPP :

**M. Christophe NEMOS M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT M. le Professeur Christophe CHOSEROT M. le Professeur Laurent BRESLER M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

## ===== **PROFESSEURS HONORAIRES**

**Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNEPIERRE ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS**

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

## ===== **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 Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)** Professeur Bernard FOLIGUET **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)** Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE 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 médicale)** Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON 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 **3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)** Professeur Ali DALLOUL **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)** Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----  
**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 **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)** Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----  
**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 **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)** Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

-----  
**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)** Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – 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 Marie-Christine BENE **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 et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*) Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT **2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Réanimation médicale ; 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 **4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*) Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION** **1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Neurologie*) Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE **2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Neurochirurgie*) Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE Professeur Thierry CIVIT **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 Daniel SIBERTIN-BLANC – 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*) Professeur 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 – Professeur Annick BARBAUD **4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*) Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----  
**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE 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 **3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*) Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ **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 Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET **2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie digestive*) **3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Néphrologie*) Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT **4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Urologie*) Professeur Philippe MANGIN – 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 Pierre KAMINSKY Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY **2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie générale*) Professeur Patrick BOISSEL – 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 Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER **2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie infantile*) Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE **3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*) Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO **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 Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI **2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Ophthalmologie*) Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGLOI-DUPREZ **3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*) Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

===== **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

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

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

## ===== 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 – Docteur Thierry HAUMONT 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*) Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*) Docteur Béatrice MARIE

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE** 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*) Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*) Docteur Damien MANDRY -----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION** 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*) Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*) Docteur Nicole LEMAU de TALANCE 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*) Docteur Véronique DECOT-MAILLERET 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*) Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE** 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*) Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*) Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----  
**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 – Docteur Frédérique CLAUDOT 3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*) Docteur Laurent MARTRILLE 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*) Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----  
**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE** 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*) Docteur François SCHOONEMAN 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*) Docteur Lina BOLOTINE 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*) Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*) Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur 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*) Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*) Docteur Patrick ROSSIGNOL -----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE** 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*) Docteur Anne-Christine RAT -----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION** 5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*) Docteur Jean-Louis CORDONNIER

## ===== MAÎTRES DE CONFÉRENCES

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER -----

**40<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN -----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND -----

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

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

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS -----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN -----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS Médecine Générale** Professeur associé Alain

AUBREGE Docteur Francis RAPHAEL Docteur Jean-Marc BOIVIN Docteur Jean-Louis ADAM Docteur Elisabeth STEYER

## ===== PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

## ===== DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIW ARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur Le Professeur Claude MEISTELMAN**

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Votre enseignement fut pour moi des plus enrichissants.

J'ai pu apprécier vos qualités humaines envers les malades et les étudiants.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer le témoignage de ma reconnaissance et de mon grand respect.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur Le Professeur Gérard AUDIBERT**

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale

Je vous remercie d'accepter de juger notre travail.

Je suis très sensible à l'intérêt que vous lui avez porté.

Je souhaite vous apporter à travers ce travail l'expression de ma plus vive reconnaissance.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur Le Professeur Jean-Louis LEMELLE**

Professeur de Chirurgie Infantile

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail de thèse.

Je vous suis reconnaissant pour le temps que vous avez consacré à la lecture de mon manuscrit.

Je tiens à vous faire part ici de mes sincères respects et de toute ma reconnaissance.

## **A NOTRE JUGE**

**Monsieur Le Docteur Thomas FUCHS-BUDER**

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation Chirurgicale

Vous avez été l'initiateur de cette thèse.

Tout au long de ce travail, j'ai pu bénéficier de votre indéfectible présence.

Sans vous l'élaboration de ce travail aurait été moins passionnante.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma profonde estime.

## **A MA FAMILLE**

**A Laëtitia**, qui m'a soutenu tout au long de ces années universitaires, avec leurs doutes et leurs moments de bonheur, au cours des longs repas entre collègues à parler « médecine » sans toujours comprendre notre « charabia ».

**A mes parents**, Catherine et Gilles, grâce auxquels j'ai pu réaliser ces études qui me permettent d'accomplir au quotidien mes rêves de petit garçon.

**A mon frère**, Julien. A toutes ces heures passées sur les cours de tennis et à tes multiples bêtises de petit garçon qui m'ont toujours fait mourir de rire.

**A mes grands parents**, Maria, Maguy et Jean. Vous avez toujours tout fait pour nous (Julien et moi), merci et encore merci.

**A mes beaux parents**, Marie-Line et Serge, qui m'ont accueilli à bras ouverts dans leur famille.

**A mes grands parents d'adoption**, Eliane, Marie-Thérèse et André.

**A mon meilleur ami**, Loïc. J'ai été obligé de te mettre dans la case famille, tant pis pour toi ! A toutes ces soirées plus ou moins calmes, à toutes tes blessures et à toutes mes consultations téléphoniques.

**A tout le reste de la famille**, proche ou moins proche...

## **A MES AMIS**

**A mes collègues de promo**, ça y est c'est fait !!!!

**A mes collègues dentistes**, après avoir participé à vos thèses c'est enfin la mienne.

**A mes vieux copains**, lycée, collège...Ca en fait des années tout ça.

## **A MES COLLEGUES**

**A tous les médecins, infirmières, aides-soignantes et ASH**, rencontrés pendant ces années. Vous avez enrichi ma mémoire d'anecdotes, de savoir, j'en sors grandi. Merci, au Service de Chirurgie Digestive de Brabois, d'Urologie, de Maternité Sainte-Croix, l'Orthopédie de Central, la Réa Picard, la Réa Neurochir, les blocs de Central, la Réa Med, et l'hôpital d'enfant.

Je citerai quand même personnellement quelques personnes qui me tiennent à cœur : Professeur Dan LONGROIS, Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT, Professeur Paul-Michel MERTES, Professeur Sébastien GIBOT, Etienne JUNKE, Anny BRABIS, Alain COISSARD, Aurélie FOSSARD, Elise POUREL, Gérard MEKLER, Jean-Marc LALOT, Damien BARRAUD, Aurélie CRAVOISY, Julien RAFT, je terminerai cette liste par tout le personnel de l'hôpital d'enfant qui m'a donné le goût et la passion d'endormir et de chérir nos petits bambins.

Une personne à part mérite un petit alinéa privé, issu du service de Réa med, merci à CDLR de ponctuer nos visites par ta jolie musique.

## SERMENT

« Au 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 ».

# **SOMMAIRE**

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                 | <b>17</b> |
| <b>GÉNÉRALITÉS</b>                                  | <b>19</b> |
| <b><i>HISTOIRE DES CURARES</i></b>                  | <b>20</b> |
| AU DÉPART UN POISON REDOUTABLE                      | 20        |
| A L'ARRIVÉE UN MEDICAMENT INCONTOURNABLE            | 21        |
| <b><i>LES CURARES MODERNES</i></b>                  | <b>24</b> |
| DES PLANTES AUX MOLÉCULES DE SYNTHÈSES              | 24        |
| CLASSIFICATION DES CURARES                          | 26        |
| <b><i>PHYSIOLOGIE DE LA PLAQUE MOTRICE</i></b>      | <b>28</b> |
| ANATOMIE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE             | 28        |
| DU POTENTIEL D'ACTION À LA CONTRACTION              | 29        |
| <b><i>EFFETS PHARMACODYNAMIQUES DES CURARES</i></b> | <b>33</b> |
| CURARES NON DÉPOLARISANTS                           | 33        |
| CURARES DÉPOLARISANTS                               | 34        |
| ACTION SUR LES DIFFÉRENTS MUSCLES                   | 35        |
| ANTAGONISATION DES CURARES                          | 38        |
| LE SUGAMMADEX, UN ANTAGONISTE VRAI                  | 38        |
| <b>MONITORAGE</b>                                   | <b>39</b> |
| <b><i>INTERET DU MONITORAGE</i></b>                 | <b>40</b> |
| <b><i>PRINCIPE DU MONITORAGE</i></b>                | <b>42</b> |
| <b><i>DIFFÉRENT TYPE DE MONITORAGE</i></b>          | <b>43</b> |
| LE SIMPLE TWITCH                                    | 43        |
| LE TRAIN DE QUATRE                                  | 44        |

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| STIMULATION DOUBLE BURST                           | 46        |
| STIMULATION TÉTANIQUE                              | 47        |
| LE COMPTE POST-TÉTANIQUE                           | 48        |
| <b><i>ANALYSE DE LA RÉPONSE MUSCULAIRE</i></b>     | <b>49</b> |
| TECHNIQUE QUALITATIVE                              | 49        |
| TECHNIQUES QUANTITATIVES                           | 51        |
| <b><i>UTILISATION EN PRATIQUE COURANTE</i></b>     | <b>56</b> |
| INDUCTION ANESTHÉSIQUE                             | 56        |
| ENTRETIEN DE L'ANESTHÉSIE                          | 57        |
| RÉVEIL                                             | 58        |
| <b><i>ANTAGONISATION DE LA CURARISATION</i></b>    | <b>60</b> |
| <b><i>CURARISATION MODÉRÉE ET RÉSIDUELLE</i></b>   | <b>61</b> |
| DÉFINITION                                         | 61        |
| INCIDENCE                                          | 62        |
| FACTEURS DE RISQUES                                | 64        |
| COMPLICATIONS                                      | 66        |
| <b><i>ANTAGONISATION D'UN AGENT CURARISANT</i></b> | <b>68</b> |
| LA NÉOSTIGMINE                                     | 68        |
| MODE D'ACTION DE LA NÉOSTIGMINE                    | 68        |
| INDICATION ET POSOLOGIE                            | 69        |
| <b><i>MATÉRIEL ET MÉTHODE</i></b>                  | <b>70</b> |
| <b><i>BUTS DE L'ÉTUDE</i></b>                      | <b>71</b> |
| <b><i>TYPE D'ÉTUDE</i></b>                         | <b>72</b> |

|                                                      |                   |
|------------------------------------------------------|-------------------|
| <i><u>POPULATION ÉTUDIÉE</u></i>                     | <i><u>72</u></i>  |
| <i><u>INDUCTION ET ENTRETIEN DE L'ANESTHÉSIE</u></i> | <i><u>74</u></i>  |
| <i><u>MONITORAGE NEUROMUSCULAIRE</u></i>             | <i><u>75</u></i>  |
| <i><u>L'ANTAGONISATION</u></i>                       | <i><u>76</u></i>  |
| <i><u>PARAMÈTRES RECEUILLIS</u></i>                  | <i><u>77</u></i>  |
| <i><u>ANALYSE STATISTIQUE</u></i>                    | <i><u>79</u></i>  |
| <b><u>RÉSULTATS</u></b>                              | <b><u>80</u></b>  |
| <i><u>DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES</u></i>                 | <i><u>81</u></i>  |
| <i><u>PROTOCOLE ANESTHÉSIE</u></i>                   | <i><u>82</u></i>  |
| <i><u>DONNÉES CHIRURGICALES</u></i>                  | <i><u>83</u></i>  |
| <i><u>DONNÉES DE LA DÉCURARISATION</u></i>           | <i><u>84</u></i>  |
| <b><u>DISCUSSION</u></b>                             | <b><u>87</u></b>  |
| <i><u>ANALYSE DES RÉSULTATS</u></i>                  | <i><u>88</u></i>  |
| <i><u>ANALYSE DU PROTOCOLE ANESTHÉSIE</u></i>        | <i><u>91</u></i>  |
| <i><u>ANALYSE DU MONITORAGE</u></i>                  | <i><u>94</u></i>  |
| <i><u>PERSPECTIVE D'AVENIR</u></i>                   | <i><u>96</u></i>  |
| <b><u>CONCLUSION</u></b>                             | <b><u>99</u></b>  |
| <b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>                          | <b><u>101</u></b> |

# INTRODUCTION

Récemment Debaene & al. ont montré que lors de l'arrivée en salle de surveillance post interventionnelle, 45% des patients qui avaient reçu une dose unique de curare de durée intermédiaire au moment de l'induction anesthésique présentaient une curarisation résiduelle. De nombreuses études confirment ces constatations alarmantes. Ces patients avaient des niveaux de curarisation résiduelle faible, avec un ratio TOF T4/T1 compris entre 0,7 et 0,9. Cependant comme l'ont récemment démontrés Eikermann & al., ces faibles niveaux de curarisation peuvent avoir des conséquences cliniques, en particulier sur la ventilation et sur le tonus des muscles pharyngo-laryngés. Pour améliorer la sécurité des patients anesthésiés, cette curarisation résiduelle doit être dépistée et traitée systématiquement. Un agent pharmacologique, la néostigmine, existe pour reverser rapidement l'effet des curares non dépolarisants. Des recommandations sur la dose et le moment où cet agent doit être injecté existent, mais seulement dans le cas des blocs neuromusculaires profonds.

Cette étude a pour objectif de déterminer la dose de néostigmine nécessaire et suffisante pour antagoniser en 5 et 10 min des niveaux de curarisation résiduelle faible (TOF T4/T1 à 0,4), permettant ainsi la diminution des posologies de cet antagonisme et donc d'en limiter les effets indésirables.

# GÉNÉRALITÉS

# HISTOIRE DES CURARES

## AU DÉPART UN POISON REDOUTABLE

Utilisé depuis des siècles en Amazonie par les Indiens d'Amérique du Sud, les curares dont le nom indigène est : *ourari*, signifiant la mort qui tue tout bas, sont des poisons destinés à la chasse. La légende veut qu'un jour un chasseur indien aperçu un faucon au bord de l'Amazone, celui-ci griffait une liane avant de se jeter sur ses proies. Quelques secondes après avoir saisi sa prise celle-ci mourait. Le chasseur décida donc de frotter ses dards de sarbacane sur cette fameuse liane. Chaque animal touché par ses projectiles tombait mort. Le poison était né. Comme un don du ciel, cette arme redoutable était d'une aide très précieuse dans la forêt amazonienne. En effet, ses propriétés lui conféraient de nombreux atouts sur les armes à feu. Les chasseurs pouvaient désormais abattre plusieurs proies dans un même groupe sans alerter les autres car l'arme était silencieuse. Les victimes, une fois atteintes, ne pouvaient pas s'enfuir et tombaient au sol. Malgré la puissance incroyable de ce poison, l'animal pouvait être consommé sans aucun risque [1].

Dès 1594, Sir Walter Raleigh relatait, dans son livre de voyage écrit au retour du Venezuela, l'utilisation de ces produits. Après l'invasion de l'Amérique du Sud par les conquistadors au 16<sup>ème</sup> siècle, les voyages se multiplièrent et les secrets des indigènes dans la préparation de ces potions furent partiellement percés.

A cette époque les curares étaient classés en trois catégories selon les récipients qui les contenaient : les curares en tube ou tubocurares qui étaient conservés dans des tubes en bambous, les curares en pots et les curares enalebasses. La découverte des plantes qui participaient à leurs compositions fut extrêmement difficile car les Amazones fabriquaient leurs poisons en faisant des mélanges de nombreuses substances végétales et animales [2]. L'identification des plantes fut beaucoup plus tardive, nécessitant des botanistes comme Schomburgk au début du 19<sup>ème</sup> siècle. Deux espèces furent isolées, les *Chondrodendrons* plus particulièrement représentés par *C. Tomentosum* et les *Strychnos* dont la sorte la plus utilisée est *S. Toxifera*.

## À L'ARRIVÉE UN MÉDICAMENT INCONTOURNABLE

Il faudra attendre quelques siècles entre les premières descriptions de ce poison et les grandes avancées scientifiques. Le premier à réaliser des expérimentations est Charles Waterton, un explorateur excentrique qui transporta avec lui jusqu'en Angleterre le poison Amérindien au début du 19<sup>ème</sup> siècle [2]. Les activités initiales de ce naturaliste étaient plutôt macabres car il collectionnait les animaux morts chez lui et faisait des recherches sur la conservation des corps. C'est le père de la taxidermie moderne. Après avoir injecté le poison à des animaux très différents, il publia les résultats de ses recherches dans un journal scientifique local le *St James' Chronicle* et réalisa une conférence où de nombreux spécialistes furent présents. Ses travaux montraient que la dose de poison à injecter pour tuer un animal dépendait du poids de celui-ci : elle devait être d'autant plus importante que l'animal pesait lourd. Il avait également tiré une deuxième constatation de ses expériences, quel que soit l'animal auquel il injectait le poison, le décès survenait en une dizaine de minutes. Lors de cette conférence il réalisa pour ses auditeurs une expérience avec trois ânes. Il injecta au premier une dose de Wourali (c'était le nom donné au curare par ce scientifique) l'animal décéda en douze minutes. Il plaça sur le second âne un garrot sur la patte avant et injecta le curare en amont, la bête put marcher, se nourrir comme à l'accoutumée, au bout d'une heure il leva le garrot et le décès survint en douze minutes. Le troisième âne quant à lui, bénéficia d'une injection de curares : la bête s'écroula, et il décida alors de débiter une ventilation artificielle qui permit de sauver l'animal.

En effet, un autre scientifique nommé Benjamin Brodie avait également fait en même temps que Waterton d'intéressantes découvertes sur les curares, que lui appelait Woorara. Il avait remarqué deux choses principales : les animaux curarisés présentaient lors des autopsies, lorsqu'elles étaient faites immédiatement après l'injection, que le cœur continuait de battre et les poumons étaient inflatés. Il avait lui aussi décrit des ressuscitations après la mise en route d'une ventilation assistée. Ces deux constatations similaires ont été décisives. En effet, il n'existait à cette époque aucun antidote, donc toute injection était létale. Désormais, ce produit pourrait être utilisé à d'autre fin que celle de donner la mort, le médicament était né. Effectivement, peu de temps après ces observations, quelques médecins avant-gardistes n'hésitèrent pas à utiliser les curares pour le traitement de certains symptômes comme l'hydrophobie dans la rage, la crise de tétanie du tétanos ou les crises convulsives. Cette pratique se poursuivit jusqu'au début du 20<sup>ème</sup> siècle de manière sporadique.

Au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle un médecin physiologiste français nommé Claude Bernard s'est intéressé de très près à cette substance, en particulier à son mode de fonctionnement et en 1946 il publia les résultats de ses recherches sur les grenouilles. En effet, il avait fait des découvertes capitales sur le mode d'action du médicament après avoir injecté un curare dans la cuisse d'un batracien : il avait remarqué que le muscle ne répondait plus à la stimulation de son nerf moteur, mais la stimulation directe du muscle permettait d'obtenir une contraction de ce dernier. La preuve était faite que le site d'action des curares se trouvait à la jonction entre le nerf et le muscle.

De nombreux scientifiques et en particulier Kühne décrivaient l'existence entre le muscle et le nerf d'un espace, qui sera nommé plaque motrice. La connaissance de cette jonction entre ces deux éléments était fondamentale pour la compréhension des mécanismes de fonctionnement des curares, nous développerons plus tard ces spécificités. A cette époque, il persistait malgré tout un frein à l'utilisation des curares. En effet, la fabrication de ces substances n'était pas possible et il fallait importer les plantes depuis l'Amérique du Sud.

C'est en 1860 que les scientifiques Thomas Richard Fraser et Alexander Crum Brown prouvaient qu'il existait une relation entre la structure chimique et l'activité biologique. Effectivement, ces deux pharmacologistes écossais avaient obtenu grâce à des alcaloïdes telle que l'atropine, la morphine ou la nicotine, des substances ayant une activité curarisante, et cela, en modifiant leurs structures chimiques. Il suffisait de remplacer leur ammonium tertiaire en un ammonium quaternaire. Ils furent les précurseurs des méthodes modernes de fabrication des curares mises en place beaucoup plus tard au cours de la Seconde Guerre Mondiale.

Dans le même temps, Sir Henry Dale établissait les bases chimiques de la jonction neuromusculaire et le rôle à l'intérieur de celle-ci de l'acétylcholine.

C'est au cours de la Seconde Guerre Mondiale en 1942 qu' Oscar Wintersteiner et James Dutcher isolèrent un alcaloïde, la D-tubocurarine qu'ils nommèrent l'Intocostrin. Cette substance curarisante était la première version industrielle des curares modernes [3]. Désormais, l'utilisation de ce médicament pouvait s'étendre à plus grande échelle. En effet, la méthode de fabrication permettait d'obtenir des produits de meilleure qualité.

Les premières utilisations modernes des curares ont été décrites par un Neuropsychiatre le Docteur Bennet en 1940 qui se servait de ces agents myorelaxant au cours de ses séances de physiothérapie pour éviter les luxations et les lésions spinales lors des mouvements des patients.

Ce n'est que deux années plus tard, en 1942 lors d'une appendicectomie que les curares furent utilisés pour la première fois en anesthésie par le Docteur Harold Randall Griffith. Les recommandations de l'époque voulaient que l'on utilise ces substances chez les patients résistants aux agents anesthésiques classiques [4].

De ces découvertes récentes naquit en 1946 à Liverpool, grâce à John Halton et Cecil Gray, les bases d'une anesthésie moderne, qui se composait d'une triade : narcose, analgésie et myorelaxant.

# LES CURARES MODERNES

## DES PLANTES AUX MOLÉCULES DE SYNTHÈSE

### *GALLAMINE*

C'est en 1947 que l'histoire des curares modernes sous leurs formes industrielles débuta réellement grâce à Daniel Bovet qui synthétisa dans le laboratoire de l'Institut Pasteur le premier curare pouvant être antagonisé par les anticholinestéréasiques.

### *SUXAMETHONIUM*

Cette substance a été découverte en 1951 par Burns et Paton, en assemblant deux molécules d'acétylcholines entre elle. Une nouvelle famille de curares était née, il en existait désormais deux bien distinctes, les curares non dépolarisants et les curares dépolarisants dont le suxaméthonium est le seul représentant de nos jours.

### *PANCURONIUM*

Découvert en 1960 c'est le premier curare de la famille des aminostéroïdes.

### *VECURONIUM*

Il fait son apparition en 1975 et avec lui un autre virage s'amorçait. En effet, à partir de cette date, la course au curare idéal débutait. C'est le deuxième de la famille des aminostéroïdes, il reprend les grandes lignes du pancuronium mais il est doté de nombreux avantages sur ce dernier, en particulier sa rapidité d'action, sa demi-vie plus courte et l'absence d'effet vagolytique tachycardisant du pancuronium. En effet, l'objectif du curare est désormais d'agir vite, d'avoir une durée d'action courte, de ne pas s'accumuler dans l'organisme, de ne pas être dépolarisant, d'être antagonisable et si possible ne pas avoir d'effet indésirable. Il persiste cependant un inconvénient à ce produit : son métabolisme hépatique et son élimination rénale qui peuvent, dans certains cas, rendre son activité imprévisible.

### *ATRACURIUM*

Ce curare a vu le jour en 1981, il appartient à la famille des Benzyloquinoline dérivé de la tubocurarine. C'est un curare de durée d'action intermédiaire qui présente comme principal avantage d'avoir une élimination par la voie de Hoffmann, c'est à dire indépendante du fonctionnement hépatique et rénal. Son métabolisme est une dégradation spontanée qui dépend des caractéristiques des milieux intérieur en particulier le pH et la température, et par conséquent, conférant à ce produit une certaine prévisibilité.

### *ROCURONIUM, RAPACURONIUM*

Découvert en 1988 et appartenant à la famille des aminostéroïdes, ces deux curares n'ont pas connu le même sort. Le rocuronium est un produit largement utilisé car il a une très grande rapidité d'action, permettant dans certains cas son utilisation à la place du suxaméthonium. Le rapacuronium a été très rapidement interdit car il était fortement pourvoyeur de bronchospasme sévère.

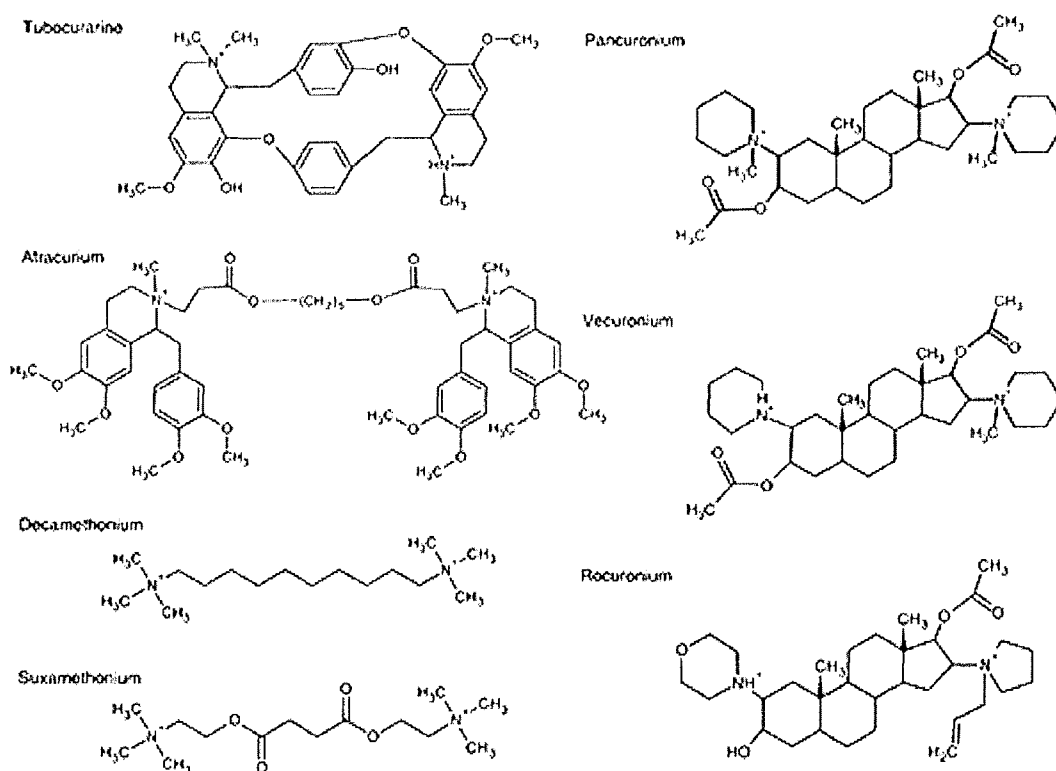
### *CISATRACURIUM*

Ce curare introduit en 1995 sur le marché, appartient à la famille des benzyloquinolines, C'est en fait une forme purifiée d'atracurium par sélection d'une forme spécifique d'un des dix isomères constituant ce dernier. Ses caractéristiques sont proches de l'atracurium et son avantage principal est l'absence d'histaminolibération.

## CLASSIFICATION DES CURARES

Actuellement les curares sont classés en deux familles bien distinctes : d'un coté les curares dépolarisants ou leptocurares dont le seul représentant est la succinylcholine, de l'autre coté les curares non dépolarisants ou pachycurares [5].

### FORMULES CHIMIQUES DES CURARES



**Fig.1** : Formule chimique des curares

*TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENTS CURARES*

| TYPES            |                     | DCI             | DELAI | DUREE  | METABOLISME           | ELIMINATION  |
|------------------|---------------------|-----------------|-------|--------|-----------------------|--------------|
| DEPOLARISANT     |                     | SUCCINYLCHOLINE | 1     | 10-12  | Pseudo-cholinestérase | Rénale       |
| NON DEPOLARISANT | STEROIDE            | PANCURONIUM     | 3-5   | 60-120 | Hépatique             | Rénale       |
|                  |                     | VECURONIUM      | 2-3   | 45-75  | Hépatique             | Hépat-Rénale |
|                  |                     | ROCURONIUM      | 1,5-2 | 45-75  | Rénal                 | Hépat-Rénale |
|                  | BENZYLISOQUINOLEINE | ATRACURIUM      | 2-3   | 30-45  | Voie Hoffmann         | Rénale       |
|                  |                     | CISATRACURIUM   | 3-5   | 40-75  | Voie Hoffmann         | Rénale       |
|                  |                     | MIVACURIUM      | 2-3   | 15-20  | Pseudo-cholinestérase | Rénale       |

**Tab.1 :** Les familles de curares

# PHYSIOLOGIE DE LA PLAQUE MOTRICE

## ANATOMIE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

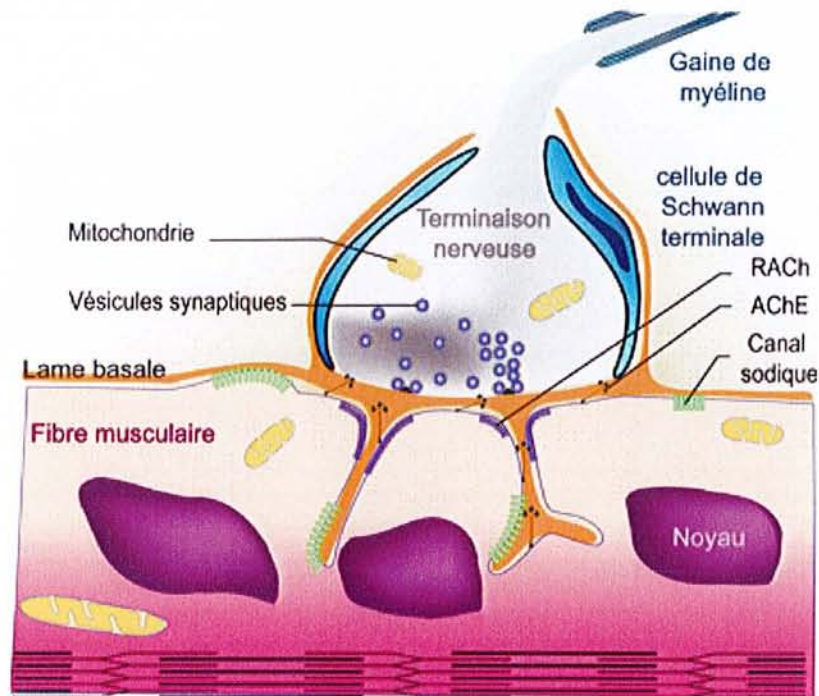
Cette structure souvent nommée plaque motrice est une zone tampon entre le nerf et le muscle. Son rôle est primordial dans la transmission de l'influx nerveux permettant ainsi la contraction musculaire. Elle est constituée de plusieurs éléments bien distincts les uns des autres [6].

En premier lieu, on trouve un motoneurone. Cette cellule possède un noyau qui est situé dans la corne ventrale de la moelle épinière. Il envoie un prolongement appelé axone : son rôle est de transférer les messages chimiques synthétisés au sein de son corps cellulaire jusqu'à la fente synaptique. Il permet également la propagation rapide selon un mode saltatoire du potentiel d'action grâce à sa gaine de myéline. A l'extrémité distale de cette cellule spécialisée, les axones entrent en contact avec les fibres musculaires et participe à la formation de la plaque motrice. Un même axone va innerver plusieurs fibres musculaires, de 3 à 1000 en fonction de la précision du mouvement que ce nerf commande, cet ensemble est appelé unité motrice, à l'opposé, une fibre musculaire ne sera innervée que par un seul axone, à l'exception de quelques cas particuliers comme le muscle du sphincter supérieur de l'œsophage.

La deuxième structure constituant cette jonction est la fente synaptique. C'est un espace étroit de 50 nm localisé entre la terminaison axonale et le myocyte. Elle contient principalement les neurotransmetteurs ayant été libérés par les motoneurones et certaines enzymes permettant le catabolisme des substances libérées dans la synapse.

La troisième structure correspond au myocyte et plus particulièrement à la zone plus communément appelée espace post synaptique, elle contient principalement les récepteurs transmembranaires à l'acétylcholine.

Une dernière structure ne faisant pas pleinement partie de la plaque motrice existe : la zone périjonctionnelle. L'interaction existante entre ces deux zones et la proximité anatomique nous oblige à la citer dans ce chapitre. Cette structure, que nous développerons plus tard, contient de nombreux canaux sodiques qui vont avoir un rôle primordial dans la transmission du potentiel d'action musculaire.

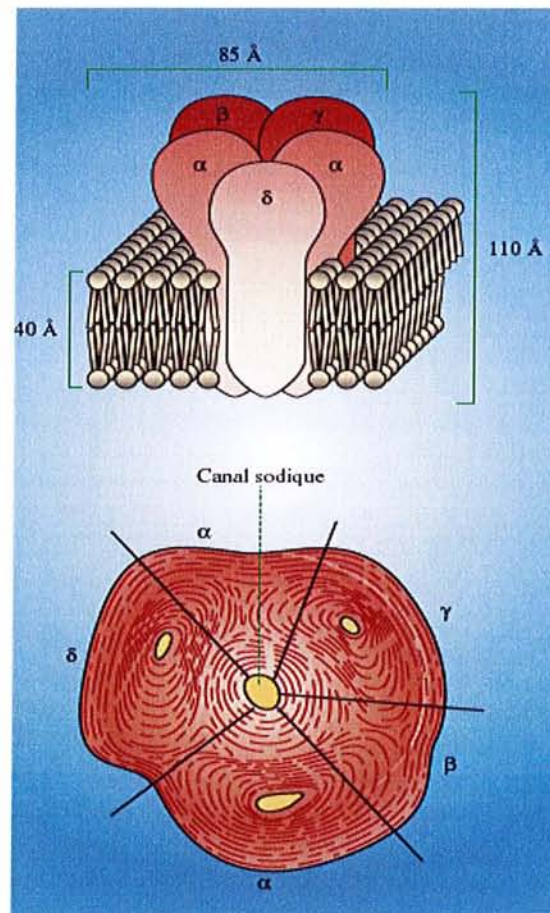


**Fig.2 :** Anatomie de la jonction neuromusculaire d'après Taylor P

## DU POTENTIEL D'ACTION À LA CONTRACTION

Tout commence par une commande issue du système nerveux central : un courant électrique nommé potentiel d'action, celui-ci est transmis tout au long des fibres nerveuses par l'intermédiaire de canaux sodiques et potassiques qui s'ouvrent et se ferment régulièrement. Il se crée ainsi une dépolarisation de part et d'autre de la membrane cellulaire grâce au mouvement ionique. Arrivé à l'extrémité des axones, ce potentiel d'action va être responsable de l'activation de canaux calciques voltage dépendants permettant un afflux massif de calcium à l'intérieur de l'extrémité distale du motoneurone. Ceci va permettre la libération d'une quantité importante d'acétylcholine dans la fente synaptique par exocytose.

Ces molécules d'acétylcholines, synthétisées dans le motoneurone et ensuite stockées dans sa partie distale vont rejoindre après leurs libérations, la zone post synaptique où elles vont se fixer sur leur cible, le récepteur post-jonctionnel. Cet élément majeur dans la transmission du signal est un récepteur de type nicotinique, il possède une partie transmembranaire, une partie intracellulaire correspondant aux canaux ioniques et une partie extracellulaire où se fixent les molécules d'acétylcholine. Ce récepteur est composé de cinq sous-unités :  $2\alpha$ ,  $1\beta$ ,  $1\delta$  et  $1\gamma$ . Les sous-unités  $\alpha$  sont les sites de fixation de l'acétylcholine, mais elles interagissent également avec les agonistes cholinergiques et leurs antagonistes.



**Fig.3 :** Récepteur cholinergique d'après Taylor P

Une fois fixée sur son récepteur cholinergique, l'acétylcholine va entraîner une modification de la conformation du récepteur et l'ouverture du canal ionique. Ceci va permettre les mouvements ioniques transmembranaires, à savoir l'entrée dans la cellule musculaire de sodium et de calcium, et la sortie de potassium, permettant ainsi la création d'un potentiel de plaque. La libération d'acétylcholine dans la fente synaptique est quantifiée, le contenu d'une vésicule correspond à un quanta soit environ 10000 molécules d'acétylcholines. Lorsqu'une vésicule est libérée dans la fente synaptique, la quantité d'acétylcholine libérée va créer au niveau des récepteurs activés, un potentiel de plaque dit miniature, mesurant entre 0,5 et 1 mV. Ce potentiel n'a pas le pouvoir de se propager comme le potentiel d'action le fait et son intensité décroît rapidement avec le temps et la distance. Peu de temps après sa fixation, l'acétylcholine va être hydrolysée par une enzyme spécifique : l'acétylcholinestérase, générant ainsi la formation de choline qui va être recaptée par le bouton terminal afin d'être à nouveau métabolisée en acétylcholine. Lorsque qu'un potentiel d'action parcourt une fibre nerveuse, il va entraîner la libération de multiples vésicules contenant de l'acétylcholine, ce qui correspond à environ 200 quanta. Cet afflux massif de molécule dans la fente synaptique va engendrer de multiples potentiels de plaque miniatures qui vont entraîner une dépolarisation membranaire atteignant la valeur seuil de -50 mV. Une fois ce seuil atteint, les récepteurs post-jonctionnels vont permettre la propagation de ce potentiel. En effet ces récepteurs sont présents en nombre important dans la zone périjonctionnelle, à la différence des récepteurs synaptiques, ils ne sont pas activés par l'acétylcholine mais par la dépolarisation membranaire, on dit que ce sont des canaux voltage dépendants [7]. Le potentiel d'action créé par ces récepteurs va ensuite se propager le long de la membrane musculaire. Au cours de son déplacement, le potentiel d'action va activer les canaux calciques voltage dépendants, cela va avoir comme effet un afflux massif de calcium depuis le réticulum sarcoplasmique vers le cytosol des cellules musculaires. Le calcium se fixe ensuite à la troponine induisant ainsi un changement de conformation de la protéine permettant l'inhibition de la liaison actine myosine. L'interaction entre ces deux molécules entraîne la contraction de la myofibrille qu'elle constitue. L'ensemble de toutes ces contractions synchronisées au niveau de l'unité fonctionnelle donne naissance au mouvement [8].



# EFFETS PHARMACODYNAMIQUES DES CURARES

## CURARES NON DÉPOLARISANTS

Les curares non dépolarisants ou pachycurares agissent tous de la même façon. En effet, ils vont se fixer sur le récepteur cholinergique nicotinique au niveau de sa sous unité  $\alpha$ , mais à la différence de l'acétylcholine qui doit quant à elle se lier aux deux sous unités  $\alpha$  du même récepteur pour l'activer, le curare ne se fixera qu'à une seule des deux sous unités. Ces substances possèdent deux caractéristiques principales qui les classent dans la famille des antagonistes compétitifs. Ils sont dit antagoniste car le site d'action est le même que celui de l'acétylcholine et leur fixation entraîne une inactivation du récepteur, ce dernier ne modifiera pas sa conformation spatiale, donc le canal ionique ne pourra pas s'ouvrir, ce qui aura pour conséquence de bloquer la transmission du signal électrique. Leur deuxième caractéristique est la compétitivité avec l'acétylcholine, c'est à dire que la fixation sur le récepteur nicotinique de ces deux substances dépend de leur concentration au niveau du site d'action. En effet, si le nombre de molécule de curare augmente dans la fente synaptique, alors le nombre de récepteur bloqué par le curare sera plus important. A l'inverse, si la concentration en acétylcholine augmente dans la jonction neuromusculaire, il y aura un déplacement des molécules curarisantes au profit de l'acétylcholine. Cet élément pharmacodynamique majeur que nous reverrons plus tard est à la base de l'antagonisation des pachycurares. Cet aspect compétitif est important, outre l'intérêt de l'antagonisation, le nombre de site bloqué par le curare varie en fonction de sa concentration et de celle de l'acétylcholine, il sera nécessaire pour que le bloc nerveux soit détectable cliniquement que 75% des récepteurs soient bloqués et c'est seulement une fois 92% des sites saturés que le bloc musculaire sera complet [9].

## CURARES DÉPOLARISANTS

A ce jour, la succinylcholine est le seul curare dépolarisant ou leptocurare de l'arsenal thérapeutique. Son mécanisme d'action est très différent des autres agents bloqueurs, son site d'action est identique à savoir, la sous unité  $\alpha$  du récepteur cholinergique nicotinique postsynaptique. En effet, la succinylcholine est composée notamment de deux molécules d'acétylcholine ce qui fait d'elle un agoniste mais non compétitif. Une fois fixé sur le récepteur, ce curare va entraîner l'ouverture du canal ionique à l'instar de l'acétylcholine. L'ouverture anarchique de tous ces récepteurs va être responsable d'une dépolarisation de nombreuses myofibrilles et va entraîner les fasciculations observées après l'injection de succinylcholine. Désormais le récepteur est maintenu en position ouverte par la succinylcholine, entraînant l'impossibilité à la cellule musculaire de se repolariser et par conséquent de se contracter de nouveau. La levée du bloc moteur ne pourra se faire qu'une fois la succinylcholine hydrolysée par ses enzymes, les pseudocholinestérases plasmatiques. Une fois la succinylcholine dégradée, le canal ionique pourra se fermer, la cellule musculaire se repolarisera et sera de nouveau excitable. Trois éléments sont importants : la durée du bloc moteur dépendra donc de la capacité de l'organisme à cataboliser la succinylcholine et cela dépend surtout du taux d'enzymes présent dans le plasma. C'est un agoniste non compétitif, donc la concentration d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire ne modifie pas la fixation de ce curare, le rendant non antagonisable par le médicament classique. Pendant toute la phase de blocage, le canal ionique restera ouvert ce qui entraînera une entrée intracellulaire de sodium, mais surtout une sortie extracellulaire de potassium responsable d'une élévation de la kaliémie de 0,5 à 1 mmol/l en moyenne.

## ACTION SUR LES DIFFÉRENTS MUSCLES

Le corps humain est composé de plus de 600 muscles, qui sont constitués de fibres musculaires dont on peut en isoler trois catégories différentes :

Les fibres de type 1 ou fibre oxydative à contraction lente et résistante à la fatigue. Leur vascularisation est abondante ainsi que leur contenu en myoglobine et mitochondrie. Elles composent surtout les muscles posturaux.

Les fibres de type 2a ou fibre intermédiaire encore appelée fibre oxydative à contraction rapide et résistante à la fatigue, elles constituent principalement les muscles des jambes.

Les fibres de type 2b ou fibre glycolytique à contraction rapide et sensible à la fatigue. Leur métabolisme est anaérobie.

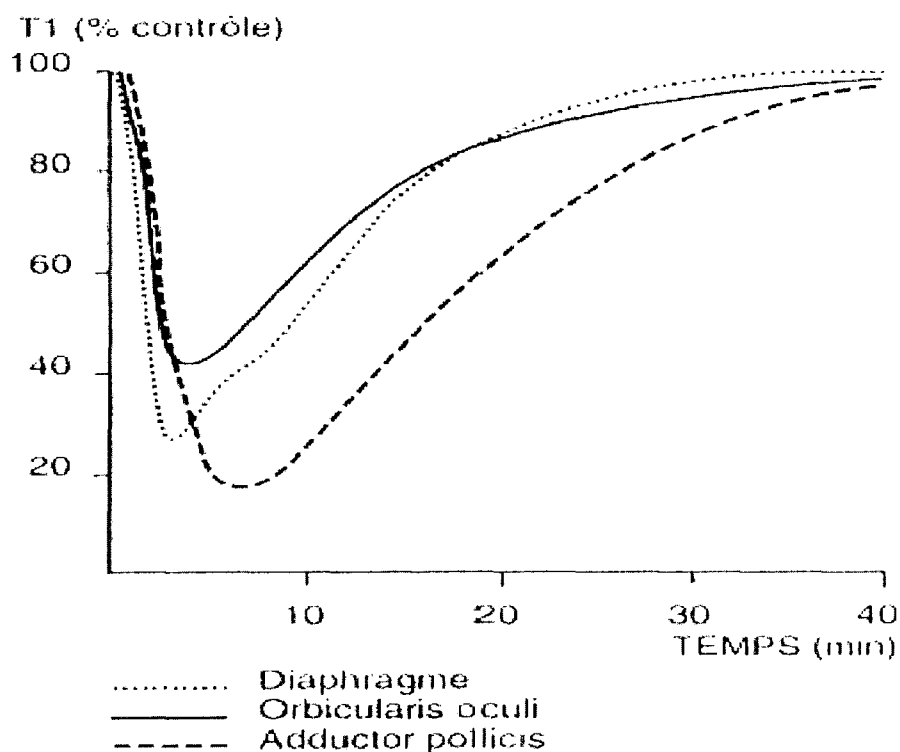
Chaque fibre musculaire présente une sensibilité différente aux agents bloqueurs. En effet, la composition de la plaque motrice de ces fibres est spécifique à chaque type de fibre, le nombre de récepteur nicotinique cholinergique étant variable. Les fibres de type 1 possèdent moins de récepteur au niveau de la plaque motrice, ce qui les rend plus sensible aux curares. Les muscles de l'organisme sont constitués d'un mélange de ces trois types de fibres, les proportions étant variable en fonction du muscle et de son rôle dans le mouvement. Par conséquent, chaque muscle de l'organisme va avoir une sensibilité variable aux curares. C'est un élément extrêmement important car en fonction de la sensibilité du muscle que l'on veut curariser, la dose d'agent bloqueur à injecter ne sera pas la même, la rapidité d'action ne sera pas identique et la durée de curarisation sera également différente.

| Muscle                                                                           | Sensibilité                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cordes Vocales<br>Diaphragme<br>Grands Droits de l'abdomen<br>Sourcilier         | Résistants<br> |
| Adducteur du pouce<br>Base de langue<br>Masséter<br>Paroi postérieure du pharynx | Sensibles                                                                                       |

**Tab.2 :** Sensibilité musculaire aux curares

Comme chaque muscle de l'organisme présente une sensibilité propre au curare et que chaque agent bloqueur a des propriétés pharmacocinétiques différentes, il a fallu déterminer une classification des curares en fonction de leur puissance. Les curares induisant par définition un blocage musculaire, la classification de leur puissance s'est développée autour d'un concept : la dose nécessaire pour entraîner une baisse de 95% de la force musculaire au niveau du muscle de l'adducteur du pouce : la DE95 ou dose efficace 95%. Une stimulation électrique unique supra maximale encore appelé twitch est imposé au nerf ulnaire, entraînant un mouvement du muscle adducteur du pouce. Cette dose efficace permet donc de diminuer la réponse à la stimulation électrique de 95%. Evidemment, chaque curare a une DE95 différente, les plus puissants ayant une DE95 plus basse. Ceci entraîne une implication clinique majeur dans la gestion de l'anesthésie. En effet, en fonction des muscles que l'on souhaite curariser, la dose de curare à injecter va varier.

Lors de l'induction anesthésique, l'utilisation du curare permet d'obtenir des conditions d'intubation optimale grâce au relâchement musculaire laryngé et ceci en utilisant moins d'agent hypnotique. Cependant la sensibilité de ces muscles aux agents bloqueurs est moindre que celle de l'adducteur du pouce, environ deux fois moins sensible, par conséquent, la dose de curare à injecter sera deux fois plus importante, soit  $2 \times DE_{95}$ . Au cours de la phase d'entretien de l'anesthésie, si la chirurgie nécessite une curarisation, les doses de curares qui seront réinjectées seront moindre qu'au moment de l'induction car les muscles à curariser sont plus sensibles aux agents bloqueurs. Comme nous le verrons plus tard, cette sensibilité variable aux curares aura des conséquences sur le monitoring de la curarisation, en particulier dans le choix du muscle à monitorer en fonction la phase anesthésique.



**Fig.5 :** Evolution de la curarisation d'après Donati

## ANTAGONISATION DES PACHYCURARES

Comme nous l'avons vu précédemment, cette famille de curares agit de manière compétitive avec l'acétylcholine. Donc, toute substance susceptible de faire augmenter la concentration d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire favoriserait le déplacement des molécules bloqueuses et par conséquent permettrait la levée du bloc moteur. Il existe donc pour ces curares un antagonistes, les anticholinestérasiques comme la néostigmine, qui inhibe de manière temporaire l'acétylcholinestérase, permettant l'augmentation de la concentration d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Cette substance n'est donc pas tout à fait un antagoniste des curares car son mode d'action est de favoriser leur déplacement. Cette molécule présente deux inconvénients majeurs, l'existence d'un effet plafond lié à un stock limité d'acétylcholine, rendant impossible l'antagonisation des blocs neuromusculaires très profond et une demi-vie plus courte que celle des curares, exposant au risque de recurarisation secondaire [10].

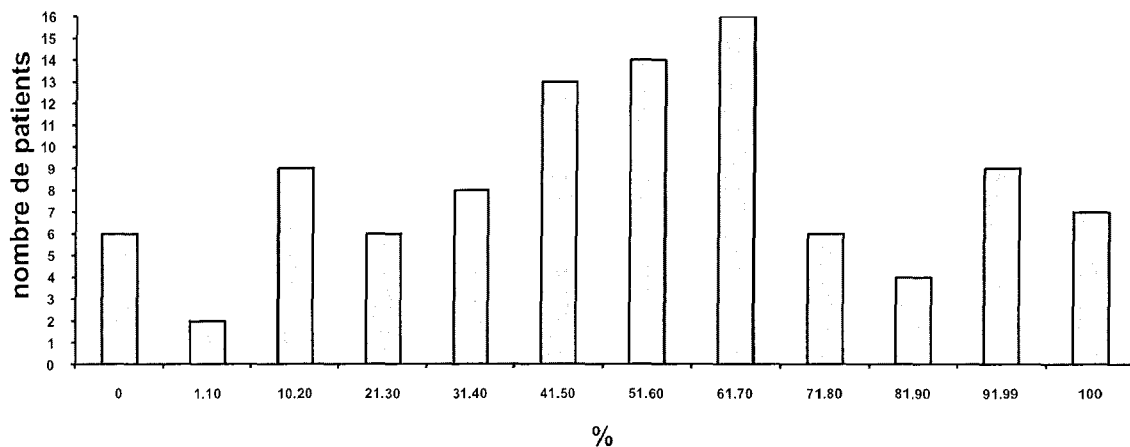
## LE SUGAMMADEX, UN ANTAGONISTE VRAI

Cette nouvelle molécule, disponible depuis quelques mois est le seul antagoniste vrai existant ce jour. En effet, ce dérivé de la  $\gamma$ -cyclodextrin va, en présence de pachycurare de la famille des stéroïdes, créer un complexe : l'affinité très élevée pour le curare va permettre son déplacement depuis le récepteur. Secondairement, cet ensemble sera éliminé de l'organisme. Cette nouvelle molécule très prometteuse pour l'anesthésie future présente des caractéristiques très intéressantes car elle est biologiquement inactive. Elle n'interagit pas avec les protéines sanguines et elle est extrêmement bien tolérée par les patients en particulier d'un point de vue hémodynamique. Bien entendu, il faudra attendre leurs résultats définitifs et les essais de phase 4 pour mieux connaître ses éventuelles effets secondaires. L'interaction de cette molécule se faisant avec les curares de la famille de stéroïdes, les études ont lieu avec le rocuronium qui est l'agent bloqueur ayant le plus d'affinité avec le sugammadex, mais d'autres curares pourront être étudiés en particulier le vécuronium et le pancuronium [11].

# **MONITORAGE**

## INTERET DU MONITORAGE

Le monitoring de la profondeur de la curarisation est devenu aujourd'hui indispensable. En effet un certain nombre d'études ont déjà montré que les curares présentent une très grande variabilité interindividuelle, aussi bien dans le délai d'action que dans la demi-vie d'élimination. Depuis de nombreuses années, un grand nombre de praticiens, comme Katz & al. en 1967, avaient remarqué cette variabilité et l'avaient étudié après une injection unique de d-tubocurarine [12]. Les résultats étaient très surprenants puisque chez les 100 patients qui avaient reçu le curare, certains présentaient une curarisation complète, alors que d'autres n'étaient pas du tout curarisés.



**Fig.6 :** Variation interindividuelle après injection de curare d'après Katz & al.

Les cliniciens de l'époque avaient fait d'autres constatations intéressantes. Ils avaient remarqué que les patients qui bénéficiaient d'une anesthésie avec des curares présentaient au réveil plus de problèmes respiratoires, en particulier des apnées [13].

Devant cette variabilité interindividuelle et les risques potentiellement inhérents aux curares, le bénéfice du monitoring des agents bloqueurs ne faisait aucun doute. Le monitoring permet de mesurer à chaque instant la profondeur du bloc moteur et son intérêt est variable au cours de l'anesthésie.

Pendant la phase d'induction anesthésique, les curares sont utilisés afin d'obtenir un relâchement musculaire laryngé optimal, favorisant ainsi l'intubation orotrachéale et diminuant le risque de lésion, particulièrement des cordes vocales.

Pendant la phase d'entretien de l'anesthésie, le monitoring permet de surveiller la profondeur du bloc moteur. Le relâchement musculaire est très important pour la chirurgie à cette phase. En effet, certaines chirurgies nécessitent une curarisation, en particulier la chirurgie abdominale. Le monitoring guide la fréquence et la dose de curare à réinjecter.

Pendant la phase de réveil, la surveillance des agents bloqueurs permet de dépister une élimination partielle du produit, élément essentiel dans la surveillance anesthésique, car l'absence de décurarisation expose les patients à des risques majeurs. En effet, l'absence de récupération totale de la force musculaire entraîne une baisse de la capacité vitale mesurée par des explorations fonctionnelles respiratoires exposant au risque d'hypoventilation alvéolaire et d'hypoxie. De plus, les muscles de la base de la langue sont très sensibles aux curares donc se décurarisent très lentement et peuvent favoriser les micro inhalations et les complications pulmonaires secondaires en particulier infectieuses.

## PRINCIPE DU MONITORAGE

Le monitoring est une technique de mesure de la profondeur de la curarisation, il doit être relativement simple à mettre en place, non invasif, reproductible entre les patients et fiable. Depuis le début des années 1970, date à laquelle les premiers appareils de surveillance sont apparus, la précision de la mesure de la force musculaire s'est améliorée mais le principe physique est resté le même. Comme nous l'avons vu précédemment, le nerf moteur est en contact virtuel avec le muscle via la plaque motrice. On sait que les nerfs peuvent être stimulés électriquement, soit de manière directe soit indirecte, en faisant circuler un courant entre deux points qui se trouvent à proximité du nerf. Cette stimulation électrique va engendrer un potentiel d'action nerveux et un mouvement du muscle en aval. C'est le mouvement de ce muscle qui va être l'élément essentiel du monitoring. Ce muscle est composé de fibres musculaires, chaque fibre répondant à la loi du tout ou rien vis-à-vis d'une stimulation électrique, si cette stimulation entraîne une dépolarisation de toutes les fibres musculaires, le mouvement du muscle sera maximal et par conséquent, il pourra servir d'élément de repère pour le monitoring. Cette stimulation est dite supra maximale : Elle est environ 20 à 25% supérieure à la stimulation qui entraîne une réponse maximale, soit en pratique entre 50 et 60 mA. La stimulation doit présenter des caractéristiques physiques particulières afin d'entraîner une réponse musculaire identique et permettre la reproductibilité des mesures. L'onde électrique doit être monophasique, rectangulaire et d'une durée de 0,2 ms, son amplitude est variable mais doit être supra maximale [14, 15].

# DIFFÉRENTS TYPES DE MONITORAGE

## LE SIMPLE TWITCH

Cette technique de monitoring consiste à administrer des stimulations électriques supra maximales à une fréquence de 0,1 Hz, c'est-à-dire toutes les 10 secondes, temps nécessaire pour éviter une fatigabilité musculaire entre les stimulations. Il faut impérativement obtenir un twitch de référence avant l'injection du curare car la surveillance va analyser la récupération de la force musculaire par rapport à la valeur de référence, c'est-à-dire celle avant curarisation.

Cette technique de monitoring présente des inconvénients : Elle nécessite une valeur de twitch de référence, elle ne permet pas d'analyser les faibles niveaux de curarisation et par conséquent, elle ne permet pas de conclure quant à la récupération complète de la force musculaire, elle nécessite des dispositifs complexes de mesure et elle ne permet pas de différencier un bloc dépolarisant d'un bloc non dépolarisant.

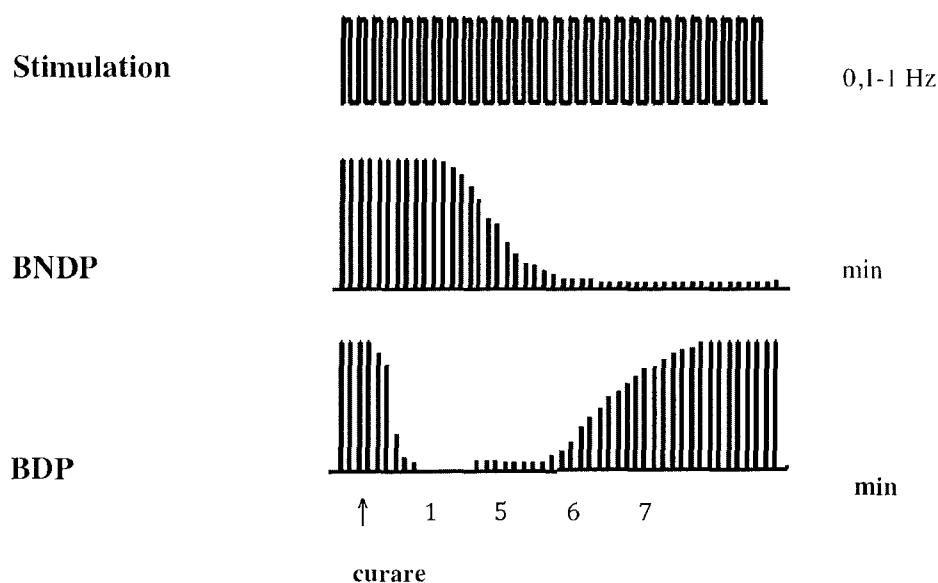


Fig.7 : Stimulation simple twitch

## LE TRAIN DE QUATRE

Cette technique consiste à administrer quatre twitch à une fréquence de 2 Hz avec une intensité supra maximale, chaque série de quatre twitch devra être espacée de la suivante par au moins 12 secondes. Avant l'injection de l'agent bloqueur, les quatre twitch vont engendrer une réponse musculaire identique.

Lors de l'injection du curare deux situations existent. Les curares dépolarisants comme la succinylcholine vont entraîner une décroissance progressive des réponses musculaires mais chaque réponse aura toujours la même intensité. A l'inverse les curares non dépolarisants vont être responsables d'une baisse progressive des réponses musculaires par diminution progressive de la libération d'acétylcholine. Avec ces derniers curares, il existe une fatigabilité musculaire au train de quatre, par conséquent, la quatrième réponse va s'estomper en premier et de manière concomitante, les autres réponses vont perdre en intensité : d'abord la troisième puis la deuxième et cetera.

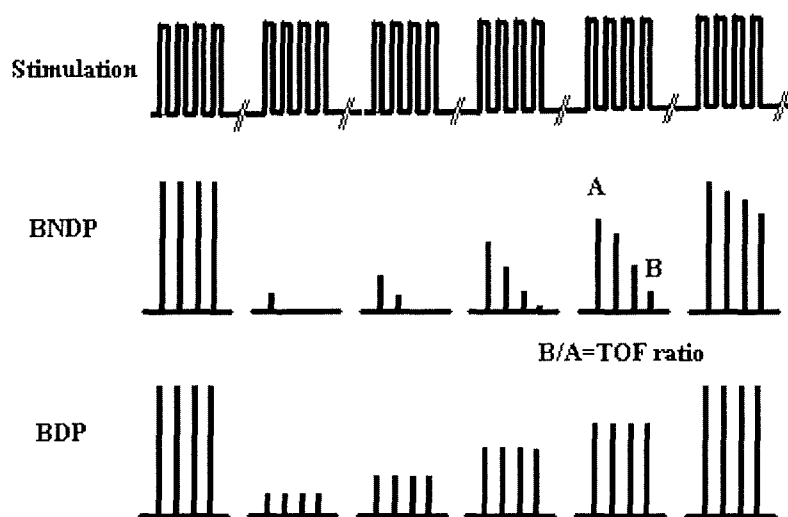
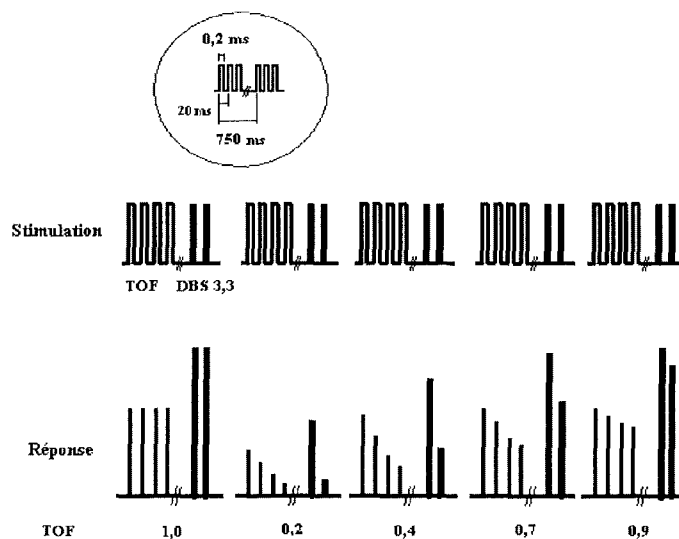


Fig.8 : Stimulation par train de quatre

Comme nous l'avons vu sur la figure précédente, la disparition mais également la réapparition des réponses est progressive. Cette constatation est très intéressante car elle est à la base du monitoring de la décurarisation. En effet, le train de quatre permet de quantifier de manière précise et reproductible les faibles niveaux de curarisation et permet également de quantifier la décurarisation et la levée totale du bloc moteur. Le calcul du rapport  $T4/T1$ , c'est-à-dire le rapport de l'amplitude de la quatrième réponse sur la première, est l'élément essentiel de la surveillance de la décurarisation. Ce calcul est réalisé de manière automatisée par un curamètre et un accéléromètre, dispositif que nous étudierons plus tard. Les avantages de cette technique de monitoring sont multiples et en font la technique de référence en pratique clinique car elle permet le monitoring de la décurarisation de manière non invasive, simple, reproductible, son principal inconvénient étant l'impossibilité d'évaluer les réponses de manière visuelle ou tactile.

## STIMULATION DOUBLE BURST

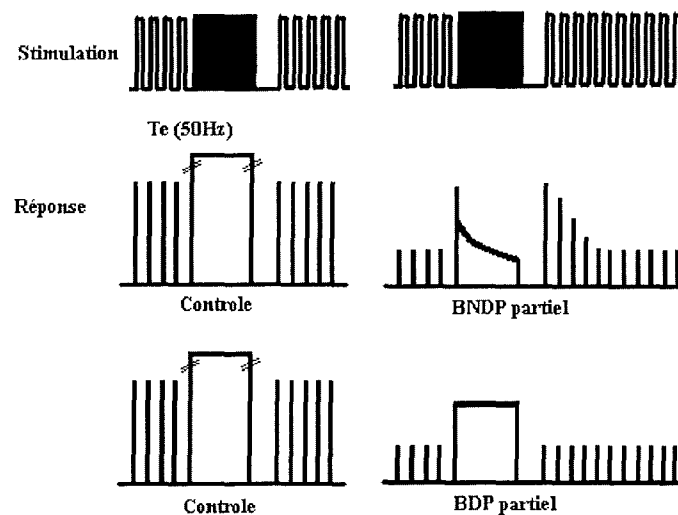
Elle consiste à administrer deux stimulations tétaniques de 50Hz à un intervalle de 750 ms. Chaque stimulation est composée d'une salve de trois impulsions électriques de 0,2 ms. La réponse musculaire qui en découle est un mouvement avec une amplitude bien supérieure à celle observée au cours du train de quatre. C'est la différence d'amplitude entre les deux réponses qui permet de quantifier de manière tactile une éventuelle curarisation résiduelle. Cette technique introduite en 1989 par Viby-Mogensen et al. est intéressante pour l'évaluation visuelle mais surtout tactile du bloc neuromusculaire résiduel. Elle reste tout de même beaucoup moins précise que le ratio T4/T1 pour l'évaluation des faibles niveaux de curarisation car lorsque les deux réponses apparaissent identiques au toucher, on dit que le DBS est soutenu et cela correspond à un TOF ratio (T4/T1) à environ 70%. Comme nous le verrons plus tard, ce rapport correspond à un niveau de curarisation encore important, signant la curarisation résiduelle et étant statistiquement responsable de complications post opératoires liées à la persistance d'un bloc moteur.



**Fig.9** : stimulation DBS vs TOF

## STIMULATION TÉTANIQUE

La stimulation tétanique est un stimulus de fréquence élevé, généralement de 50Hz, pendant une durée de 5 secondes. En l'absence de curarisation, la réponse qui en découle est une contraction soutenue et douloureuse. L'intérêt de cette stimulation tétanique réside dans le fait que la réponse au simple twitch après une stimulation tétanique est augmentée transitoirement pendant une durée d'environ 60 secondes. C'est la facilitation post tétanique. Elle est liée à la mobilisation des réserves d'acétylcholine pendant la stimulation tétanique. Le rapport acétylcholine/curare se modifie en faveur du neurotransmetteur permettant d'obtenir une meilleure réponse musculaire. Bien entendu, cette amplification de la réponse musculaire ne se fera qu'en présence d'un bloc musculaire non dépolarisant. De manière isolée, la stimulation tétanique n'a pas d'intérêt clinique, elle est seulement à la base du compte post tétanique.



**Fig.10 :** Stimulation tétanique à 50Hz suivi de plusieurs twitch.

## *LE COMPTE POST TÉTANIQUE*

Une stimulation post tétanique de 50 Hz est appliquée, permettant ainsi l'augmentation des réponses musculaires, une série de 10 twitch à une fréquence de 1 Hz est ensuite débutée. Le nombre de mouvements musculaires suivant les 10 stimulations est compté, permettant ainsi de quantifier la profondeur du bloc neuromusculaire. Cette technique permet d'étudier les blocs profonds lorsqu'il n'y a aucune réponse au train de quatre. Le compte post tétanique ne doit pas être réalisé de manière trop régulière, un intervalle de 6 à 10 min doit être respecté. En effet, la mobilisation locale d'acétylcholine lors de la stimulation post tétanique peut, si elle est trop fréquente, engendrer un déplacement des curares localement et fausser les analyses ultérieures, faisant croire à tort, que le patient est décurarisé.

# ANALYSE DE LA RÉPONSE MUSCULAIRE

La réponse musculaire peut être étudiée de deux manières différentes, soit par une technique dite qualitative, soit par des méthodes quantitatives. La précision des résultats varie énormément entre ces techniques cependant, certaines nécessitent des appareils encombrants ou des installations longues à réaliser. Un compromis doit donc être fait entre la précision des techniques et la facilité d'utilisation au quotidien au bloc opératoire. De plus, chaque phase anesthésique nécessite une surveillance du niveau de curarisation mais la précision nécessaire n'est pas la même au cours de l'entretien et au moment du réveil.

## TECHNIQUE QUALITATIVE

### *ÉVALUATION VISUELLE*

Cette technique présente comme principal avantage la simplicité.

En effet, le curamètre peut être mis en place au niveau du nerf facial et le praticien compte le nombre de réponses obtenues au train de quatre au niveau du muscle sourcilier. Comme nous le verrons plus tard, l'intérêt réside dans le choix du moment le plus opportun pour l'intubation orotrachéale.

On peut également mettre en place le curamètre au niveau du nerf ulnaire ceci permettant une surveillance peropératoire du niveau de curarisation permettant de guider les réinjections de curare nécessaires au bon déroulement de la chirurgie et cela sans risques de surdosage. Le principal problème de cette technique réside dans son imprécision pour l'évaluation de la récupération de la force musculaire. En effet, la mesure visuelle du train de quatre au niveau du muscle adducteur du pouce surestime fortement le niveau de décurarisation. Lorsque le train de quatre paraît soutenu visuellement, c'est-à-dire lorsque les quatre réponses paraissent identiques, le niveau de curarisation mesuré objectivement par le rapport T4/T1 est d'environ 60%, ce qui correspond à un niveau de curarisation encore très profond.

Comme nous l'avons vu précédemment le DBS requiert également une technique qualitative et permet d'apprécier de manière peu précise le niveau de décurarisation.

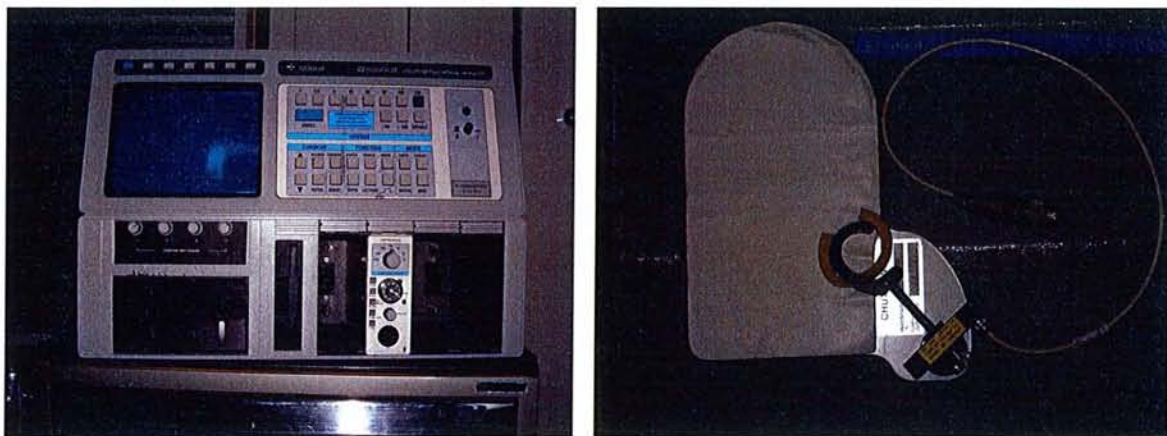
Une troisième technique qualitative que l'on ne fera que citer et le head lift test qui consiste à demander au patient avant l'extubation de soulever la tête du lit et de maintenir la position pendant au moins 5 secondes. Cette technique permet très simplement de s'assurer de l'absence de curarisation au réveil mais elle comporte un inconvénient majeur : la coopération du patient au moment du réveil, chose souvent difficile à obtenir.

En conclusion la méthode qualitative doit être utilisée en pratique clinique au moment de l'induction anesthésique pour déterminer le meilleur moment où l'intubation orotrachéale doit être réalisée et pendant l'entretien de l'anesthésie pour la surveillance peropératoire du niveau de curarisation mais en aucun cas pour l'analyse du niveau de décurarisation.

## TECHNIQUES QUANTITATIVES

### *MÉCHANOMYOGRAPHIE*

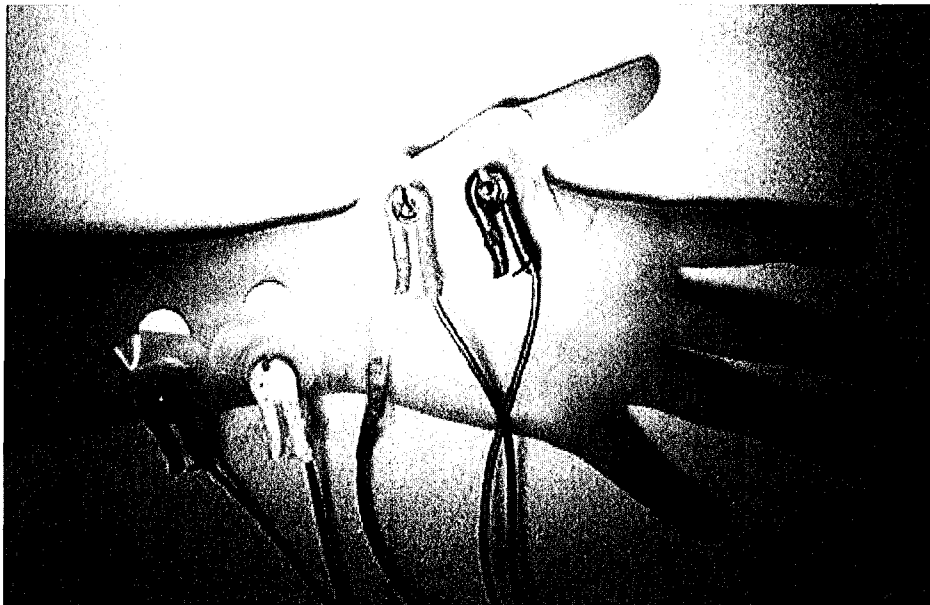
C'est la méthode de référence dans le monitoring de la curarisation. Elle consiste à mesurer la force musculaire au niveau de l'adducteur du pouce ou des muscle laryngés. La méchanomyographie utilise une jauge de contrainte fixée au niveau de la première phalange du pouce. La stimulation du nerf ulnaire va entraîner un mouvement de l'adducteur du pouce, la force créée va être enregistrée et transformée en intensité électrique par le méchanomyographe. On peut également monitorer les muscles laryngés grâce au ballonnet de la sonde d'intubation. Il suffit de le placer entre les cordes vocales, de stimuler le nerf récurrent laryngé ce qui va entraîner un mouvement d'adduction des cordes vocales et va modifier la pression à l'intérieur du ballonnet. La variation de pression sera utilisée pour monitorer la force musculaire. La fiabilité de cette technique est très grande, ce qui en fait le gold standard du monitoring, malheureusement, on ne peut l'utiliser en routine clinique car la mise en place du système doit être très précise et nécessite une immobilité totale du membre sous peine d'obtenir des résultats erronés. De plus, les appareils de mesure sont extrêmement volumineux. C'est une technique qui sera donc réservée aux travaux scientifiques.



**Fig.11 :** Méchanomyographe et jauge de contrainte.

## *ÉLECTROMYOGRAPHIE*

C'est la plus vieille méthode de mesure. Utilisée uniquement au cours des travaux de recherche, elle consiste à mesurer le potentiel d'action musculaire après stimulation d'un motoneurone. La variation des potentiels au cours de la curarisation permet de déterminer le niveau de curarisation. Des électrodes de stimulation sont mise en place au niveau du nerf moteur et des électrodes de détection sont placées dans le muscle à étudier. L'avantage de cette technique réside dans la capacité à monitorer tous les muscles de l'organisme. Cependant le monitoring des muscles de petite taille comme l'adducteur du pouce ou le sourcilier est plus difficile car les potentiels créés par la stimulation sont de moindre amplitude et donc plus difficile à détecter.



**Fig.12 :** Electromyographie, stimulation nerf ulnaire détection éminence thénar.

## ACCÉLÉROMYOGRAPHIE

C'est la technique de référence au bloc opératoire en routine clinique. Effectivement, sa facilité de mise en place, sa précision et le faible encombrement des appareils de mesures sont ses principaux avantages. Le principe de mesure repose sur la deuxième loi de Newton :

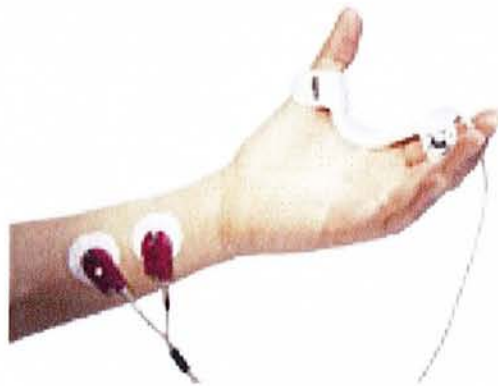
$\text{Force} = \text{Masse} \times \text{Accélération}$ . Un capteur piézoélectrique est mis en place au niveau de l'articulation inter phalangienne du pouce. Il permet de mesurer l'accélération lors du déplacement du pouce lié à la contraction du muscle adducteur du pouce (d'autres muscles peuvent être monitorés). En reprenant l'équation de Newton citée précédemment, comme dans notre cas la masse est constante, la force est par conséquent proportionnelle à l'accélération. Avant l'injection de la substance curarisante, un étalonnage est nécessaire, chaque réponse au train de quatre est analysée et le rapport T4/T1 est calculé par la machine. Secondairement, les variations de force au niveau du muscle adducteur du pouce vont modifier l'accélération de ce dernier et faire varier le rapport T4/T1 permettant de suivre le niveau de curarisation mais surtout de décurarisation. Une fois l'appareil étalonné, la position du pouce doit rester la même pour que les mesures restent précises.



**Fig.12 :** Accéléromyographie.

## KINÉMYOGRAPHIE

Plus récemment, un nouveau système d'analyse est apparu. Actuellement, des études le comparent aux techniques de référence. Le principe de mesure se rapproche de l'accéléromyographie à la différence que c'est le mouvement du doigt qui est mesuré plutôt que son accélération. Une pince en plastique est mise en place entre le pouce et l'index et elle contient un transducteur piézoélectrique qui mesure le rapprochement entre les deux extrémités du système.



**Fig.13 :** Pince Datex Ohmeda

L'avantage, est la simplicité de mise en place et son faible encombrement puisque l'appareil de mesure est un module adaptable sur le scope de surveillance du malade. Seul le muscle adducteur du pouce est monitorable. Un étalonnage est nécessaire ainsi qu'une position stable du capteur.

## *PHONOMYOGRAPHIE*

Cette technique est basée sur la propriété qu'a le muscle à émettre des sons lors de sa stimulation. Un petit microphone est mis en place sur le muscle à étudier et permet l'enregistrement des sons émis par ce dernier. Actuellement, aucun appareil n'est commercialisé à grande échelle et cette technique relève de la recherche scientifique. L'intérêt principal est la simplicité de mise en place mais surtout la possibilité de monitorer n'importe quel muscle de l'organisme [16].

## UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE

Comme nous venons de le développer, il existe de nombreuses techniques de monitoring de la profondeur de curarisation. Chacune d'entre elles présente des avantages respectifs, c'est pourquoi, en pratique clinique, un choix devra être fait par le praticien, à savoir quel muscle doit être monitoré, avec quel type de stimulation et avec quelle technique de mesure. En pratique clinique, deux grands axes d'analyse des données se sont imposés : l'analyse qualitative visuelle et l'accéléromyographie pour l'analyse quantitative. Le choix des muscles à monitorer a également été très épuré puisque les praticiens analysent principalement le muscle adducteur du pouce, le muscle fléchisseur de l'hallux, le muscle orbiculaire de l'œil et le muscle sourcilier. Nous allons détailler plus longuement l'intérêt de chaque technique en fonction de la phase anesthésique.

### INDUCTION ANESTHÉSIQUE

Au cours de cette phase, les curares sont volontiers employés par les praticiens. En effet, les recommandations françaises sont assez claires sur le sujet : La curarisation favorise l'intubation orotrachéale, elle permet lorsque la dose de curare est suffisante de diminuer les traumatismes laryngés liés au passage de la sonde d'intubation et, dans le cadre de l'anesthésie du patient ayant une fragilité cardiaque, de diminuer la dose de l'agent hypnotique favorisant ainsi la stabilité tensionnelle. Le monitoring est indispensable au cours de la phase d'induction car la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique ne permet pas au clinicien de prédire le meilleur moment pour intuber. Comme nous l'avons vu précédemment, la dose d'agent bloqueur à injecter dépend des muscles que l'on veut curariser. Au cours de l'intubation, les muscles visés par le curare sont les muscles laryngés or, on sait que ces muscles sont très résistants aux curares ce qui a conduit les experts à recommander une augmentation des doses à injecter pour l'intubation (2 X DE 95). Une fois la posologie choisie, le praticien doit déterminer le muscle à analyser, sachant que chaque muscle présente une sensibilité propre aux curares et que les muscles laryngés sont des muscles résistants aux curares, de nombreuses études se sont penchées sur le meilleur muscle à monitorer.

Toute la difficulté initiale à trouver le bon muscle à analyser réside dans deux éléments majeurs dans la pharmacocinétique des substances myorelaxantes. Le premier que nous venons de voir, à savoir la sensibilité variable des muscles aux curares avec une règle valable pour tout les muscles, plus un muscle est sensible au curares plus il se curarisera vite et plus il se décurarisera lentement, et inversement pour les muscles résistants. Le deuxième découle de la biodisponibilité sanguine des molécules. En effet, pour curariser un muscle, il faut que les agents bloqueurs soient au niveau de la plaque motrice. La rapidité de mise à disposition locale des molécules dépend du débit cardiaque mais aussi du débit sanguin local. Par conséquent, les muscles laryngés qui sont très résistants au curare par rapport au muscle adducteur du pouce devraient se curariser plus tardivement mais comme le débit sanguin est plus important au niveau des muscles laryngés, ceux-ci se curarisent plus vite. Le monitoring lors de l'induction doit étudier un muscle dont la biodisponibilité soit proche de celle des muscles laryngés et présentant une résistance élevée au curare. Initialement le muscle de choix était le muscle orbiculaire de l'œil mais des études récentes ont montré que le muscle sourcilier était le plus proche des muscles laryngés et il est aujourd'hui, selon les recommandations, le muscle à monitorer. La dose et le muscle sont désormais connus, il nous reste le type de monitoring. En effet, cela permet de déterminer le meilleur moment pour intuber la trachée du patient. Pour cela, une analyse qualitative visuelle du train de quatre est recommandée. Les experts considèrent qu'une abolition des quatre réponses au niveau du muscle sourcilier signe le moment où l'intubation doit être réalisée.

## ENTRETIEN DE L'ANESTHÉSIE

Cette phase peropératoire voit deux situations. Soit la chirurgie ne nécessite pas de curare, dans ce cas, aucune réinjection de curare n'est réalisée et le monitoring sert au suivi de la décurarisation. Soit la chirurgie nécessite une curarisation et c'est dans cette situation que le monitoring présente un intérêt majeur pour les réinjections. Effectivement, plusieurs problèmes existent pendant cette phase. Il faut que la curarisation soit suffisante pour que le geste chirurgical puisse se faire dans les meilleures conditions et la réinjection à l'aveugle de substance curarisante expose au risque de surdosage entraînant principalement une prolongation inutile de l'anesthésie. Le choix du monitoring va donc dépendre du type de chirurgie.

Dans certains cas, une curarisation profonde sera nécessaire comme en chirurgie digestive ou thoracique à ciel ouvert car les muscles pouvant être gênants pour la chirurgie sont des muscles résistants au curare, c'est le cas du diaphragme ou des grands droits. Dans ce cas, le monitoring visuel du train de quatre à l'adducteur du pouce ou au fléchisseur de l'hallux n'est pas adapté car ce sont des muscles sensibles au curare et donc l'absence de réponse au train de quatre ne signe pas forcément une curarisation profonde. Si le choix du praticien a été de monitorer l'adducteur du pouce, le compte post tétanique devient l'analyse de choix du bloc profond. En effet, il permet, lorsque le train de quatre est à zéro, de déterminer le niveau de curarisation. Les recommandations stipulent que le PTC doit être de quatre ou cinq réponses pour dire que la curarisation est profonde. On sait également que lorsque la première réponse au PTC apparaît, il faut attendre environ 15 min avant de voir réapparaître une réponse au train de quatre en présence d'atracurium. Une autre technique de monitoring du bloc profond consiste en l'analyse visuelle du train de quatre au niveau du muscle orbiculaire de l'œil car ce muscle est un muscle résistant au curare et par conséquent son niveau de curarisation reflètera bien celui du diaphragme ou des grands droits. A ce moment là, l'objectif sera de maintenir une ou deux réponses visuelles au train de quatre ce qui sera équivalent à quatre ou cinq réponses au PTC à l'adducteur du pouce. Certaines chirurgies ne nécessitent pas forcément de curarisation profonde, dans ce cadre là, la surveillance visuelle du train de quatre au niveau de l'adducteur du pouce est la technique de référence avec comme but une ou deux réponses.

## RÉVEIL

C'est une phase cruciale de la période anesthésique. En effet, le patient devra retrouver une ventilation suffisante pour pouvoir être sevré du respirateur, récupérer un état de conscience normal, c'est-à-dire être orienté aux ordres simples mais également avoir récupéré tous ses réflexes en particulier déglutition et protection des voies aériennes supérieures. Comme nous l'avons vu précédemment, les curares, en bloquant les muscles, vont gêner le travail respiratoire avec des modifications de la capacité vitale et entraîner également des troubles musculaires pharyngolaryngés pouvant entraver les réflexes de protection des voies aériennes et être responsables de micro inhalations délétères pour le poumon. C'est pourquoi, on sait désormais que la décurarisation doit être totale au moment de l'extubation du patient.

Certains muscles suprahyoïdiens responsables de la déglutition et de la protection des voies aériennes sont très sensibles au myorelaxant, par conséquent, pour s'assurer de leur décurarisation, il faut que celle-ci soit étudiée sur un muscle très sensible au curare, c'est pourquoi le monitoring du muscle sourcilier ou orbiculaire de l'œil n'est pas recommandé dans cette phase. Les muscles périphériques, à savoir le muscle adducteur du pouce, sont les meilleurs représentants de ces muscles suprahyoïdiens. C'est donc ce muscle qui va être monitoré pour la décurarisation. Les recommandations actuelles en terme de décurarisation disent que le rapport T4/T1 doit être supérieur à 90% pour éviter les risques respiratoires liés à une curarisation résiduelle. Plusieurs types de monitoring peuvent être mis en place au niveau de ce muscle : une analyse visuelle du train de quatre, méthode insuffisamment précise, car comme nous le verrons plus tard dans l'analyse de l'étude, dès lors que l'on a quatre réponses identiques au train de quatre, le niveau de curarisation correspond à un rapport T4/T1 à 40%, ce qui équivaut à une curarisation encore profonde. L'analyse du DBS est également prise en défaut puisque ce dernier est soutenu à partir d'un rapport T4/T1 à 70%, laissant donc une incertitude sur le niveau de curarisation entre 70% et 90%. Par conséquent, au cours de la phase de réveil anesthésique, le monitoring de la décurarisation doit être réalisé grâce à l'analyse quantitative du train de quatre au niveau du muscle adducteur du pouce [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23] .

| Muscle monitoré                               | Type stimulation | Induction | Entretien |         | Antagonisation | Décurarisation |
|-----------------------------------------------|------------------|-----------|-----------|---------|----------------|----------------|
|                                               |                  |           | Profonde  | modérée |                |                |
| Adducteur du pouce<br>Fléchisseur de l'hallux | TOF              |           |           |         |                |                |
|                                               | PTC              |           |           |         |                |                |
|                                               | DBS              |           |           |         |                |                |
| Sourcilier                                    | TOF              |           |           |         |                |                |

Recommandé  
Utilisable

**Tab.4 :** Tableau récapitulatif de l'utilisation du monitoring

# **ANTAGONISATION DE LA CURARISATION**

# CURARISATION MODÉRÉE ET RÉSIDUELLE

## DÉFINITION

Une fois l'intervention chirurgicale terminée, les hypnotiques sont arrêtés et la phase de réveil commence. Comme nous l'avons vu, cette phase est délicate et il n'est pas rare qu'elle soit responsable de complications. Plusieurs éléments doivent être réunis pour cette phase : la stabilité des grandes fonctions en particuliers hémodynamique, respiratoire et neurologique, mais l'élimination des produits anesthésiques doit aussi être un objectif fondamental pour éviter les éventuelles complications. En ce qui concerne plus précisément notre sujet, l'élimination des curares administrés en peropératoire est indispensable avant l'extubation de la trachée du patient. En effet, la persistance d'un agent bloqueur en fin d'intervention va empêcher l'extubation et la retarder. Le niveau de curarisation peut être extrêmement variable d'un patient à l'autre, le monitoring qualitatif et quantitatif permet de distinguer plusieurs niveaux de curarisation.

Curarisation profonde lorsque le rapport  $T4/T1 < 10\%$

Curarisation modérée lorsque le niveau de curarisation est compris entre 10% et 70% de rapport  $T4/T1$ .

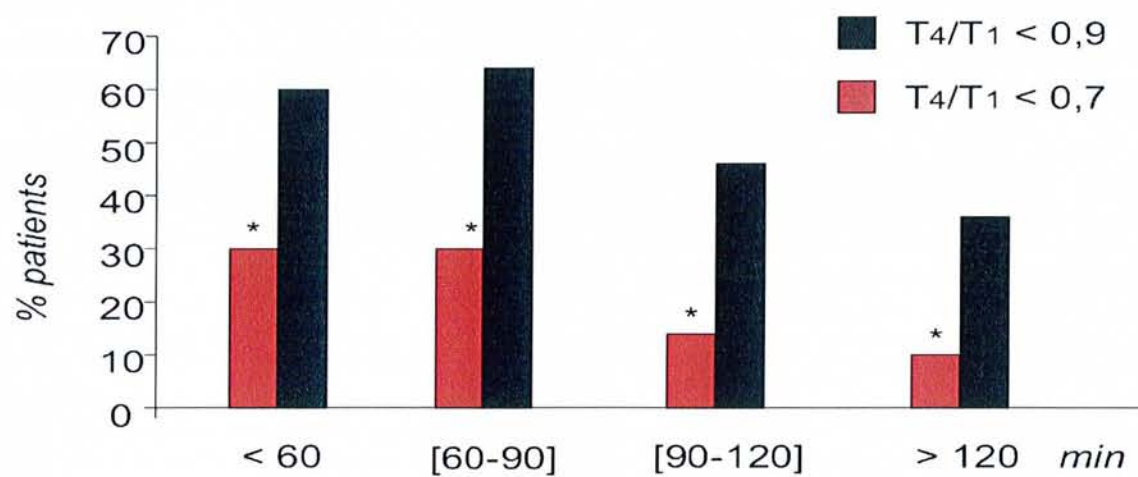
Curarisation résiduelle, phase pendant laquelle le rapport  $T4/T1$  est compris entre 70% et 90%. Le curare doit selon les recommandations être antagonisé pour se protéger des éventuelles complications liées à la persistance de l'agent bloquant.

## INCIDENCE

La persistance dans l'organisme d'un agent bloqueur au moment de l'extubation de la trachée du patient est aujourd'hui un problème bien connu des praticiens mais malgré cela, les études montrent une insuffisance de l'utilisation de la Néostigmine. En effet, le développement du monitoring de la curarisation a permis de mieux surveiller nos patients cependant, comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse du monitoring de la curarisation n'est pas une chose aisée, en particulier lorsque les blocs neuromusculaires sont de profondeur modérée.

Effectivement, l'analyse visuelle du train de quatre est à risque d'erreur, en particulier de sous estimer le niveau de curarisation et de croire à tort à la décurarisation complète du patient. On sait que lorsque l'on a l'impression visuelle d'avoir 4 réponses identiques au train de quatre le rapport T4/T1 est à 40% environ ce qui correspond à une curarisation modérée et pourtant, on a l'impression que le patient n'est plus curarisé. Cette curarisation persistante au réveil n'est pas un problème récent puisque déjà en 1958, Christie, T.H et & al. proposaient le monitoring systématique de la curarisation pour éviter la survenue d'apnées au réveil des patients.

Quelques années plus tard, une seconde étude de Viby-Mogensen J. en 1979, constatait que pas moins de 42% des patients extubés en salle de réveil présentaient une curarisation persistante. Une sensibilisation massive des praticiens a été réalisée afin de limiter cette curarisation en salle de réveil chez les patients extubés et malgré cela, en 2000, Baillard & al. retrouvaient dans leur étude des taux encore très élevés de patients incomplètement décurarisés avec 33% des patients présentant un rapport T4/T1  $< 0,7$  et 62% avec un rapport  $< 0,9$  [24]. Plus récemment encore, Debaene & al. montraient, en 2003, que malgré l'utilisation de pachycurares, donc ayant une demi-vie courte, la décurarisation complète pouvait être très longue chez un bon nombre de patients puisque 2 heures après l'injection unique d'un pachycurare, 16% des patients avaient un rapport T4/T1  $< 0,7$  et 45% des patients avaient un rapport T4/T1  $< 0,9$  [25]. Ces chiffres très éloquentes nous montrent bien l'importance de l'antagonisation quasi systématique des patients ayant reçu un agent bloqueur sachant que la majorité des chirurgies réalisées dure moins de 2 heures



**Tab.4 :** Incidence de la curarisation résiduelle d'après Debaene

## FACTEURS DE RISQUES

### *LIÉS AU PATIENT*

Les curares que nous utilisons au quotidien dans notre pratique anesthésique possèdent des demi-vies propres connues. Cependant, elles ne permettent pas de prévoir avec certitude la durée d'action de l'agent bloquant. En effet, en fonction des terrains, les durées d'action vont varier énormément. En ce qui concerne la famille des curares stéroïdiens, leur durée d'action va dépendre des patients et du terrain. En effet, chez le nouveau né, une immaturité des récepteurs à l'acétylcholine va être responsable d'un allongement de la durée d'action. Ces curares ayant un métabolisme hépatique et une élimination rénale, par conséquent, la diminution de la clairance hépatique et rénale va être responsable d'un allongement de la demi-vie d'élimination du curare. Les nouveaux pachycurares de la famille des benzyloquinolines étant métabolisés par la voie de Hofmann ne sont, par conséquent, pas sensibles aux variations de la clairance hépatique ou rénale. Certaines pathologies neuromusculaires peuvent modifier l'utilisation des curares. C'est le cas de la myasthénie, la baisse du nombre de récepteur à l'acétylcholine fait que ces patients sont plus sensibles aux curares, entraînant en pratique une baisse des doses à administrer, un monitoring précis de la curarisation et une contre indication relative à l'antagonisation. L'obésité, quant à elle, est encore sujette à controverse. La demi-vie de l'atracurium ne semble pas modifiée, ce qui n'est pas le cas du vécuronium. En tout cas, les doses utilisées doivent être adaptées et calculées sur le poids idéal et non le poids réel. Un monitoring précis est encore nécessaire chez ces personnes [26].

### *LIÉS AU CURARE*

Comme toutes les études analysées jusqu'ici l'ont montré, plus la demi-vie d'élimination du curare est longue plus le risque d'accumulation et donc, de curarisation persistante augmente. L'utilisation de pancuronium est un facteur de risque de curarisation résiduelle au réveil cependant, si les curares de durée d'action intermédiaire comme l'atracurium ou le cisatracurium sont moins responsables de curarisation résiduelle au réveil, ils n'en éliminent pas totalement le risque, surtout si ils sont utilisés en perfusion continue lors des interventions longues.

### *LIÉS À DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*

Certains médicaments peuvent avoir des effets potentialisateurs des agents bloqueurs, en particulier les agents anesthésiques inhalés comme les halogénés, qui potentialisent de façon dose dépendante les myorelaxants. D'autre médicament comme les antibiotiques (aminosides) et certains antiarythmiques (sulfate de magnésium, quinidine) ont des effets sur les concentrations d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et potentialisent l'effet des curares.

### *LIÉS À DES TROUBLES MÉTABOLIQUES*

Pour les curares utilisant la voie de Hofmann comme métabolisme, les troubles métaboliques peuvent modifier la durée d'action des curares. En effet, la température du corps et le pH sont les principaux facteurs entrant dans cette voie de dégradation. Les enzymes plasmatiques comme les pseudocholinestérases plasmatiques non spécifiques dégradent certains curares comme le mivacurium ou la succinylcholine donc tout déficit en cette enzyme pourra considérablement augmenter la durée d'action de ces 2 curares.

### *LIÉS AU MONITORAGE*

L'absence de monitoring est un facteur de risque majeur de curarisation persistante au réveil anesthésique. Cependant s'il est bien prouvé que l'absence de monitoring est un facteur de risque, la mise en place du monitoring ne protège pas entièrement du risque de curarisation résiduelle, car comme on l'a vu, l'analyse des données du monitoring n'est pas simple et de nombreuses erreurs peuvent être réalisées pendant cette phase.

## COMPLICATIONS

### *MÉCANIQUE VENTILATOIRE*

La présence d'un curare au cours du réveil anesthésique va être responsable de 3 modifications majeures de la physiologie respiratoire : une dépression respiratoire, une baisse de la réponse à l'hypoxie et une baisse de la réponse à la modification de la capnie.

En ce qui concerne la dépression respiratoire, seuls les niveaux de curarisation très profonds empêchent la mécanique ventilatoire. En effet, le maintien d'une ventilation de repos efficace est compatible avec une curarisation résiduelle. Le volume courant diminue avec le niveau de curarisation mais la ventilation minute reste identique par augmentation de la fréquence respiratoire. Au dessus de 70% de rapport T4/T1 la mécanique ventilatoire est normale, c'est pourquoi ce seuil a très longtemps été accepté pour extuber un patient.

En ce qui concerne la réponse à l'hypoxie, tout a débuté au cours des années 1990 grâce à Erikson & al. qui a étudié une population de volontaires sains et a mis en évidence une baisse de la réponse à l'hypoxie lorsque le rapport T4/T1 < 70% [27, 28]. En effet, les patients étaient maintenus en normocapnie, la saturation était modifiée jusqu'à 84% et une mesure de la ventilation minute en réponse à cette hypoxie était réalisée. Il était mis en évidence une baisse de 30% de la réponse ventilatoire à cette hypoxie : le mécanisme physiopathologique est une dépression de la sensibilité des chémorécepteurs carotidien par blocage des récepteurs cholinergiques. De plus, ces résultats sur volontaires sains laissent présager que la présence de concentration résiduelle en hypnotique et morphinique au cours du réveil puisse potentialiser ces effets délétères.

En ce qui concerne la réponse à la modification de la capnie, une étude a été réalisée un an plus tard. Les patients étaient maintenus en normoxie et la capnie était progressivement augmentée en monitorant la  $PEtCO_2$ . On ne notait aucune modification de la ventilation minute à ce stimulus jusqu'à une  $PEtCO_2$  de 50 mmHg.

## *PROTECTION DES VOIES AÉRIENNES*

La récupération d'un tonus musculaire normal au niveau des muscles des voies aériennes supérieures est fondamentale avant l'extubation de la trachée. En 1997, Erikson & al. montraient que ces muscles constricteurs du pharynx responsables de la déglutition, du tonus du sphincter supérieur de l'œsophage étaient très sensibles aux curares, tellement sensibles, que de très faibles niveaux de curarisation comme un rapport T4/T1 compris entre 70% et 90% gênent la contraction de ces muscles [29]. Les conséquences de l'absence de décurarisation de ces muscles sont très importantes puisque ces mêmes auteurs ont montré, en 2000, grâce à une vidéo-radiographie, que le produit de contraste ingéré par le patient était dans 80% des cas partiellement inhalé, lié à cet asynchronisme des muscles pharyngés et ce pour des niveaux faibles de curarisation (T4/T1 80%) [30]. De plus, cette inhalation va être responsable d'une hypoxémie que le patient ne pourra compenser faute de réponse à cette dernière comme nous l'avons vu précédemment. Une étude prospective randomisée de 691 patients menée par Berg & al. en 1997 avait déjà retrouvé des complications en rapport avec des micro inhalations entraînant des pneumopathies, celles-ci étant plus fréquentes dans les groupes de patients ayant reçu du Pavulon (17%) plutôt que dans le groupe Vecuronium ou Atracurium (4%) [31].

## *INCONFORT DU PATIENT*

La persistance dans l'organisme d'une quantité substantielle d'agent curarisant est responsable d'un inconfort majeur chez les patients. En effet, comme l'a montré Erikson & al. en 1997 chez des volontaires sains ayant reçu une petite dose de curare, l'existence d'une diplopie, de troubles de la déglutition, d'une impossibilité à s'asseoir, ces symptômes étaient vécus comme extrêmement anxiogène par les patients [29]. La même année, Kopman & al. montraient la présence de ces mêmes symptômes chez 10 volontaires sains curarisés avec du mivacurium dont le rapport T4/T1 restait compris entre 70% et 90% et ils notaient également la disparition de ces symptômes lorsque le rapport T4/T1 était supérieur à 90% [32].

# ANTAGONISATION D'UN AGENT CURARISANT

## LA NÉOSTIGMINE

La néostigmine est la molécule la plus utilisée pour antagoniser les curares non dépolarisants. C'est un parasymphomimétique anticholinestérasique, qui agit en inhibant les cholinestérases plasmatiques permettant ainsi d'augmenter la concentration sanguine en acétylcholine. La néostigmine existe sous deux formes, utilisée principalement per os dans la myasthénie et sous la forme intraveineuse dans l'antagonisation des agents curarisants. Elle présente peu de contre indication mais un antécédent d'allergie à la néostigmine, la maladie de Parkinson et l'asthme en particulier en période d'instabilité sont des contre indications [33]. Quelques effets indésirables peuvent être présent lors de l'utilisation de cette molécule. En effet, son injection va être responsable d'une augmentation de l'activité cholinergique pouvant être responsable de nausées, d'hypersalivation, de bradycardie, de crampes abdominales, de fasciculations et, l'utilisation de doses importantes peut se compliquer de blocage musculaire paradoxal. Sa demi-vie lors d'une administration intra veineuse est d'environ 1 heure. Le métabolisme de cette molécule se fait par glycuconjugaison hépatique puis son élimination se fera essentiellement par voie rénale.

## MODE D'ACTION DE LA NÉOSTIGMINE

Cette molécule n'est pas un véritable antagoniste au sens propre du terme. En effet, l'injection de néostigmine va inhiber les anticholinestérases plasmatiques, entraînant une augmentation de la concentration d'acétylcholine. Au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholine va déplacer par un mécanisme compétitif les molécules de curares. La demi-vie de la néostigmine est relativement longue, ceci expliquant l'absence de risque de recurarisation lorsqu'elle est injectée au cours de la phase de décurarisation. Le délai d'action de cette molécule est relativement rapide puisque son effet est maximal entre 7 et 11 minutes après l'injection, comme nous l'avons vu plus précédemment, sa demi-vie est d'une heure environ. Un autre élément est également important à connaître : l'existence d'un effet plafond qui empêche l'antagonisation des blocs neuromusculaires profonds. Il est même décrit pour des doses de 60µg/kg un effet bloquant au niveau musculaire qui serait plutôt délétère au cours du réveil anesthésique.

L'augmentation des concentrations en acétylcholine va également entraîner une activation des récepteurs muscariniques avec tous les effets secondaires cités précédemment. Chaque injection de néostigmine sera par conséquent accompagnée d'une injection de sulfate d'atropine pour contre balancer ces effets muscariniques.

## INDICATION ET POSOLOGIE

La néostigmine va donc être utilisée pour antagoniser un bloc moteur de profondeur modérée. Les recommandations actuelles autorisent l'antagonisation d'un curare non dépolarisant d'action intermédiaire lorsque au moins 2 réponses sont détectées au train de quatre à l'adducteur du pouce [34, 35]. L'objectif étant d'obtenir un rapport T4/T1 >90% pour pouvoir extuber le patient. L'intérêt de la néostigmine est l'accélération de la décurarisation car, comme nous le verrons plus tard, lorsque le rapport T4/T1 est à 40%, le délai pour obtenir un rapport de 90% est d'environ 20 minutes alors que la néostigmine permet de ramener ce temps aux alentours de 5 minutes. Actuellement, les recommandations ne tiennent pas encore compte du niveau de curarisation pour déterminer la dose de néostigmine et chaque malade reçoit un bolus de néostigmine de 40 µg/kg associé à un bolus de sulfate d'atropine de 10 à 15 µg/kg.

**MATÉRIEL**

**ET**

**MÉTHODE**

.

## BUTS DE L'ÉTUDE

Comme nous l'avons vu, l'utilisation d'un agent curarisant doit systématiquement être suivi de manière précise et doit donc passer par un monitoring précis de la curarisation par accélérométrie et l'antagonisation systématique des faibles niveaux de curarisation. Actuellement, la pratique de l'antagonisation passe par l'injection d'une dose unique de néostigmine à la posologie de 40 µg/kg qui peut être injectée pour les curares d'action intermédiaire dès lors que 2 réponses sont présentes au train de quatre, cette posologie élevée étant nécessaire pour antagoniser un bloc profond. Cependant, l'antagonisation d'un bloc plus superficiel pourrait nécessiter des posologies moindres, d'autant que la néostigmine présente des effets délétères en particulier à des posologies élevées. C'est ce qu'ont démontré récemment Eikermann & al. chez le rat : Une injection de néostigmine trop élevée peut avoir un effet délétère sur les muscles respiratoires et du plancher de la bouche, entraînant une baisse de la force musculaire [36].

Le but premier de cette étude est de déterminer la relation dose-effet de la Néostigmine lorsque le niveau de curarisation est de 40% (T4/T1), permettant ainsi le calcul de la dose nécessaire pour antagoniser un bloc moteur intermédiaire induit par l'atracurium en 5 voire 10 minutes.

## TYPE D'ÉTUDE

L'étude est prospective randomisée et unicentrique au Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy Brabois pendant la période du 2 mai 2007 au 31 octobre 2007, le protocole de l'étude ayant été validé par le comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biologique, 60 patients consécutifs ont été inclus après leur consentement écrit.

## POPULATION ÉTUDIÉE

Une cohorte de 60 patients âgés de plus de 18 ans et de classe ASA 1 à 3, devant bénéficier d'une chirurgie nécessitant une curarisation ou d'une intubation orotrachéale ont été inclus dans l'étude par un investigateur unique.

Les critères d'exclusions de cette étude étaient :

- La présence d'une pathologie neuromusculaire
- Une pathologie rénale
- Une pathologie hépatique
- Une suspicion d'intubation difficile sur les critères de Mallampati 3 ou 4
- Une déviation de l'indice de masse corporelle de plus de 25%
- Les femmes enceintes
- Les patients ayant des thérapeutiques modifiant la transmission neuromusculaire
- Les sujets présentant un antécédent d'allergie aux substances utilisées dans l'étude

Une heure avant l'arrivée au bloc opératoire tout les patients recevaient 1mg/kg d'hydroxyzine per os.

Les 60 patients étaient répartis par tirage au sort en 4 groupes de 15 personnes.

*GROUPE A* : Les patients de ce groupe bénéficiaient de l'injection de néostigmine à la dose de 0,01 mg/kg et de l'atropine à la dose de 0,01 mg/kg dès lors que le rapport T4/T1 était de 40%.

*GROUPE B* : Seule la dose de néostigmine était modifiée à 0,02 mg/kg, par conséquent le moment de l'injection et la dose d'atropine étaient inchangés.

*GROUPE C* : La dose de néostigmine était augmentée à 0,03 mg/kg, le reste étant inchangé par ailleurs.

*GROUPE D* : Ce groupe était le groupe témoin du protocole, la décurarisation se faisait spontanément, les patients ne recevaient ni néostigmine ni atropine.

# INDUCTION ET ENTRETIEN DE L'ANESTHÉSIE

En secteur d'hospitalisation, chaque patient recevait une heure avant l'arrivée au bloc opératoire un anxiolytique, à savoir de l'hydroxyzine à la dose de 1 mg/kg.

Dès son arrivée en salle d'opération, le patient bénéficiait de la mise en place d'un monitoring classique de la surveillance anesthésique, incluant un tracé électrocardiographique continu, un monitoring non invasif de la pression artérielle systolique, un oxymètre de pouls, une mesure en continu de la capnographie, pour un nombre important de patients l'enregistrement continu de l'index bispectral a été mis en place, le monitoring de la curarisation, que nous verrons plus en détail dans le chapitre suivant et une sonde thermique œsophagienne mesurant la température centrale était mise en place après l'induction anesthésique.

Avant le début de l'induction anesthésique, le patient bénéficiait de la pose d'une voie veineuse périphérique, d'un réchauffement externe par couverture chauffante type Bair Hugger et d'une pré oxygénation à FiO<sub>2</sub> 100% pendant 3 minutes.

Le protocole d'anesthésie utilisait pour tous les patients une induction intraveineuse par l'intermédiaire du Propofol selon le mode AIVOC (Base Primea modèle de Schnider) associée à des bolus répétés ou à une perfusion continue selon le mode AIVOC de Sufentanyl. La cible du Propofol en AIVOC variait de 2 à 8 ng/ml, celle du Sufentanyl variait de 0,1 à 0,4 ng/ml, si le Sufentanyl était utilisé en mode discontinu les bolus à l'induction étaient compris entre 0,2 et 0,3 µg/ml et en peropératoire les réinjections se faisaient aux doses de 0,1 à 0,2 µg/ml en fonction des besoins. Dès la disparition du réflexe ciliaire une vérification de la ventilation au masque faciale était réalisée, si elle était possible, le patient était curarisé après étalonnage du curamètre. La dose d'Atracurium était de 0,5 mg/kg en intra veineux direct, une fois curarisé, la trachée du patient était intubée et le patient mis sous ventilation artificielle selon un mode de ventilation assistée contrôlée avec un mélange équimoléculaire d'oxygène et de protoxyde d'azote.

L'entretien de l'anesthésie se faisait grâce au Propofol et au sufentanyl, le curare pouvait être réinjecté si la chirurgie le nécessitait à la dose de 0,1 mg/kg. Pendant l'entretien anesthésique, la température centrale était maintenue au dessus de 35° C et la pression partielle expirée en CO<sub>2</sub> (PETCO<sub>2</sub>) était maintenue en modifiant la ventilation minute entre 32 et 36 mm Hg.

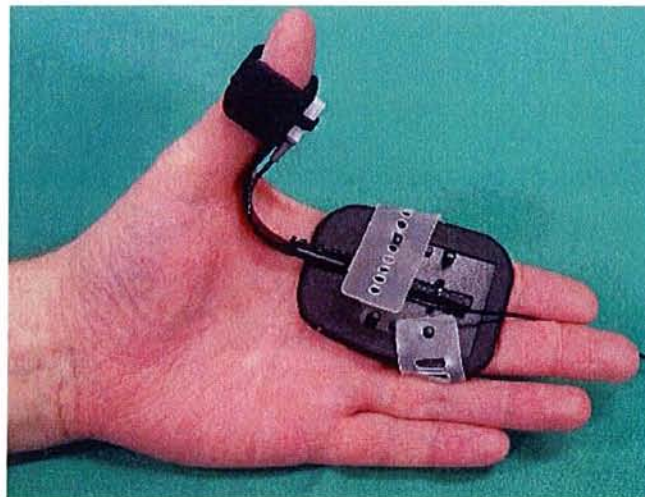
## MONITORAGE NEUROMUSCULAIRE

Une fois installé sur la table d'opération, le monitoring de la curarisation était mis en place au niveau de l'adducteur du pouce d'un des deux bras, si la chirurgie nécessitait un bras le long du corps le monitoring était d'emblée installé sur le bras libre.

Un dispositif plastique (TOF Watch Handadaptater, Organon Int) était disposé dans la main du patient, ce dispositif permettait d'appliquer une précharge constante de 75 g sur le pouce et son retour à la position initiale.

Les électrodes transcutanées de stimulation étaient mises en place au niveau de la face ulnaire du poignet, en regard du nerf ulnaire, le centre des électrodes devait être distant de 5 cm.

Le capteur piézo-électrique était mis en place en regard de l'articulation inter phalangienne du pouce. La méthode de monitoring était quantitative par accélérométrie grâce à l'appareil TOF Watch SX d'organon.



**Fig.14 :** Dispositif spécifique TOF Watch Handadaptater.

L'étalonnage de l'appareil de surveillance de la curarisation était ensuite réalisé dès la perte de conscience du patient, la calibration se faisait de manière automatique via le mode de calibration 2 de l'appareil.

La procédure consistait en une stimulation à 60 mA permettant d'obtenir une réponse musculaire de 100% puis une réduction automatique du gain par la machine se faisait par paliers de 5 mA jusqu'à mesurer une réponse musculaire de 90%. Dès lors l'appareil remonte l'intensité pour obtenir une réponse de 100%, correspondant à l'intensité supra maximale. A ce moment là, l'intensité était majorée de 10% afin de s'assurer qu'elle reste supra maximale au cours de l'intervention malgré d'éventuelle modification de la conductance du patient en per opératoire et c'est cette intensité qui sera délivrée lors des impulsions électriques au train de quatre.

Une fois l'appareil calibré, c'est-à-dire un rapport T4/T1 à 100%, acceptant des variations de 5% maximum pendant 2 minutes, le curare était injecté et l'étude commençait.

## **L'ANTAGONISATION**

Tout au long du geste chirurgical, le niveau de la décurarisation était relevé, une fois le rapport T4/T1 à 40%, le protocole d'antagonisation débutait, chaque groupe bénéficiait de posologie croissante de Néostigmine, la dose d'Atropine étant par ailleurs identique dans tous les groupes.

Seul le groupe témoin ne bénéficiait d'aucune thérapeutique, permettant d'étudier les délais de décurarisation spontanée.

De nombreux paramètres étaient ensuite relevés toutes les minutes jusqu'à l'obtention d'un rapport T4/T1 à 100%.

# PARAMÈTRES RECEUILLIS

Dans les 4 groupes de l'étude et ce toutes les minutes à partir du moment où l'antagonisation a été faite, de nombreux paramètres ont été soigneusement relevés :

## DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Nom, prénom

Age, sexe

Poids, taille, indice de masse corporelle

Classe ASA

## DONNÉES CHIRURGICALES

Type d'intervention

Durée de l'intervention

## DONNÉES ANESTHÉSIQUES

Dose totale de Propofol

Dose totale de Sufentanyl

Dose totale d'Atracurium

Température centrale

## DONNÉES MONITORAGE DE LA CURARISATION

Heure d'injection du curare

Délai d'apparition de la première réponse musculaire

Délai d'apparition de la deuxième réponse musculaire

Délai d'apparition de la troisième réponse musculaire

Délai d'apparition de la quatrième réponse musculaire

Délai d'apparition d'un rapport T4/T1 à 25%

Délai d'apparition d'un rapport T4/T1 à 40%

## DONNÉES DE L'ANTAGONISATION

Dose de Néostigmine

Dose d'atropine

Evolution du rapport T4/T1 minute par minute après l'antagonisation.

Délai d'apparition d'un rapport T4/T1 à 90%

Délai d'apparition d'un rapport T4/T1 à 100%

Tension artérielle et fréquence cardiaque au moment de l'antagonisation.

Evolution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque minute par minute

## ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse des moyennes était faite grâce au test U de Mann et Whitney permettant de comparer la moyenne de 2 échantillons entre eux et de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

La puissance du test est de 95% par conséquent, il admet comme taux de significativité un  $p < 0,05$ .

Après avoir mis en évidence une différence ou non des moyennes par ce test, le rapport T4/T1 relevé toute les minutes bénéficiera d'une transformation logarithmique permettant d'obtenir, après régression linéaire, une courbe de type  $y=ax+b$  nous permettant de déterminer la dose de Néostigmine à injecter pour obtenir un rapport T4/T1 de 90% en 5 et 10 minutes mais également la dose pour avoir un rapport de 100%.

Ces transformations statistiques et mathématiques seront réalisées selon la méthode proposée par Donati & al. en 1989.

# RÉSULTATS

## DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Les résultats récupérés grâce aux 60 patients ont pu être exploités et il n'y a eu aucune exclusion au cours de l'étude.

Les différents critères analysés dans cette étude au sein des 4 groupes étudiés mettaient en évidence une différence statistiquement significative en ce qui concerne la répartition des sexes dans le groupe B avec une plus forte proportion de femmes dans ce groupe, les autres critères analysés ne présentaient pas de différences statistiquement significatives.

|                                     | Groupe A  | Groupe B   | Groupe C   | Groupe D  |
|-------------------------------------|-----------|------------|------------|-----------|
| <b>Patients</b>                     | 15        | 15         | 15         | 15        |
| <b>Age (moyenne)</b>                | 51± 11,8  | 59,3± 17,9 | 50,5± 15,7 | 53,1± 9,8 |
| <b>Sexe (F/M)</b>                   | 5/10      | 9/6        | 6/9        | 7/8       |
| <b>IMC moyen (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 26,6± 1,7 | 25,1± 1,8  | 24,9± 2,3  | 25,7± 2,7 |
| <b>ASA (1/2/3)</b>                  | 4/10/1    | 3/8/4      | 5/5/5      | 4/8/3     |

**Tab.2** : Principales données démographiques

## PROTOCOLE ANESTHÉSIQUE

L'analyse statistique des données anesthésiques retrouvait une différence significative en ce qui concerne les doses cumulées d'hypnotique, de morphinique et de curare dans le groupe C par rapport aux autres groupes.

En effet, cette surconsommation présente dans ce groupe s'explique par des durées chirurgicales plus longues.

|                  | Groupe A   | Groupe B   | Groupe C   | Groupe D   |
|------------------|------------|------------|------------|------------|
| Propofol (mg)    | 1008± 273  | 1244± 653  | 1427± 531  | 1181± 412  |
| Sufentanyl (µg)  | 42,3± 14,7 | 46,4± 13,6 | 67,6± 29,9 | 55,6± 18,8 |
| Atracurium (mg)  | 50± 12,6   | 42,4± 9,2  | 61,3± 18,4 | 44,7± 20,9 |
| Prostigmine (mg) | 0,83± 0,1  | 1,42± 0,22 | 2± 0,25    | 0          |
| Atropine (mg)    | 0,8± 0,1   | 0,7± 0,11  | 0,69± 0,12 | 0          |

**Tab.3 :** Dose des différents médicaments utilisés

## DONNÉES CHIRURGICALES

Les principales données chirurgicales sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Les 60 interventions ont été réalisées par des chirurgiens différents, Professeurs des universités, praticiens hospitaliers et assistants chef de clinique tous issus de l'équipe de chirurgie digestive du CHU de Nancy Brabois.

|                           |        | Groupe A | Groupe B | Groupe C | Groupe D |
|---------------------------|--------|----------|----------|----------|----------|
| Hernie inguinale          | Coelio | 0        | 0        | 1        | 0        |
|                           | Laparo | 5        | 4        | 1        | 3        |
| Cholécystectomie          | Coelio | 4        | 3        | 4        | 3        |
|                           | Laparo | 2        | 0        | 0        | 0        |
| Hernie ombilicale         |        | 2        | 0        | 0        | 1        |
| Sigmoïdectomie            | Coelio | 0        | 1        | 1        | 0        |
|                           | Laparo | 1        | 2        | 1        | 1        |
| splenectomie              | Coelio | 0        | 1        | 1        | 0        |
|                           | Laparo | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Laparotomie exploratrice  |        | 0        | 1        | 0        | 1        |
| Rétablissement continuité |        | 0        | 1        | 1        | 1        |
| Eventration               |        | 1        | 1        | 2        | 2        |
| Gastrectomie              |        | 0        | 0        | 1        | 0        |
| Autre                     |        | 1        | 1        | 3        | 3        |

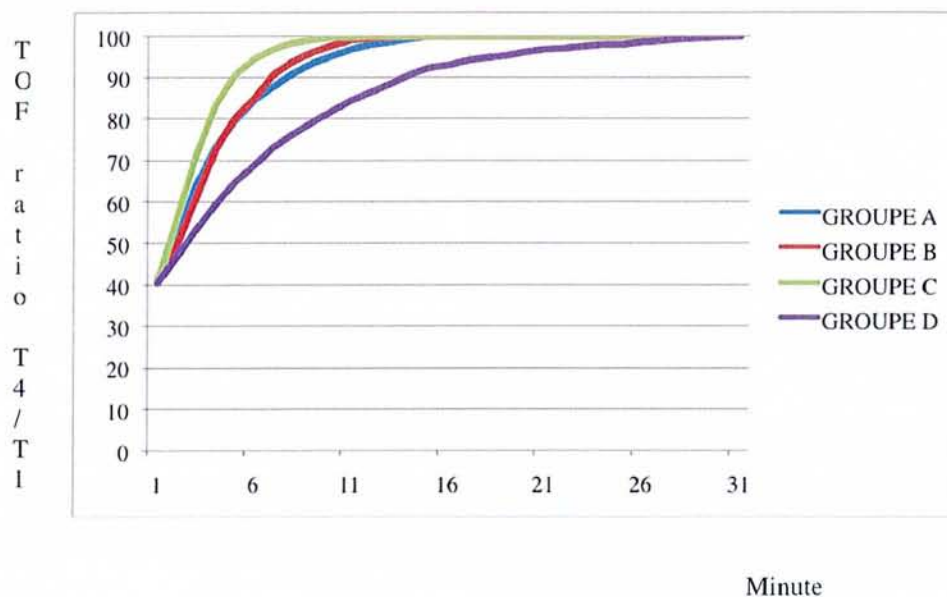
**Tab.4 :** Chirurgie réalisée pendant l'étude

## DONNÉES DE LA DÉCURARISATION

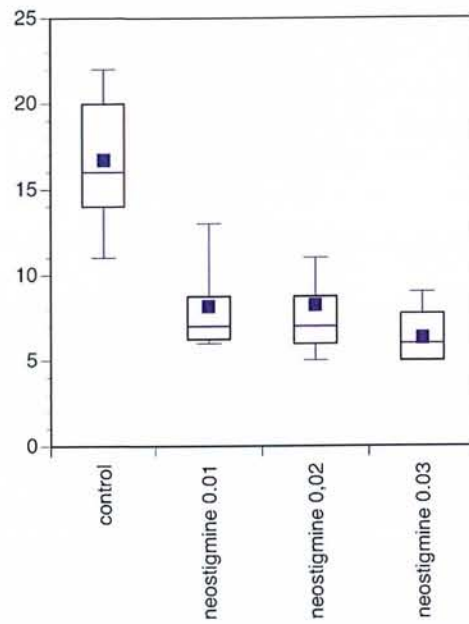
L'analyse de la décurarisation dans chaque groupe permettait de retrouver un rapport T4/T1 à 100% pour chaque patient.

Le délai de récupération était très différent entre le groupe contrôle et les trois groupes ayant bénéficié d'une antagonisation.

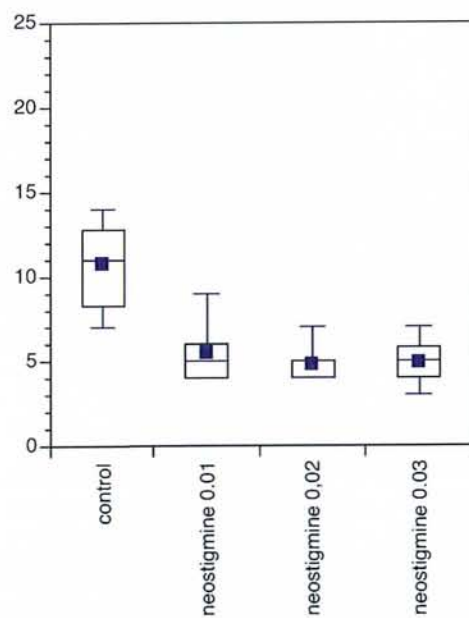
L'analyse en comparaison des trois groupes Néostigmine ne permettait pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative dans la rapidité de récupération de la force musculaire.



**Fig.15 :** Evolution de la décurarisation dans les 4 groupes



**Fig.16 :** Temps moyen pour obtenir TOF ratio de 100%



**Fig.17 :** Temps moyen pour obtenir TOF ratio de 90%

Un autre élément ressort de l'analyse des données et ce, chez les patients ayant ou non reçu une antagonisation, la récupération d'un rapport T4/T1 de 40% à 90% est relativement rapide par rapport au délai nécessaire pour passer de 90% à 100%. Les graphiques ci-dessus montrent bien l'allongement du délai à partir de 90% matérialisé par l'horizontalisation de la courbe de récupération de la force musculaire.

La transformation logarithmique donnant naissance à la courbe de relation dose-effet, nous a permis de déterminer la dose nécessaire de Néostigmine à injecter pour obtenir un rapport T4/T1 de 90% en 5 minutes lorsque l'antagonisation est faite pour un T4/T1 à 40%. Cette dose est de 0,024 mg/kg et comme nous l'avons vu précédemment, cette posologie est bien moindre que celle actuellement recommandée de 0,04mg/kg.

Par contre, la transformation en courbe relation dose-effet nous permet également de voir que si l'on souhaite obtenir un rapport T4/T1 de 100% en 5 minutes, la dose à injecter serait de 0,034 mg/kg. Cette augmentation importante de la dose ne fait que confirmer les données recueillies sur la récupération de la force musculaire et sa lenteur, dès lors que le TOF est supérieur à 90%, ce qui nous oblige, pour augmenter la rapidité de cette dernière phase de récupération, à augmenter de manière significative les doses de Néostigmine.

| Minute<br>TOF ratio | 5               | 10              |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| 90%                 | 24 +/- 10 µg/kg | 8 +/- 11 µg/kg  |
| 100%                | 34 +/- 10 µg/kg | 25 +/- 11 µg/kg |

**Tab.5 :** Posologie Neostigmine pour obtenir en 5 et 10 min un rapport T4/T1 de 90 et 100%

# **DISCUSSION**

## ANALYSE DES RÉSULTATS

L'étude réalisée chez les 60 patients inclus a permis de prouver notre hypothèse quant à la nécessité de réduire la posologie de Néostigmine lors de l'antagonisation d'un bloc neuromusculaire de profondeur modérée.

L'objectif premier de notre étude était de calculer la dose nécessaire de Prostigmine à injecter pour obtenir un rapport T4/T1 de 90% en 5 minutes. Grâce à la régression linéaire logarithmique de Donati & al. nous avons pu montrer qu'une dose unique de 0,024 mg/kg suffisait pour obtenir notre décurarisation en 5 minutes.

La revue de la littérature réalisée au cours de ce travail a permis de mettre en évidence de nombreux éléments très importants, tant sur l'intérêt de l'antagonisation de la curarisation que sur la pratique quotidienne des médecins anesthésistes au bloc opératoire. En effet, comme nous l'avons déjà vu, les premières études montrant une curarisation résiduelle des patients en post opératoire datent de plusieurs décennies. Suite à ces études, une sensibilisation des médecins anesthésistes a été réalisée pour utiliser un monitoring de la curarisation de manière systématique lorsqu'un curare était choisi dans le protocole anesthésique. Plus récemment, Baillard & al. en 2000 étudiaient la curarisation résiduelle en salle de surveillance post interventionnelle chez 568 patients ayant reçu du Vécuronium et retrouvaient un taux de 42% de patients présentant un rapport T4/T1  $< 0,7$ , qui était à ce moment-là, l'objectif à atteindre pour être décurarisé [24].

En 2003, la société française d'anesthésie réanimation éditait des recommandations sur la décurarisation, avec comme consigne aux médecins anesthésistes de monitorer chaque patients curarisés afin d'obtenir un rapport T4/T1  $> 0,9$  pour extuber les patients et si ce rapport-ci était inférieur, une antagonisation devait être réalisée avec de l'atropine et de la Néostigmine [37]. Effectivement, de nombreuses études montraient qu'il existe un retentissement sur la fonction musculaire pharyngée tant que le rapport T4/T1 est  $< 0,9$ , comme l'ont montré en 1997 Eriksson & al. [29]. En 2003, Debaene & al. retrouvaient encore 16% de patients ayant un rapport T4/T1  $< 0,7$ , mais plus inquiétant, 45% des patients avaient un rapport  $< 0,9$  [25].

Une étude plus récente parue en 2005 dans le British journal of anaesthesia de Baillard & al. montrait l'évolution au cours de la dernière décade et retrouvait une baisse significative du taux de curarisation résiduelle de 62% à 3% et en parallèle, une augmentation du taux de monitoring de 2 à 60% des patients et un taux d'antagonisation de 6 à 42%, prouvant ainsi l'évolution des mentalités des médecins anesthésistes [38]. Au vu de ces derniers résultats, il semble clair que les pratiques des médecins aient été profondément modifiées ces dernières années : un meilleur monitoring avec surtout une analyse quantitative du rapport T4/T1, technique qui est la plus précise pour détecter les faibles niveaux de curarisation comme nous l'a prouvé Capron & al. en 2004 [39].

En effet, une utilisation plus large voire quasi systématique de l'antagonisation, d'autant que dans notre étude aucun événement indésirable grave ou non en rapport avec l'antagonisation n'a été noté, ce qui est en accord avec la littérature [40, 41, 42, 43]. Effectivement, une revue de la littérature récente de 2005 par Cheng & al. conclut que la Néostigmine n'augmente pas le risque de nausée et vomissement [44]. Au vu de toutes ces données, on comprend bien l'intérêt de l'antagonisation. Ce traitement possède très peu de contre-indications, il est extrêmement bien toléré par les patients et permet de s'assurer de manière sûre et certaine de l'absence de curarisation résiduelle avec toutes ces complications potentielles.

On sait aujourd'hui que même des faibles niveaux de curarisation peuvent avoir des effets délétères majeurs sur les muscles pharyngés en particulier les muscles de la base de langue pouvant entraîner des micro inhalations engendrant des complications respiratoires et ce, même pour un rapport T4/T1 entre 0,7 et 0,9.

Actuellement, la dose recommandée de Néostigmine pour antagoniser un bloc neuromusculaire est 0,04 mg/kg, deux études dont l'une ancienne de Fiekers en 1985 retrouvaient un effet stabilisant au niveau de la plaque motrice lorsque des doses élevées de Néostigmine étaient injectées en intravasculaire [45]. Une deuxième étude plus récente de Eikermann & al. en 2008 notait également lors de l'utilisation de dose élevée de Néostigmine ( 0,06 mg/kg) lorsque le rapport T4/T1 était à 0,5 une baisse d'activité des muscles dilateurs des voies aériennes supérieures et une baisse du volume courant [36]. Ces observations font donc penser que les doses de Néostigmine doivent être adaptées au niveau de curarisation du patient.

Effectivement, depuis plusieurs années, l'antagonisation peut être injectée dès lors que 2 réponses sont présentes au train de quatre ce qui équivaut à un rapport T4/T1 de 10% environ, ceci avait été montré en 1996 par Kirkegaard & al. [35] puis en 2008 par Kopman & al., tous deux montraient qu'une antagonisation réalisée avant d'avoir 2 réponses au train de quatre exposait au risque de pause respiratoire en salle de surveillance post interventionnelle [34]. Dans les années 1990, les posologies de Prostigmine étaient étudiées afin de déterminer la dose efficace la plus appropriée. Les études faites à cette époque étudiaient surtout des niveaux profonds de curarisation comme McCourt & al. en 1999 qui étudiaient 3 posologies croissantes de Néostigmine allant de 0,02 à 0,05 mg/kg injectées lorsque le rapport T4/T1 était de 10%, ils ne retrouvaient une différence significative que pour 0,02 mg/kg avec une récupération plus lente que pour les deux autres posologies [46, 47, 48, 49, 50]. Les recommandations sur l'antagonisation étaient et sont toujours 0,04 mg/kg de néostigmine.

Un auteur avait déjà évoqué en 1994 l'intérêt probable de baisser la posologie de Néostigmine lorsque les niveaux de curarisation étaient plus faibles, en 1994 Harper & al. testaient 3 doses de néostigmine : 0,02, 0,04 et 0,08 mg/kg et concluaient que lors d'une antagonisation d'un bloc profond ( $T4/T1 = 10\%$ ) la dose de 0,04 mg/kg était la plus adaptée, mais que lorsque le bloc moteur était modéré ( $T4/T1 = 40$  à  $50\%$ ) une dose de 0,02 mg/kg semblait suffisante [51].

Nous avons pu calculer grâce à notre étude la dose la plus adaptée de néostigmine pour antagoniser un bloc moteur de profondeur modéré ( $T4/T1 = 40\%$ ) en 5 minutes, cette posologie de 0,024 mg/kg est la posologie à utiliser pour antagoniser de manière sûre et certaine un bloc de profondeur modéré.

Le deuxième objectif de notre étude était de déterminer la dose nécessaire pour antagoniser un bloc moteur modéré en 10 minutes, cet objectif a pu être atteint, on sait désormais qu'une dose de 0,008 mg/kg doit être administré au patient.

En ce qui concerne le résultat principal, la dose de prostigmine à injecter pour antagoniser un bloc neuromusculaire de profondeur modérée est très inférieure à la dose actuellement recommandée, cette nouvelle posologie permet de se mettre à l'abri du risque de stabilisation de la plaque motrice avec les conséquences citées plus haut et elle permet également de diminuer les réactions muscariniques.

En effet, même si aucune réaction grave n'a été relevée dans les groupes ayant reçu de la prostigmine, on note malgré tout dans le groupe 0,03 mg/kg un nombre plus important de bradycardie avec nécessité de faire une deuxième dose d'atropine. Une deuxième constatation est la nécessité d'augmenter fortement la dose de prostigmine si l'on souhaite antagoniser totalement le bloc moteur en 5 minutes, c'est-à-dire avoir comme objectif un rapport T4/T1 de 100%. En effet, la posologie passe à 0,034 mg/kg.

Cette augmentation est en rapport avec l'allongement de la durée de récupération à partir de 90% de T4/T1, il est à noter que cette dose est très proche de la dose actuellement recommandée de 0,04 mg/kg.

## **ANALYSE DU PROTOCOLE ANESTHÉSIQUE**

Le choix du protocole d'anesthésie dans les études analysant les curares est un élément primordial.

En effet, en fonction des drogues utilisées et de la gestion de l'anesthésie, de nombreux biais peuvent apparaître.

Premièrement, le choix du curare est un élément fondamental. L'anesthésie moderne, comme nous l'avons vu, obéit à des règles de bonnes pratiques dictées par les recommandations des sociétés savantes et les avis d'experts. En pratique courante, les médecins anesthésistes utilisent plus fréquemment des curares de durée d'action intermédiaire qui diminuent le risque de curarisation résiduelle par rapport au curare de longue durée d'action comme le pancuronium. Les familles de molécules curarisantes qui pouvaient être utilisées dans notre étude sont : les benzyloquinolines représentés par l'atracurium et le cisatracurium, et les stéroïdes comme le rocuronium, ces curares étant par ailleurs très utilisés par les praticiens. Dans le cadre de notre étude, le rocuronium présente deux inconvénients majeurs : son métabolisme hépatique et son mode d'élimination rénal. En effet, ces deux caractéristiques rendent difficile l'analyse des résultats car elle surajoute des paramètres non contrôlables et difficilement évaluables de manière précise, en particulier au cours de l'anesthésie.

Effectivement, on sait que les débits sanguins des différents organes, et en particulier les débits splanchniques sont modifiés pendant une anesthésie, entraînant en conséquence une modification des clairances hépatiques et rénales, cette variation étant impossible à évaluer de manière précise. Bien entendu, tous les médicaments utilisant ces voies de dégradation ou d'élimination vont être affectés avec comme conséquence, une modification des demi-vies de chaque produit. Le choix s'est donc assez naturellement tourné vers les curares issus de la famille des benzyloquinolines. En effet, ces deux curares présentent de nombreux avantages : une dégradation par la voie de Hofmann et l'absence d'accumulation du produit malgré les réinjections itératives.

L'atracurium nous est apparu assez vite le curare de choix pour cette étude. En effet, plusieurs études existent dans la littérature sur l'atracurium et en particulier des études Nancéennes, ce qui facilite la comparaison de résultats avec les autres auteurs. Il présente également un avantage sur le cisatracurium, celui d'avoir une plus grande rapidité d'action et une demi-vie plus courte que son homologue, permettant une intubation plus précoce et une décurarisation plus rapide. Les caractéristiques physicochimiques de l'atracurium nous ont permis de proposer une étude sans limitation des réinjections de curares car ce produit ne s'accumule pas dans les tissus de l'organisme, aucune limite d'âge n'était également nécessaire, une étude de Kitts & al. en 1990 sur l'atracurium montrait un allongement non significatif de la durée de curarisation chez les personnes âgées [52].

Un élément fondamental était à surveiller de manière très précise au cours de l'anesthésie : la température. En effet, Heier & al. ont montré en 1991 dans *Anesthesiology* que l'hypothermie per opératoire (température centrale < 34,5° Celsius) était responsable d'un allongement de la durée d'action du vécuronium [53, 54]. Une deuxième étude menée par Leslie & al. en 1995 montrait que l'hypothermie allongeait la durée d'action de l'atracurium, mais augmentait également les concentrations sanguines de propofol dans le groupe hypothermie (34° C Vs 37° C), le mécanisme en cause était une baisse du débit hépatique de 23% (déterminé grâce au vert d'Indocyanine) au cours de l'hypothermie [55].

Le maintien stable de la température est un élément majeur pour le monitoring de la curarisation, comme nous l'avons vu, une calibration est nécessaire avant l'injection du curare, la machine va déterminer l'intensité des stimulations pour obtenir une réponse de 100% stable dans le temps.

Cette intensité est déterminée au moment de l'induction lorsque la température est de 37 °C environ, les variations de température vont entraîner des modifications de la conduction des tissus mous, pouvant modifier les réponses observées au train de quatre et donc modifier le rapport T4/T1. En 1989, Heier & al. mettaient en évidence une différence significative dans l'analyse du train de quatre lorsque la température était inférieure à 36° C et concluaient en la nécessité de maintenir cette dernière au dessus de 36 ° C [54].

Le choix du morphinique est moins important. En effet, les principaux opiacés utilisés au cours de l'anesthésie ne présentant pas d'interaction spécifique avec le curare utilisé, nous avons finalement choisi d'utiliser le sufentanyl, morphinique largement prescrit par nos confrères anesthésistes en pratique courante.

L'agent hypnotique, quant à lui, peu avoir des interactions avec les agents curarisants. En 1996 Vanlinthout & al. prouvaient l'effet des gaz halogénés sur les curares, leur étude basée sur trois groupes de patients ASA 1 et 2 mettait en évidence un allongement de la durée d'action du pancuronium, du vecuronium et de l'atracurium lorsque celui-ci était administré avec un gaz halogéné. Cet allongement de la durée d'action n'était pas retrouvé si on utilisait du protoxyde d'azote à la place du gaz halogéné, d'où l'utilisation dans notre étude [56, 58]. Une seconde étude plus récente menée en 2006 par Beaussier & al. retrouvaient la même conclusion que Heier, ils étudiaient deux groupes curarisés l'Atracurium et anesthésiés par un mélange de Propofol et de Sufentanyl, après stabilisation de l'anesthésie en 30 minutes la perfusion de Propofol fut stoppée et un groupe bénéficiait de l'inhalation de Desflurane et l'autre de Sévoflurane. L'auteur notait une réduction significative du rapport T4/T1 après l'administration des gaz halogénés [57].

## ANALYSE DU MONITORAGE

La technique de monitoring à utiliser est également un élément fondamental de notre étude. En effet, comme nous l'avons décrit auparavant, toute personne ayant reçu un agent curarisant doit bénéficier d'un monitoring de la curarisation [59, 60]. Le choix dans la technique de monitoring a été motivé par plusieurs éléments.

En tout premier lieu, il convenait de mettre en place un monitoring non invasif pour le patient, l'appareil de mesure devait être utilisable au bloc opératoire, c'est-à-dire ne pas être trop volumineux, il devait également être validé dans son utilisation, c'est-à-dire dans le suivi de la décurarisation. Les recommandations actuelles et le cahier des charges de notre étude nous ont rapidement orienté dans notre choix, et l'appareil TOF Watch SX fut choisi pour notre étude. La technique de monitoring quantitatif est à ce jour la technique de choix pour dépister les faibles niveaux de curarisation et la cinétique de décurarisation, on sait depuis de nombreuses années que le monitoring est la seule technique qui permette de s'assurer de l'absence de curarisation au moment du réveil, en 1995, Shorten & al. démontraient que l'utilisation en peropératoire du train de quatre en comparaison à l'analyse qualitative de la réponse musculaire au niveau de l'adducteur du pouce permettait de diminuer le risque de curarisation résiduelle en salle de surveillance post interventionnelle [59, 61, 62, 63, 64, 65, 66].

A cette période les deux méthodes d'analyse de la force musculaire étaient l'accélérométrie, Viby-Mogensen & al. montraient en 1988 que l'accélérométrie était une technique fiable et simple d'utilisation en pratique clinique dans le suivi de la décurarisation [67, 68, 69, 70]. La deuxième technique était l'analyse du DBS, en 1989, Drenck & al. montraient que le DBS était plus fiable que l'analyse qualitative du train de quatre pour juger de la décurarisation [71].

A la fin des années 1980, le DBS était une technique encore utilisable pour analyser le degré de curarisation résiduelle car les objectifs étaient d'obtenir un DBS soutenu, ce qui équivaut à un rapport T4/T1 de 0,7 environ, on sait aujourd'hui que ce taux est insuffisant pour se mettre à l'abri avec certitude des complications de la curarisation résiduelle.

Les recommandations actuelles veulent que les praticiens obtiennent au minimum un rapport T4/T1 de 0,9 et donc dans cette optique d'obtention d'un rapport de 0,9, l'accélérométrie est, comme l'ont montré Samet & al. en 2005, le meilleur type d'analyse pour détecter une curarisation résiduelle avec une bien meilleure performance que le DBS [72]. Certaines études vont même plus loin, comme celle de Capron & al. en 2004 qui concluaient que pour exclure avec certitude une curarisation résiduelle, le rapport T4/T1 en accélérométrie doit être de 100%, car les résultats de l'étude retrouvaient une différence entre l'accélérométrie et la mécanomyométrie, par conséquent un TOF ratio à 90% avec la mécanomyométrie équivaut à un rapport T4/T1 de 100% en accélérométrie, à ce jour cet objectif de 100% n'est pas encore recommandé [39]. Au vu de tous ces éléments, l'analyse quantitative par accélérométrie était la meilleure façon de suivre l'évolution de la curarisation mais surtout l'analyse fine de la récupération de la force musculaire.

Le dernier élément du design de l'étude quant au monitoring était le muscle à étudier. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs muscles peuvent être étudiés. Notre étude étant basée sur l'analyse de la décurarisation, le muscle à monitorer devait être un muscle sensible au curare afin que l'on puisse être sûr que si ce muscle était décurarisé, tous les autres muscles de l'organisme l'étaient également. L'étude de Meistelman & al. en 1990, nous montrait le bénéfice de monitorer le muscle adducteur du pouce plutôt que l'orbiculaire de l'œil dans l'analyse de la décurarisation [73, 74, 75, 76, 77]. C'est au vu de toutes ces constatations que nous avons décidé de monitorer l'adducteur du pouce grâce à l'analyse quantitative du train de quatre.

## PERSPECTIVES D'AVENIR

Les résultats constatés dans cette étude sont très intéressants car ils nous permettent de conclure qu'une baisse des posologies de prostigmine est possible sans qu'il y ait d'altération importante de la vitesse de décurarisation.

Cependant, même si ces résultats ont des implications majeures dans la pratique quotidienne de la gestion de la curarisation et de son antagonisation, de nombreux essais cliniques à différentes phases sont en cours pour peut-être détrôner les anticholinestérasiques dans le futur.

En effet, les anticholinestérasiques possèdent des inconvénients : les réactions muscariniques qui, même si elles sont peu fréquentes et de gravités faibles, peuvent quand même être à l'origine de complications. La prévention de ces complications se base sur l'injection de sulfate d'atropine qui va être responsable d'une tachycardie pouvant être délétère chez certaines personnes. Il existe également quelques contre-indications à l'utilisation des anticholinestérasiques. Les deux autres effets indésirables majeurs sont en premier lieu l'existence d'un effet plafond qui nous empêche l'antagonisation d'un bloc musculaire profond et la découverte plus récente d'effet stabilisant de plaque ou effet curarisant lorsque des doses élevées sont utilisées alors que le bloc moteur est minime. C'est pourquoi de nouveaux produits sont actuellement en cours d'analyse.

On peut citer la 4-aminopyridine qui est un agent bloqueur des canaux potassiques qui va par conséquent entraîner un allongement du potentiel d'action ayant pour conséquence d'augmenter la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice et favoriser, comme avec les anticholinestérasiques, un déplacement des molécules de curares vers la circulation sanguine [82, 83]. Encore une fois ce n'est pas un antagoniste au sens littéral du terme car il n'annule pas les effets du curares mais permet son déplacement par gradient de concentration, cependant cette molécule présente de nombreux effets secondaires comme les risques cardiovasculaires. En effet, des troubles du rythme sévères ont déjà été décrits, des risques neurologiques à type de convulsions et de plus sa marge thérapeutique est extrêmement étroite. Tous ces éléments en font un produit d'utilisation très limitée à ce jour, sa principale prescription se fait dans le cadre du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

Une autre molécule est à l'étude, la Suramine, son mécanisme d'action n'est pas élucidé mais elle permet d'antagoniser un bloc neuromusculaire, sa demi-vie très courte ne nous permet pas de l'utiliser en pratique clinique car elle exposerait au risque de recurarisation secondaire. Ses deux derniers concepts ont été rapidement abandonnés.

Le dernier concept à l'étude est le plus prometteur, son utilisation peut se faire en pratique clinique courante depuis le mois de janvier 2009, cette molécule se nomme Sugammadex. Cette molécule est un polysaccharide cyclique connue sous le nom de Cyclodextrine et ayant des capacités de chélation de molécules endogènes ou exogènes. Les grandes utilisations actuelles de ses molécules se font au cours des chimiothérapies pour faciliter l'administration de ces drogues, elle entre également dans la constitution de certains aérosols anti-odeur en captant les molécules odorantes.

L'Org 25969, autre nom du Sugammadex, est la molécule la plus affine pour les curares non dépolarisants stéroïdiens et en particulier le rocuronium. Cette molécule va chélater le curare en son centre et créer une fixation particulièrement forte et prolongée. Son mode d'action est relativement simple, une fois présent dans la circulation sanguine, le Sugammadex va chélater toutes les molécules de rocuronium présentes dans le plasma, il va s'en suivre une baisse brutale de la concentration sanguine en rocuronium responsable d'une diffusion passive du rocuronium des récepteurs cholinergiques post synaptiques vers le plasma, ceci entraînant une disparition de la curarisation. Le sugammadex est donc le premier antagoniste spécifique des curares, une fois chélate, le curare sera éliminé dans les urines sous sa forme complexée au sugammadex. Ce dernier n'agissant ni sur les récepteurs cholinergiques, ni sur l'acétylcholinestérase il n'est donc plus nécessaire d'avoir recours à un agent anticholinergique tel que l'atropine.

Les études réalisées sur ce produit ont toutes été très favorables à l'utilisation de cette molécule. En effet, les études animales n'ont pas permis de démasquer d'effet indésirable du Sugammadex mais on a montré une très grande efficacité du produit. Les études réalisées jusqu'ici chez l'homme confirmaient ces constatations sans pour autant retrouver des effets indésirables du médicament aux doses administrées de 2 à 8 mg/kg [84, 85]. Depuis le début de l'année 2009, ce produit est disponible pour les praticiens et son introduction à grande échelle permettra de confirmer ou non sa tolérance chez l'homme.

Malgré tous ces avantages certains, l'arrivée sur le marché de cette molécule ne signera pas l'arrêt de mort des curares issus de la famille des benzyloquinolines car le rocuronium présente des contre-indications limitant son utilisation aux patients exempts de pathologie hépatique et rénal.

De plus, à ce jour, les curares tel que l'atracurium et le cisatracurium sont les molécules les plus prescrites et comme l'analyse de la littérature nous l'a montré, la modification des habitudes est parfois longue. Un autre argument, médico-économique est encore favorable à l'utilisation en pratique courante des benzyloquinolines et de la prostigmine, par conséquent, le rocuronium et le sugammadex seront plutôt réservés à des cas particuliers où une intubation difficile est suspectée permettant ainsi un retour en arrière rapide avec réveil anesthésique si nécessaire.

# CONCLUSION

Les recommandations éditées en 2000 par la SFAR quant aux bonnes pratiques d'utilisation des curares sont encore à ce jour le gold standard. La mise en place systématique d'un monitoring neuromusculaire lors de l'utilisation d'un agent bloquant est recommandé, le type de monitoring et en particulier la méthode d'évaluation visuelle est quant à elle plus libre. En effet, tous les appareils ne permettent pas de déterminer avec précision le rapport T4/T1 or, ce dernier est indispensable pour conclure avec certitude à une décurarisation complète. En pratique bon nombre de médecins anesthésistes utilisent l'évaluation visuelle du train de quatre et le DBS pour déterminer le niveau de curarisation. Ces 2 techniques sont validées par les sociétés savantes, mais la meilleure connaissance de la pharmacocinétique des curares et surtout les complications importantes résultant de l'absence de décurarisation complète font que ces 2 techniques d'évaluation ne sont pas assez précises. Effectivement, comme nous l'avons vu, l'analyse du train de 4 permet de détecter un certain niveau de décurarisation, et permet, soit la réinjection de l'agent bloquant en cours d'intervention, soit permet une antagonisation lorsque 2 réponses sont présentes. L'analyse du DBS reste pour des praticiens un gage de décurarisation. Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont montré que la présence d'un DBS soutenu n'était pas suffisant car à ces niveaux de décurarisation, il persiste un risque pour le patient. Le taux retenu actuellement est un  $T4/T1 > 90\%$ , par conséquent un nombre important de patient doit bénéficier d'une antagonisation même si le niveau de décurarisation paraît suffisant. Aucune recommandation n'existe quant aux posologies à utiliser dans ce cadre-là, ce défaut oblige les médecins à antagoniser avec les posologies habituelles de Prostigmine (0,04 mg/kg), dose probablement nettement supérieure au besoin réel. Une étude réalisée au CHU de Nancy avait déjà montré l'intérêt de diminuer les posologies de prostigmine lorsque l'on souhaitait antagoniser avec un DBS soutenu ( $T4/T1 = 60\%$ ). Notre étude quant à elle, utilise un niveau de curarisation plus profond, puisque l'antagonisation est réalisée lorsque le train de 4 est soutenue ( $T4/T1 = 40\%$ ). Nous avons pu déterminer la dose de Prostigmine à injecter pour antagoniser ce niveau de curarisation en 5 minutes. Cette dose est de 24  $\mu\text{g/kg}$  et elle est nettement inférieure à celle recommandée actuellement. A cette posologie les effets muscariniques du médicament sont bien moindre, cependant nous n'avons pas étudié ici la possibilité de se passer ou de baisser la posologie d'atropine a injecté lors de l'antagonisation. De nouvelles molécules sont en train d'apparaître dans la famille des antagonisateurs des curares, et en particulier le sugammadex, malgré tous ces avantages la prostigmine ne sera pas a ranger au placard, il est donc important d'affiner les protocoles d'antagonisation des agents bloqueurs.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. TYRELL.M : **THE CURARE EXHIBITION**. Marking the 25th Anniversary of the introduction of the drug into Clinical Anaesthesia. Département of Anaesthetics, The Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-tyne.
2. A.T.BIRMINGHAM : **WATERTON AND WOURALIA**. British Journal of Pharmacology (1999)126,1685-1689.
3. RAGHAVENDRA.T : **NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS : DISCOVERY AND DEVELOPMENT**. Journal of the Royal Society of Medicine Volume 95 July 2002.
4. GRIFFITH.HR, JONHSON GE : **THE USE OF CURARE IN GENERAL ANAESTHESIE**. Anesthesiology 1942 (13) : 418.
5. BEAUSSIER.M : **CURARES**. Livre de l'interne en anesthésiologie. Edition [Flammarion. Paris ; 1998 : 90-97.
6. WHITTAKER.VP : **THE ORGANISATION OF THE CHOLINERGIC SYNAPSE**. Keio Journal of Medicine 1988, 37 (3) : 234-254.
7. GOODMAN.BE : **CHANNELS ACTIVE IN THE EXCITABILITY OF NERVES AND SKELETAL MUSCLES ACROSS THE NEUROMUSCULAR JUNCTION : BASIC FUNCTION ON A PATHOPHYSIOLOGY**. Advances in Physiology Education. 32 : 127-135, 2008.
8. MEISTELMAN.C, DONATIF : **PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE**. Dallens 2004, 1 (6).
9. BOWMAN.WC : **NEUROMUSCULAR BLOCK**. British Journal of Pharmacology (2006), S277-S286.
10. SAVARESE.JJ, MILLER.RD, LIEN.CA, CADWELL.JE : **PHARMACOLOGIE DES MYORELAXANTS ET DE LEURS ANTAGONISTES**. Anesthésie Miller RD. Vol 1 ; 1996 : 417-497.
11. MEISTELMAN.C, PLAUD.B : **ROCURONIUM (ORG 9426) NEUROMUSCULAR BLOCKADE AT THE ADDUCTOR MUSCLES OF THE LARYNX AND ADDUCTOR POLLICIS IN HUMANS**. Canadian Journal of anaesthesia. 1992 (39) 7 ; 665-9.

12. ALI.HH, WILSON.RS, SAVARESE.JJ, KITZ.RJ : **THE EFFECT OF TUBOCURARINE ON DIRECTLY ELICITED TRAIN-OF-FOUR MUSCLE RESPONSE AND RESPIRATORY MEASUREMENT IN HUMANS.** British journal of Anaesthesia. 1975 May ; 47 (5) : 570-4.
13. PAVLING.EG, HOLLE.RH, SCHOENE.RB : **RECOVERY OF AIRWAY PROTECTION COMPARED WITH VENTILATION IN HUMANS AFTER PARALYSIS WITH CURARE.** Anesthesiology 1989 Mars ; 70 (3) : 381-5.
14. HEMMERLING.TM : **LE MONITORAGE NEUROMUSCULAIRE PARTIE 2 : REVUE ET MISE À JOUR.** Anesthésiologie Conférences scientifiques 2004 avril ; 3 (4).
15. HEMMERLING.TM : **BRIEF REVIEW : NEUROMUSCULAR MONITORING : AN UPDATE FOR THE CLINICIAN.** Canadian Journal of Anesthesia 2007 Jan ; 54 (1) : 58-72.
16. TRAGER.G, MICHAUD.G, DESCHAMPS.S, HEMMERLING.TM : **COMPARISON OF PHONOMYOGRAPHY, KINEMYOGRAPHY AND MECHANOMYOGRAPHY FOR NEUROMUSCULAR MONITORING.** Canadian journal of Anesthesia 2006 ; 53 (2) : 130-135.
17. KIM.KS, CHUNG.CW, SHIN.WJ : **CISATRACURIUM NEUROMUSCULAR BLOCK AT THE ADDUCTOR POLLICIS AND THE LARYNGEAL ADDUCTOR MUSCLES IN HUMANS.** British Journal of Anaesthesia 1999. 83 (3) ; 483-4.
18. HEMMERLING.TM, SCHMIDT.J, HANUSA.C, WOLF.T AND SCHMITT.H : **SIMULTANEOUS DETERMINATION OF NEUROMUSCULAR BLOCK AT THE LARYNX, DIAPHRAGM, ADDUCTOR POLLICIS, ORBICULARIS AND CORRUGATOR SUPERCILII MUSCLES.** British Journal of Anaesthesia 2000 ; 85 (6) : 856-60.
19. HEMMERLING.TM, DONATI.F : **NEUROMUSCULAR BLOCKADE AT THE LARYNX, THE DIAPHRAGM AND THE CORRUGATOR SUPERCILII MUSCLE : A REVIEW.** Canadian Journal of Anaesthesia 2003 ; 50 (8) : 779-794.

20. CHAUVIN.M, LEBRAULT.C, DUVALDESTIN.P : **THE NEUROMUSCULAR BLOCKING EFFECT OF VECURONIUM ON THE HUMAN DIAPHRAGM.** *Anesthesia Analgesia* 1987 Feb ; 66 (2) : 117-22.
21. PLAUD.B, LAFFON.M, ECOFFEY.C, MEISTELMAN.C : **MONITORING ORBICULARIS OCULI PREDICTS GOOD INTUBATION CONDITIONS AFTER VECURONIUM IN CHILDREN.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 1997 Jul ; 44 (7) : 712-6.
22. MENCKE.T, ECHTERNACH.M, KLEINSCHMIDT.S, LUX.P, BARTH.V, PLINKERT.PK, FUCHS-BUDER.T : **LARYNGEAL MORBIDITY AND QUALITY OF TRACHEAL INTUBATION : A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.** *Anesthesiology* 2003 May ; 98 (5) : 1049-56.
23. PLAUD.B, DEBAENE.B, LEQUEAU.F, MEISTELMAN.C, DONATI.F : **MIVACURIUM NEUROMUSCULAR BLOCK AT THE ADDUCTOR MUSCLES OF THE LARYNX AND ADDUCTOR POLLICIS IN HUMANS.** *Anesthesiology* 1966 Jul ; 85 (1) : 77-81.
24. BAILLARD.C, GEHAN.G, REBOUL-MARTY.J, LARMIGNAT.P, SAMAMA.CM, CUPA.M : **RESIDUAL CURARIZATION IN THE RECOVERY ROOM AFTER VECURONIUM.** *British Journal of Anaesthesia* 2000 Mar ; 84 (3) : 394-5.
25. DEBAENE.B, PLAUD.B, DILLY.MP, DONATI.F : **RESIDUAL PARALYSIS IN PACU AFTER A SINGLE INTUBATING DOSE OF NONDEPOLARIZING MUSCLE RELAXANT WITH AN INTERMEDIATE DURATION OF ACTION.** *Anesthesiology* 2003 May ; 98 (5) : 1042-8.
26. WEINSTEIN.JA, MATTEO.RS, ORNSTEIN.E, SCHWARTZ.AE, GOLDSTOFF.M, THAL.G : **PHARMACODYNAMICS OF VECURONIUM AND ATRACURIUM IN THE OBESE SURGICAL PATIENT.** *Anesthesia Analgesia* 1988 Dec ; 67 (12) : 1149-53.
27. ERIKSSON.LI, SATO.M, SEVERINGHAUS.JW : **EFFECT OF VECURONIUM INDUCED PARTIAL NEUROMUSCULAR BLOCK ON HYPOXIC VENTILATORY RESPONSE.** *Anesthesiology* 1993 Apr ; 78 (4) : 693-9.

28. ERIKSSON.LI, LENNMARKEN.C, WYON.N, JOHNSON.A : **ATTENUATED VENTILATORY RESPONSE TO HYPOXEMIA AT VECURONIUM INDUCED PARTIAL NEUROMUSCULAR BLOCK.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992 Oct ; 36 (7) : 710-5.
29. ERIKSSON.LI, SUNDMAN.E, OLSSON.R, NILSSON.L, WITT.H, EKBERG.O, KUYLENSTIERNA.R : **FUNCTIONAL ASSESSMENT OF THE PHARYNX AT REST AND DURING SWALLOWING IN PARTIAL PARALYZED HUMANS : SIMULTANEOUS VIDEOMANOMETRY AND MECHANOMYOGRAPHY OF AWAKE HUMAN VOLUNTEERS.** *Anesthesiology* 1997 Nov ; 87 (5) : 1035-43.
30. SUNDMAN.E, WITT.H, OLSSON.R, EKBERG.O, KUYLENSTIERNA.R, ERIKSSON.LI : **THE INCIDENCE AND MECHANISMS OF PHARYNGEAL AND UPPER ESOPHAGEAL DYSFUNCTION IN PARTIALLY PARALYZED HUMANS : PHARYNGEAL VIDEORADIOGRAPHY AND SIMULTANEOUS MANOMETRY AFTER ATRACURIUM.** *Anesthesiology* 2000 Apr ; 92 (4) : 977-84.
31. BERG.H, ROED.J, VIBY-MOGENSEN.J, MORTENSEN.CR, ENGBAEK.J, SKOVGAARD.LT, KRINTEL.JJ : **RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCK IS A RISK FACTOR OF POSTOPERATIVE PULMONARY COMPLICATIONS. A PROSPECTIVE, RANDOMISED, AND BLINDED STUDY OF POSTOPERATIVE PULMONARY COMPLICATIONS AFTER ATRACURIUM, VECURONIUM AND PANCURONIUM.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1997 Oct ; 41 (9) : 1095-1103.
32. KOPMAN.AF, YEE.PS, NEUMAN.GG : **RELATIONSHIP OF THE TRAIN-OF-FOUR FADE RATIO TO CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS OF RESIDUAL PARALYSIS IN AWAKE VOLUNTEERS.** *Anesthesiology* 1997 Apr ; 86 (4) : 765-71.

33. BOURGAIN.JL, DEBAENE.B, MEISTELMAN.C, DONATI.F : **RESPIRATORY MECHANICS IN ANAESTHETISED PATIENTS AFTER NEOSTIGMINE-ATROPINE. A COMPARISON BETWEEN PATIENTS WITH AND WITHOUT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.** Acta anaesthesiologica Scandinavica 1993 May ; 37 (4) : 365-9.
34. KOPMAN.AF, ZANK.LM, NG.J, NEUMAN.GG : **ANTAGONISM OF CISATRACURIUM AND ROCURONIUM BLOCK AT A TACTILE TRAIN-OF-FOUR OF 2: SHOULD QUANTITATIVE ASSESSMENT OF NEUROMUSCULAR FUNCTION BE MANDATORY ?** Anesthesia Analgesia 2004 Jan ; 98 (1) : 102-6.
35. KIRKEGAARD-NIELSEN.H, HELBO-HANSEN.HS, LINDHOLM.P, SEVERINSEN.IK, PEDERSEN.HS, JENSEN.EW : **OPTIMUM TIME FOR NEOSTIGMINE REVERSAL OF ATRACURIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCKADE.** Canadian Journal of Anaesthesia 1996 Sep ; 43 (9) : 932-8.
36. EIKERMANN.M, ZAREMBA.S, MALHOTRA.A, JORDAN.AS, ROSOW.C, CHAMBERLIN.NL : **NEOSTIGMINE BUT NOT SUGAMMADEX IMPAIRS UPPER AIRWAY DILATATOR MUSCLE ACTIVITY AND BREATHING.** British Journal of Anaesthesia 2008 Sep ; 101 (3) ; 344-9.
37. BEAUSSIER.M, BOUGADA.A : **CURARISATION RESIDUELLE.** Conférence d'actualisation de la SFAR 2003.
38. BAILLARD.C, CLEC'H.C, CATINEAU.J, SALHI.F, GEHAN.G, CUPA.M, SAMAMA.CM : **POSTOPERATIVE RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCK : A SURVEY OF MANAGEMENT.** British Journal of Anaesthesia 2005 Nov ; 95 (5) : 622-6.
39. CAPRON.F, ALLA.F, HOTTIER.C, MEISTELMAN.C, FUCHS-BUDER.T : **CAN ACCELEROMYOGRAPHY DETECT LOW LEVELS OF RESIDUAL PARALYSIS ? A PROBABILITY APPROACH TO DETECT A MECHANOMYOGRAPHIC TRAIN-OF-FOUR RATIO OF 0,9.** Anesthesiology 2004 May ; 100 (5) : 1119-24.

40. TRAMER.MR, FUCHS-BUDER.T : **OMITTING ANTAGONISM OF NEUROMUSCULAR BLOCK : EFFET ON POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING AND RISK OF RESIDUAL PARALYSIS. A SYSTEMATIC REVIEW.** British Journal of anaesthesia 1999 Mar ; 82 (3) : 379-86.
41. HOVORKA.J, KORTTILA.K, NELCKYLÄ.K, SOIKKELI.A, SARVELA.J, PAATERO.H, HALONEN.P, YLI-HANKALA.A : **REVERSAL OF NEUROMUSCULAR BLOCKADE WITH NEOSTIGMINE HAS NO EFFECT ON THE INCIDENCE OR SEVERITY OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING.** Anesthesia analgesia 1997 Dec ; 85 (6) : 1359-61.
42. FUCHS-BUDER.T, MENCKE.T : **USE OF REVERSAL AGENTS IN DAY CARE PROCEDURES (WITH SPECIAL REFERENCE TO POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING.** European Journal of Anaesthesiologia 2001 ; 23 : 53-9.
43. BOECKE.AJ, DE LANGE.JJ, VAN DRUENEN.B, LANGEMEIJER.JJ : **EFFECT OF ANTAGONIZING RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCK BY NEOSTIGMINE AND ATROPINE ON POSTOPERATIVE VOMITING.** British Journal of Anaesthesia 1994 Jun ; 72 (6) : 654-6.
44. CHENG.CR, SESSLER.DI, APFEL.CC : **DOES NEOSTIGMINE ADMINISTRATION PRODUCE A CLINICALLY IMPORTANT INCREASE IN POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING.** Anesthesia Analgesia 2005 Nov ; 101 (5) : 1349-55.
45. FIEKERS.JF : **CONCENTRATION-DEPENDENT EFFECTS OF NEOSTIGMINE ON THE ENDPLATE ACETYLCHOLINE RECEPTOR CHANNEL COMPLEX.** Journal Neuroscience 1985 ; 5 (2) : 502-14.
46. MCCOURT.KC, MIRAKHUR.RK, KERR.CM : **DOSAGE OF NEOSTIGMINE FOR REVERSAL OF ROCURONIUM BLOCK FROM TWO LEVELS OF SPONTANEOUS RECOVERY.** Anaesthesia 1999 Jul ; 54 (7) : 651-5.
47. SMITH.CE, DONATI.F, BEVAN.DR : **DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR EDROPHONIUM AND NEOSTIGMINE AS ANTAGONISTS OF ATRACURIUM AND VECURONIUM NEUROMUSCULAR BLOCKADE.** Anesthesiology 1989 Jul ; 71 (1) : 37-43.

48. BAURAIN.MJ, DERNOVOI.BS, D'HOLLANDER.AA, HENNART.DA, CANTRAINE.FR : **CONDITION TO OPTIMISE THE REVERSAL ACTION OF NEOSTIGMINE UPON A VECURONIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1996 May ; 40 (5) : 574-8.
49. MCCARTHY.GJ, COOPER.R, STANLEY.JC, MIRAKHUR.RK : **DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR NEOSTIGMINE ANTAGONISM OF VECURONIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK IN ADULT AND ELDERLY.** British Journal of Anaesthesia 1992 Sep ; 69 (3) : 281-3.
50. JONES.JE, PARKER.CJ, HUNTER.JM : **ANTAGONISM OF BLOCKADE PRODUCED BY ATRACURIUM OR VECURONIUM WITH LOW DOSES OF NEOSTIGMINE.** British Journal of Anaesthesia 1988 Nov : 61 (5) : 560-4.
51. HARPER.NJ, WALLACE.M, HALL.IA : **OPTIMUM DOSE OF NEOSTIGMINE AT TWO LEVELS OF ATRACURIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK.** British Journal of Anaesthesia 1994 Jan ; 72 (1) : 82-5.
52. KITTS.JB, FISHER.DM, CANFELL.PC, SPELLMAN.MJ, CALDWELL.JE, HEIER.T, FAHEY.HR, MILLER.RD : **PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ATRACURIUM IN THE ELDERLY.** Anesthesiology 1990 Feb ; 72 (2) : 272-5.
53. HEIER.T, CALDWELL.JE, SESSLER.DI, MILLER.RD : **MILD INTRAOPERATIVE HYPOTHERMIA INCREASES DURATION OF ACTION AND SPONTANEOUS RECOVERY OF VECURONIUM BLOCKADE DURING NITROUS OXIDE ISOFLURANE ANESTHESIA IN HUMANS.** Anesthesiology 1991 May ; 74 (5) : 815-9.
54. HEIER.T, CALDWELL.JE, SESSLER.DI, KITTS.JB, MILLER.RD : **THE RELATIONSHIP BETWEEN ADDUCTOR POLLICIS TWITCH TENSION AND CORE, SKIN AND MUSCLE TEMPERATURE DURING NITROUS OXIDE ISOFLURANE ANESTHESIA IN HUMANS.** Anesthesiology 1989 Sep ; 71 (3) : 381-4.

55. LESLIE.K, SESSLER.DI, BJORKSTEN.AR, MOAYERI.A : **MILD HYPOTHERMIA ALTERS PROPOFOL PHARMACOKINETICS AND INCREASE THE DURATION OF ACTION OF ATRACURIUM.** *Anesthesia Analgesia* 1995 May ; 80 (5) : 1007-14.
56. VANLINTHOUT.LE, BOOIJ.LH, VAN EGMOND.J, ROBERTSON.EN : **EFFECT OF ISOFLURANE AND SEVOFLURANE ON THE MAGNITUDE AND TIME COURSE OF NEUROMUSCULAR BLOCK PRODUCED BY VECURONIUM, PANCURONIUM AND ATRACURIUM.** *British Journal of Anaesthesia* 1996 Mar ; 76 (3) : 389-95.
57. BEAUSSIER.M, BOUGHABA.A, SCHIFFER.E, DEBAENE.B, LIENHART.A, D'HOLLANDER.A : **ACUTE DESFLURANE OR SEVOFLURANE EXPOSURE ON A PREVIOUSLY STABILIZED ATRACURIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK.** *European Journal of Anaesthesiology* 2006 Sep ; 23 (9) : 755-9.
58. REID.JE, BRESLIN.DS, MIRAKHUR.RK, HAYES.AH : **NEOSTIGMINE ANTAGONISM OF ROCURONIUM BLOCK DURING ANESTHESIA WITH SEVOFLURANE, ISOFLURANE OR PROPOFOL.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 2001 Apr ; 48 (4) : 351-5.
59. SHORTEN.GD, MERK.H, SIEBER.T : **PERIOPERATIVE TRAIN-OF-FOUR MONITORING AND RESIDUAL CURARIZATION.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995 Aug ; 42 (8) : 711-5.
60. MORTENSEN.CR, BERG.H, EL-MAHDY.A, VIBY-MOGENSEN.J : **PERIOPERATIVE MONITORING OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION USING ACCELEROMYOGRAPHY PREVENTS RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCK FOLLOWING PANCURONIUM.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995 Aug ; 39 (6) : 797-801.
61. PEDERSEN.T, VIBY-MOGENSEN.J, BANG.U, OLSEN.NV, JENSEN.E, ENGBOEK.J : **DOES PERIOPERATIVE TACTILE EVALUATION OF THE TRAIN-OF-FOUR RESPONSE INFLUENCE THE FREQUENCY OF POSTOPERATIVE RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCKADE ?** *Anesthesiology* 1990 Nov ; 73 (5) : 835-9.

62. FRUERGAAARD.K, VIBY-MOGENSEN.J, BERGH.H, EL-MAHDY.AM : **TACTILE EVALUATION OF THE RESPONSE TO DOUBLE BURST STIMULATION DECREASES, BUT DOES NOT ELIMINATE, THE PROBLEM OF POSTOPERATIVE RESIDUAL PARALYSIS.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998 Nov ; 42 (10) : 1168-74.
63. ANSERMINO.JM, SANDERSON.PM, BEVAN.JC, BEVAN.DR : **ACCELEROMYOGRAPHY IMPROVES DETECTION OF RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCKADE IN CHILDREN.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 1996 Jun ; 43 (6) : 589-94.
64. WERNER.MU, KIRKEGAARD NIELSEN.H, MAY.O, DJERNES.M : **ASSESSMENT OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION BY THE EVOKED ACCELERATION RESPONSE. AN EVALUATION OF THE ACCURACY OF THE ACCELERATION TRANSDUCER IN COMPARISON WITH A FORCE DISPLACEMENT TRANSDUCER.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1988 Jul ; 32 (5) 395-400.
65. BRULL.SJ, SILVERMAN.DG : **VISUAL EVALUATION OF TRAIN-OF-FOUR AND DOUBLE BURST-INDUCED FADE AT SUBMAXIMAL STIMULATING CURRENTS.** *Anesthesia Analgesia* 1991 Nov ; 73 (5) : 627-32.
66. ENGBAEK.J, OSTERGAARD.D, VIBY-MOGENSEN.J : **DOUBLE BURST STIMULATION (DBS) : A NEW PATTERN OF NERVE STIMULATION TO IDENTIFY RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCK.** *British Journal of Anaesthesia* 1989 Mar ; 62 (3) : 274-8.
67. VIBY-MOGENSEN.J, JENSEN.E, WERNER.M, NIELSEN.HK : **MEASUREMENT OF ACCELERATION : A NEW METHOD OF MONITORING NEUROMUSCULAR FUNCTION.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1988 Jan ; 32 (1) : 45-8.
68. UEDA.N, MASUDA.Y, TSUDA.H, HIRAKI.T, HARADA.H, TOBATA.H : **A NEW NEUROMUSCULAR TRANSMISSION MONITOR (TOF GUARD) : THE RATIONALE BEHIND THE METHOD AND ITS CLINICAL USEFULNESS.** *Masui* 1994 Jan ; 43 (1) 134-9.

69. GÄTKE.MR, VIBY-MOGENSEN.J, ROSENSTOCK.C, JENSEN.FS, SKOVGAARD.LT : **POSTOPERATIVE MUSCLE PARALYSIS AFTER ROCURONIUM : LESS RESIDUAL BLOCK WHEN ACCELEROMYOGRAPHY IS USED.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2002 Feb ; 46 (2) : 207-13.
  
70. EIKERMANN.M, GROEBEN.H, HÜSING.J, PETERS.J : **ACCELEROMYOGRAPHY OF ADDUCTOR POLLICIS MUSCLE PREDICTS RECOVERY OF RESPIRATORY FUNCTION FROM NEUROMUSCULAR BLOCKADE.** Anesthesiology 2003 Jun ; 98 (6) : 1333-7.
  
71. DRENCK.NE, UEDA.N, OLSEN.NV, ENGBAEK.J, JENSEN.E, SKOVGAARD.LT, VIBY-MOGENSEN.J : **MANUAL EVALUATION OF RESIDUAL CURARIZATION USING DOUBLE BURST STIMULATION : A COMPARISON WITH TRAIN-OF-FOUR.** Anesthesiology 1989 Apr ; 70 (4) : 578-81.
  
72. SAMET.A, CAPRON.F, ALLA.F, MEISTELMAN.C, FUCHS-BUDER.T : **SINGLE ACCELEROMYOGRAPHY TRAIN-OF-FOUR, 100-HERTZ TETANUS OR DOUBLE-BURST STIMULATION : WHICH TEST PERFORMS BETTER RESIDUAL PARALYSIS ?** Anesthesiology 2005 Jan ; 102 (1) : 51-6.
  
73. DONATI.F, MEISTELMAN.C, PLAUB.B : **VECURIUM NEUROMUSCULAR BLOCKADE AT THE DIAPHRAGM, THE ORBICULARIS OCULI, AND ADDUCTOR POLLICIS MUSCLES.** Anesthesiology 1990 Nov ; 73 (5) : 870-5.
  
74. DEBAENE.B, MEISTELMAN.C, BEAUSSIER.M, LIENHART.A : **VISUAL ESTIMATION OF TRAIN-OF-FOUR RESPONSES AT THE ORBICULARIS OCULI AND POSTTETANIC COUNT TO THE ADDUCTOR POLLICIS DURING INTENSE NEUROMUSCULAR BLOCK.** Anesthesia Analgesia 1994 Apr ; 78 (4) : 697-700.

75. BAURAIN.MJ, HENNART.DA, GODSCHALX.A, HUYBRECHTS.I, NASRALLAH.G, D'HOLLANDER.AA, CANTRAINE.F : **VISUAL EVALUATION OF RESIDUAL CURARIZATION IN ANESTHETIZED PATIENTS USING ONE HUNDRED-HERTZ TETANIC STIMULATION AT THE ADDUCTOR POLLICIS MUSCLE.** *Anesthesia Analgesia* 1988 Jul ; 87 (1) : 185-9.
76. DONATI.F, MEISTELMAN.C, PLAUD.B : **VECURONIUM NEUROMUSCULAR BLOCKADE AT THE ADDUCTOR MUSCLES OF THE LARYNX AND ADDUCTOR POLLICIS.** *Anesthesiology* 1991 May ; 74 (5) : 833-7.
77. LARSEN.PB, GÄTKE.MR, FREDENSBORG.BB, BERG.H, ENGBAEK.J, VIBY-MOGENSEN.J : **ACCELEROMYOGRAPHY OF THE ORBICULARIS OCULI MUSCLE : COMPARING THE ORBICULARIS OCULI AND ADDUCTOR POLLICIS MUSCLES.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002 Oct ; 46 (9) : 1131-6.
78. DEBAENE.B, BEAUSSIER.M, MEISTELMAN.C, DONATI.F, LIENHART.A : **MONITORING THE ONSET OF NEUROMUSCULAR BLOCK AT THE ORBICULARIS OCULI CAN PREDICT GOOD INTUBATING CONDITIONS DURING ATRACURIUM-INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK.** *Anesthesia Analgesia* 1995 ; 80 :360-3.
79. PLAUD.B, DEBAENE.B, DONATI.F : **THE CORRUGATOR SUPERCILII, NOT THE ORBICULARIS OCULI, REFLECTS ROCURONIUM NEUROMUSCULAR BLOCKADE AT THE LARYNGEAL ADDUCTOR MUSCLES.** *Anesthesiology* 2001 Jul ; 95 (1) : 96-101.
80. PLAUD.B, LAFFON.M, ECOFFEY. C, MEISTELEMAN.C : **MONITORING ORBICULARIS OCULI PREDICTS GOOD INTUBATION CONDITIONS AFTER VECURONIUM IN CHILDREN.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 1997 ; 44 (7) : 712-716.
81. FUCHS-BUDER.T, TASSONYLE : **MAGNESIUM SULPHATE ENHANCES RESIDUAL BLOCK IDUCED BY VECURONIUM.** *British Journal of Anesthesia* 1996 Apr ; 76 (4) : 565-6.

82. AGOSTON.S, MAESTRONE.E, VAN HEZIK.EJ, KET.JM, HOUWERTJES.MC, UGES.DR : **EFFECTIVE TREATMENT OF VERAPAMIL INTOXICATION WITH 4-AMINOPYRIDINE IN THE CAT.** Journal Clinique Investigation 1984 May ; 73 (5) : 1291-6.
83. UGES.DR, SOHN.YJ, GREIJ DANUS.B, SCAF.AH, AGOSTON.S : **4-AMINOPYRIDINE KINETICS.** Clinical Journal of Therapeutics 1982 May ; 31 (5) : 587-93.
84. NAGUIB.M : **SUGAMMADEX : ANOTHER MILESTONE IN CLINICAL NEUROMUSCULAR PHARMACOLOGY.** Médical intelligence 2007 Mar ; 104 (3) : 575-81.
85. SACAN.O, WHITE.PF, TUFANO GULLARI.B, KLEIN.K : **SUGAMMADEX REVERSAL OF ROCURONIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCKADE : A COMPARISON WITH NEOSTIGMINE-GLYCOPYROLATE AND EDROPHENIUM-ATROPINE.** Anesthesia Analgesia 2007 Mar ; 104 (3) : 569-74.

VU

NANCY, le 8 septembre 2009

Le Président de Thèse

Professeur Cl. MEISTELMAN

NANCY, le 21 septembre 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 25 septembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

## **RESUME DE LA THESE :**

Le but de cette étude prospective randomisée est de déterminer la dose optimale de prostigmine à injecter afin d'antagoniser un faible niveau de curarisation ( $T_4/T_1 = 40\%$ ) en 5 et 10 minutes. Nous avons inclus 60 patients consécutifs ASA I-III randomisés en 3 groupes recevant des doses croissantes de prostigmine (0,01, 0,02 et 0,03  $\mu\text{g/kg}$ ) et un groupe témoin sans antagonisation. Le protocole anesthésique utilisait du propofol, un morphinique (choix libre) et un curare (atracurium). Un monitoring neuromusculaire était mis en place (TOF Watch SX) et étalonné selon le mode 2 de l'appareil. Dès l'obtention d'un rapport  $T_4/T_1$  de 40%, la prostigmine était injectée et les données récupérées toutes les minutes jusqu'à décurarisation complète. Une transformation logarythmique permettait de déterminer la dose de prostigmine pour obtenir une décurarisation ( $T_4/T_1 > 90\%$ ) en 5 et 10 minutes. Les doses étant respectivement de 24 et de 8  $\mu\text{g/kg}$ , correspondant à une dose bien inférieure à celle recommandée dans la littérature. Ces résultats suggèrent que les posologies de prostigmine utilisées pour antagoniser les blocs neuromusculaires de faible profondeur peuvent être significativement réduite sans altération de l'effet clinique.

## **TITRE EN ANGLAIS :**

DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP FOR NEOSTIGMINE TO ANTAGONIZE LOW LEVELS OF ATRACURIUM-INDUCED RESIDUAL PARALYSIS

**THESE :** MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2009

**MOTS CLEFS :** Curarisation résiduelle, Antagonisation, Atracurium, Néostigmine.

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :**

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la forêt de Haye

54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex