



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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

2010

N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

En anesthésie réanimation

Par

L'HOIS GREGORY

Le 25 octobre 2010

EFFETS MYORELAXANTS DU SUGAMMADEX : COMPARAISON ENTRE ACCELEROMYOGRAPHIE ET MECANOMYOGRAPHIE

Examineurs de la thèse :

M. C. MEISTELMAN	Professeur	Président
M. A. GERARD	Professeur	Juge
M. S. MALIKOV	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

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY Patrick BOISSEL - 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 - 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 - Michel SCHWEITZER - 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^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAÈRE – Professeur Damien LOEUILLE

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

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

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

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

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

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

1^{ère} 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

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)
Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

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

Docteur Lina BOLOTINE

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

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS -

Madame Natalia DE ISLA – Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE – Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN – Docteur Jean-Louis ADAM – Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (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)
Vanderbilt 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)

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 KASHIWARA (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)

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE.

Monsieur Le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale.

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

Avant que tout ne commence, vous avez su prendre le temps de me rencontrer et de m'écouter.

Je vous remercie de m'avoir donné envie de m'orienter vers cette carrière passionnante.

Depuis, j'ai toujours apprécié vos qualités humaines envers vos étudiants et votre grande disponibilité.

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

À NOTRE JUGE

Monsieur Le Professeur Alain GERARD

Professeur de Réanimation Médicale.

Je vous remercie d'accepter de juger notre travail.

Vous avez su me transmettre les bases et le goût de la clinique dès mes plus jeunes années.

Votre service m'a donné le goût de la réanimation.

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

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

À NOTRE JUGE

Monsieur Le Professeur Sergueï MALIKOV

Professeur de Chirurgie Vasculaire.

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 mon sincère respect et de toute ma reconnaissance.

À NOTRE JUGE

Monsieur Le Docteur Thomas FUCHS-BUDER

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation Chirurgicale

C'est à vous que je dois ce passionnant travail de thèse.

Tout au long de notre collaboration, j'ai pu bénéficier de votre rigueur, votre dynamisme et votre indéfectible présence.

Au cours des moments difficiles ou de doute pendant ce travail, vous avez su m'épauler et vous en suis reconnaissant.

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

À MA FAMILLE

À Alexandra, merci d'être toujours présente, de m'avoir soutenu dans toutes les épreuves de ces études. Merci pour ton aide précieuse pour ce travail. Merci d'avoir construit avec moi ce dont nous sommes fiers aujourd'hui. Merci pour ton amour.

À nos fils, les fruits de notre amour : à Argan, à ce brin d'énergie qui enchante nos journées, à ton regard toujours rempli d'admiration, à ton enthousiasme permanent
à Léandre, à ce petit bout de chou qui suivrait son grand frère
au bout du monde, à tes grimaces et tes sourires, à ton âme d'explorateur.

À mes parents, Evelyne et Patrick, merci de m'avoir fait devenir la personne que je suis aujourd'hui, merci de m'avoir toujours donné les moyens de réaliser ce dont je rêvais. Merci pour votre soutien et vos éternels encouragements. Merci pour votre confiance et votre amour inconditionnel.

À ma sœur, Stéphanie, merci d'avoir toujours été là pour moi depuis toutes ses années. Merci pour ton soutien, nos conversations, nos jeux d'enfants et tous ces merveilleux souvenirs.

À mes grands-parents, à Marcel, tu es parti le premier, beaucoup trop tôt, que de souvenirs inoubliables restent gravés au fond de moi, merci pour tout le temps que nous avons passé ensemble,
à Maxime et Victoire, vous nous avez quitté l'an dernier, merci pour l'amour que vous nous avez témoigné tout au long de ces années. Merci pour la fierté que vous aviez quand vous parliez de nous,

à Andrée, heureusement tu es toujours avec nous, merci pour tous ces fabuleux souvenirs d'enfance en vacances dans ce paradis qui était le mien, merci de m'avoir montré l'exemple de l'amour infini qui persiste après 60 ans de vie commune, merci pour toutes ces attentions dont j'espère encore profiter longtemps.

À mes beaux parents, Dominique et Gérard, merci de m'avoir accueilli dans votre famille, merci d'être présent aujourd'hui et de toujours faire en sorte que tout se passe au mieux.

À mes beaux-frères, à Simon, à nos échanges et à ta nouvelle vie,
à Benoit, merci d'avoir rendu heureuse ma sœur, à votre fille et à notre très bonne entente.

À mes grands-parents d'adoption, à Daniel et Robert, je n'aurai jamais eu le plaisir de vous connaître

à Simonne et Christiane, merci pour votre accueil, j'espère continuer longtemps à vous voir profiter de vos arrières petits fils.

À tout le reste de la famille.

À MES AMIS.

À mon meilleur ami, Vincent, à nos belles années passées sur le même palier, à nos interminables conversations et à notre belle amitié que j'espère éternelle.

À Coralie, à notre complicité et tous les bons moments passés ensemble, même si les occasions de se voir se font plus rares, je suis toujours là pour toi.

À Myriam, à notre amitié, à nos soirées de préparation à l'ENC, à nos moments de déprime et nos déjeuners au RU Médreville, au ballon d'Alsace et à nos très belles vacances en 2003. À ton internat au bout du monde et à nos retrouvailles.

À Caroline, merci de m'avoir supporté pendant ces mêmes soirées bi-hebdomadaires, je n'ai pas toujours été des plus agréables mais à nous trois nous y sommes arrivés. À l'homme de ta vie que tu as beaucoup de chance d'avoir. Prenez soin de vous.

À Marie-Cécile et Sébastien, à notre amitié, à votre hospitalité et votre disponibilité, à nos soirées et à tes desserts glacés.

À mes collègues de promo, co-internes d'anesthésie réanimation, de spécialités médicales, de chirurgie et autres.

À mes vieux copains, lycée, collège...

À MES COLLÈGUES.

À tous les médecins, infirmières, aides-soignantes et ASH, rencontrés pendant ces années. Vous avez enrichi ma mémoire d'anecdotes, de savoir et de souvenirs. Merci, à la réa , le bloc et les urgences de Mont Saint Martin, au bloc de Sainte Blandine à Metz, au bloc du CAV, à la réa Neurochir, les blocs de central (Neurochir, Maxillo, COT et CGU), au bloc de chir de la main, à la réanimation médicale de Brabois (ex TD 6!!), à la réanimation Picard et aux soins continus de chir C, à la salle de naissance et le bloc de la maternité de Nancy, au Service de Chirurgie Digestive et vasculaire de Brabois, à l'hôpital d'enfant, au bloc de Saint André à Metz.

Encore merci à ceux qui m'ont donné envie de me lancer dans cette spécialité, pour l'anesthésie, merci au Pr Meistelman et à Catherine Peigner (je regrette de n'avoir pu travailler avec toi qu'en tant qu'externe), pour la réanimation, merci à Peter Maurer, à Olivier Kuntzberger, à Jérôme Larcher, au Pr Gérard et toute l'équipe de TD6 que j'ai connu en 2003.

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

INTRODUCTION	20
LES CURARES : DE LEUR DÉCOUVERTE ... A LEUR MONITORAGE	22
<i>HISTORIQUE D'UNE FABULEUSE FAMILLE DE MÉDICAMENTS</i>	23
UNE ORIGINE INATTENDUE	23
POUR LE DÉTOURNEMENT D'UN POISON EN MÉDICAMENT	24
<i>LES CURARES MODERNES</i>	27
LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES	27
CLASSIFICATION DES CURARES ACTUELS	33
<i>PHYSIOLOGIE DE LA PLAQUE MOTRICE</i>	35
RAPPELS ANATOMIQUES	35
COMMENT TRANSFORMER UN SIGNAL ÉLECTRIQUE NERVEUX EN RÉPONSE MUSCULAIRE ?	36
<i>MÉCANISME D'ACTION DES CURARES</i>	40
CURARES DÉPOLARISANTS	40
CURARES NON DÉPOLARISANTS	41
ACTION SUR LES DIFFÉRENTS MUSCLES	42
<i>LE MONITORAGE DE LA CURARISATION</i>	46
INTÉRÊT DU MONITORAGE	46
PRINCIPE DU MONITORAGE	48
LES DIFFÉRENTS TYPES DE MONITORAGE	49
ANALYSE DE LA RÉPONSE MUSCULAIRE	56
UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE	62
DE LA CURARISATION RÉSIDUELLE A L'ANTAGONISATION DES CURARES	67
<i>CURARISATION MODÉRÉE ET RÉSIDUELLE</i>	68
DÉFINITION	68

INCIDENCE	71
FACTEURS DE RISQUES	73
COMPLICATIONS	76
MOYENS DIAGNOSTICS	79
<u>PRÉVENTION DE LA CURARISATION RÉSIDUELLE PAR L'ANTAGONISATION DES CURARES</u>	82
LA NÉOSTIGMINE ou Prostigmine®	83
LE SUGAMMADEX ou Bridion®, UN ANTAGONISTE VRAI	86
<u>MATÉRIEL ET MÉTHODE</u>	97
<u>BUTS DE L'ÉTUDE</u>	98
<u>TYPE D'ÉTUDE</u>	100
<u>POPULATION ÉTUDIÉE</u>	101
<u>MÉTHODE</u>	102
<u>PROTOCOLE D'ANESTHÉSIE</u>	103
<u>MONITORAGE NEUROMUSCULAIRE</u>	104
<u>DONNÉES RECUEILLIES</u>	106
<u>ANALYSE STATISTIQUE</u>	110
<u>RÉSULTATS</u>	111
<u>DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES</u>	112
<u>DONNÉES ANESTHÉSIOLOGIQUES</u>	113
<u>DONNÉES CHIRURGICALES</u>	114
<u>DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET ANESTHÉSIOLOGIQUES DES SOUS-GROUPES</u>	115
<u>DONNÉES CONCERNANT L'ANTAGONISATION PAR LE SUGAMMADEX</u>	116
<u>DISCUSSION</u>	122
<u>RAPPELS DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE</u>	123

<i>ANALYSE DU PROTOCOLE ANESTHÉSIQUE</i>	124
<i>ANALYSE DU MONITORAGE</i>	126
<i>ANALYSE DES RÉSULTATS</i>	127
EST-CE QU'UN TOF RATIO À 90% EN AMG PERMET UNE ÉVALUATION PRÉCISE DE LA DÉCURARISATION PAR LE SUGAMMADEX ?	127
PRÉDICTIBILITÉ DE LA DÉCURARISATION PAR LE SUGAMMADEX	128
PERSPECTIVES	131
CONCLUSION	133
BIBLIOGRAPHIE	135
ANNEXES	144
<i>CLASSIFICATION DE L'ASA</i>	145
<i>ABRÉVIATIONS</i>	146

INTRODUCTION

Jusqu'à aujourd'hui, il est impossible de parler curares sans évoquer les problèmes de curarisation résiduelle. Cette complication est en effet plus fréquente que ne l'envisage la plupart des anesthésistes français. Même s'il serait réducteur de penser que seuls les curares sont pourvoyeurs d'effets résiduels sur les voies aériennes supérieures ; comme l'ont montré récemment l'équipe de Sundman [1] avec les morphiniques et les agents hypnotiques qu'ils soient intraveineux (propofol) ou volatils (halogénés) même à de faibles concentrations ; il faut s'obstiner à faire tout son possible pour éviter de mettre en danger son patient du fait des effets rémanents des curares.

Après avoir considéré pendant de nombreuses années qu'un T4/T1 obtenu au train de quatre supérieur à 70% était un critère formel de décurarisation, les études récentes confirment toutes qu'il est nécessaire d'obtenir un T4/T1 au train de quatre au moins égal à 90% pour pouvoir considérer son patient comme étant totalement décurarisé et ainsi éviter tout risque de complications liées à une curarisation résiduelle [2-3].

Jusqu'en 2008, en France, la seule molécule utilisée permettant d'accélérer le processus spontané de la décurarisation était la néostigmine. Or, du fait de ses contre-indications relatives, son usage ne pouvait pas être proposé systématiquement à tous les patients.

Depuis, une nouvelle molécule, le sugammadex, a vu le jour et permet d'antagoniser de façon spécifique certains curares stéroïdiens sans effets secondaires limitant ses indications et son utilisation.

Les études de mise sur le marché du sugammadex ont été réalisées avec l'accéléromyographe (AMG) comme méthode de monitoring des curares. L'AMG est validée et est considérée comme la méthode courante de monitoring des curares stéroïdiens et non stéroïdiens. Or la méthode de référence, actuellement peu utilisée du fait de sa faible disponibilité et de sa difficulté de mise en place, pour cette surveillance reste la mécanomyographie (MMG).

Nous allons donc réaliser une étude permettant de comparer la décurarisation du rocuronium par le sugammadex monitoré par l'AMG et la MMG et ainsi valider l'ensemble des données scientifiques concernant le sugammadex, avec la méthode de référence de monitoring des curares.

LES CURARES :
DE LEUR DÉCOUVERTE
...
À LEUR MONITORAGE

HISTORIQUE D'UNE FABULEUSE FAMILLE DE MÉDICAMENTS

UNE ORIGINE INATTENDUE

Découverts 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 aperçût 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 succombait. Le poison était né. Cette arme redoutable était d'une aide très précieuse pour ces peuples chasseurs et présentait de nombreux atouts sur les armes à feu. Plusieurs proies dans un même groupe pouvaient être abattues sans alerter les autres car l'arme était silencieuse. Les victimes, une fois atteintes, ne pouvaient ni s'enfuir ni se réfugier dans les arbres et tombaient au sol. Malgré la puissance de ce poison, l'animal tué restait comestible sans risque pour son consommateur [4].

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 XVI^e siècle, les voyages se multiplièrent et les secrets des indigènes dans la préparation de ces potions furent partiellement percés.

À 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 (conservés dans lesalebasses, fruit d'une espèce de bignoniacée). 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 [5].

C'est Charles Marie de la Condamine qui apporta en 1745 les premiers échantillons connus. L'identification des plantes fut beaucoup plus tardive, nécessitant des botanistes comme Schomburgk au début du XIX^e 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*.

POUR LE DÉTOURNEMENT D'UN POISON EN MÉDICAMENT

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, père de la taxidermie moderne, qui transporta avec lui jusqu'en Angleterre le poison Amérindien au début du XIX^e siècle [5]. Il publia les résultats de ses recherches sur des animaux variés dans un journal scientifique local le *St James' Chronicle* et réalisa une conférence où de nombreux spécialistes furent présents. La dose de poison à injecter pour tuer un animal était proportionnelle à son poids. De plus, il concluait que 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 de coutume, 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 curare : la bête s'écroula, et il décida alors de débiter une ventilation artificielle qui permit de sauver l'animal.

Concomitamment, un autre scientifique, Benjamin Brodie, avait fait d'intéressantes découvertes sur les curares, que lui appelait Woorara. Il avait remarqué deux choses principales : les animaux curarisés conservaient une activité cardiaque alors que lors de la réalisation d'une autopsie précoce, les poumons étaient inflatés, et la mise en route d'une ventilation assistée permettait la survie des animaux. Ces deux constatations similaires ont été décisives car l'absence d'antidote rendait jusqu'alors toute injection 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 XX^e siècle de manière sporadique.

Au milieu du XIX^e siècle, et plus précisément en 1856, où il publia les résultats de ses études sur les grenouilles, Claude Bernard, médecin physiologiste français, s'est intéressé de très près à cette substance et en particulier à son mode de fonctionnement. Il montra qu'après avoir injecté un curare dans la cuisse d'un batracien, le muscle ne répondait plus à la

stimulation de son nerf moteur, mais qu'une stimulation directe du muscle permettait d'obtenir une contraction de ce dernier. Pour lui, les curares agissaient entre le nerf et le muscle.

D'autres scientifiques et en particulier Kühne décrivaient, au même moment, l'existence d'un espace entre le muscle et le nerf, qui sera nommé plaque motrice. C'est grâce à la maîtrise de la physiologie de cette jonction neuromusculaire, qui sera détaillée plus loin, que l'on a pu, ensuite, comprendre le fonctionnement précis des curares.

Malgré des connaissances croissantes sur les curares, leur utilisation en routine était encore très restreinte du fait des difficultés d'importation des plantes d'Amérique du Sud, permettant leur extraction.

Mais une solution allait être trouvée grâce aux travaux des scientifiques Thomas Richard Fraser et Alexander Crum Brown, vers 1860, qui prouvaient qu'il existait une relation entre la structure chimique et l'activité biologique. En effet, ces deux pharmacologistes écossais avaient modifié la structure chimique d'alkaloïdes tels que l'atropine, la morphine ou la nicotine, et avaient obtenu des substances ayant une activité curarisante. Pour cela, il suffisait de remplacer leur ammonium tertiaire en un ammonium quaternaire. C'est au cours de la deuxième guerre mondiale que ces moyens furent exploités et développés pour obtenir les méthodes modernes de fabrication des curares.

À la même période, Sir Henry Dale découvrait le rôle de l'acétylcholine au sein de la jonction neuromusculaire et établissait les bases chimiques de celle-ci.

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 sismothérapie 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 les Docteurs Harold Randall Griffith (1894-1985) et Enid Johnson sous la forme de l'Intocostrin extrait d'une plante, le *Chondodendron tomentosum*. Les recommandations de l'époque voulaient que l'on utilise ces substances chez les patients résistants aux agents anesthésiques classiques [6].

C'est au cours de la Seconde Guerre Mondiale en 1943, qu'Oscar Wintersteiner et James Dutcher isolèrent de la même plante, le *Chondodendron tomentosum*, un alcaloïde, la D-tubocurarine. Cette substance curarisante était la première version industrielle des curares

modernes [7]. 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.

En 1946, Daniel Bovet et ses collaborateurs aboutirent à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire d'Ernest Fourneau, au premier curarisant de synthèse, le 2559F ou triiodoéthylate de gallamine, breveté sous le nom de Flaxedil®, cinq fois plus actif que la tubocurarine.

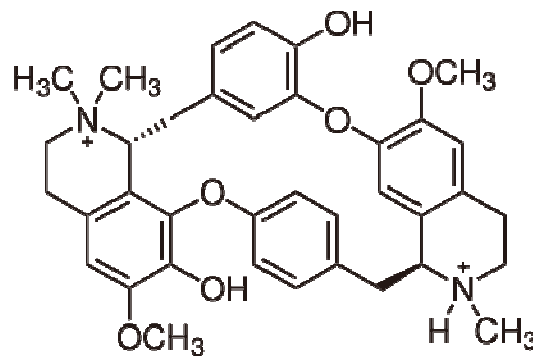
John Halton et Cecil Gray, à Liverpool, mirent en place le trépied de l'anesthésie moderne : narcose, analgésie et myorelaxation.

LES CURARES MODERNES

LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES

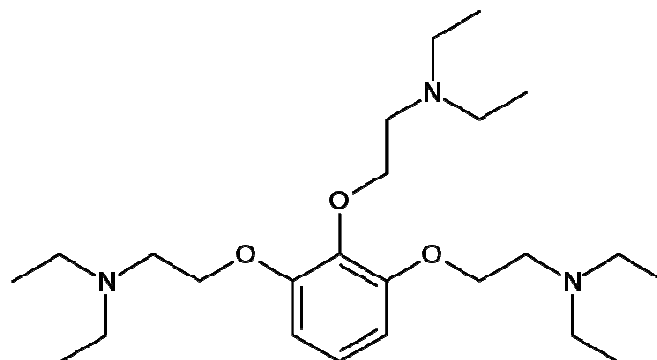
TUBOCURARINE

C'est un curare non dépolarisant, datant de la seconde guerre mondiale, de la famille des benzyloquinolines. Il est aujourd'hui tombé en désuétude au profit de curares synthétiques en raison de sa toxicité et de son potentiel allergisant. Il serait encore utilisé aux Etats-Unis pour certaines exécutions capitales par injection.



GALLAMINE

Synthétisé pour la première fois par Daniel Bovet en 1946, le triiodoéthylate de gallamine a été commercialisé sous le nom de Flaxedil® [8-9]. C'est le premier curare pouvant être antagonisé par les anticholinestérasiques. Ses effets anticholinergiques marqués et le potentiel allergisant de ce médicament l'ont progressivement fait disparaître de nos pharmacies.



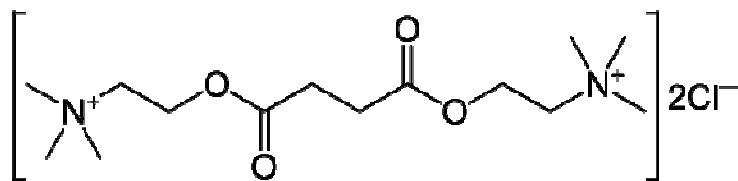
SUXAMÉTHONIUM ou SUCCINYLCHOLINE.

Cette substance a été découverte en 1951, par Burns et Paton, en assemblant deux molécules d'acétylcholines entre elles.

C'est un leptocurare et le seul représentant de la famille des curares dépolarisants, on le trouve sous forme de chlorure ou d'iodure de suxaméthonium. Son nom commercial est la Célocurine®.

Il mérite une famille médicamenteuse à lui seul car son mode d'action est très différent des autres curares qui ne font que bloquer les récepteurs cholinergiques.

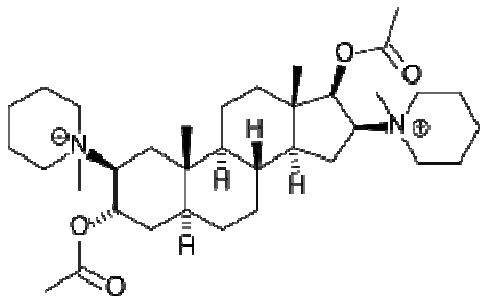
Le suxaméthonium agit de façon non compétitive sur les récepteurs cholinergiques en entraînant une dépolarisation prolongée de la membrane musculaire et la rendant ainsi inexcitable. Il résiste à l'action de l'acétylcholinestérase, qui dégrade l'acétylcholine et annule son effet en quelques millisecondes. Il persiste donc fixé aux récepteurs, n'étant inactivé que par les pseudochoolinestérases plasmatiques seulement plusieurs minutes plus tard.



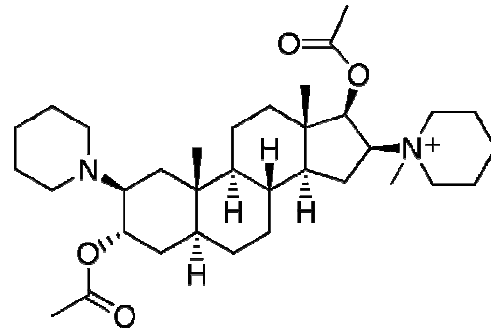
Chlorure de suxaméthonium.

PANCURONIUM.

C'est le premier curare, non dépolarisant, de la famille des aminostéroïdes. Il a été découvert en 1960 et est actuellement commercialisé sous la forme de bromure de pancuronium ou Pavulon®.



Pancuronium



Vécuronium

VÉCURONIUM.

Il fait partie de la famille des aminostéroïdes et en est le deuxième représentant après le pancuronium.

Il apparaît en 1975, et représente les prémices de la recherche du curare idéal. En effet, il est doté d'avantages que ne possède pas son prédécesseur : sa rapidité d'action, sa demi-vie plus courte et l'absence d'effet vagolytique tachycardisant du pancuronium.

Effectivement, les objectifs recherchés pour les curares sont d'allier : une action rapide, une durée d'action courte, une accumulation dans l'organisme la plus réduite possible, la possibilité d'être antagonisable, le fait d'être non dépolarisant et si possible de ne pas avoir d'effet indésirable.

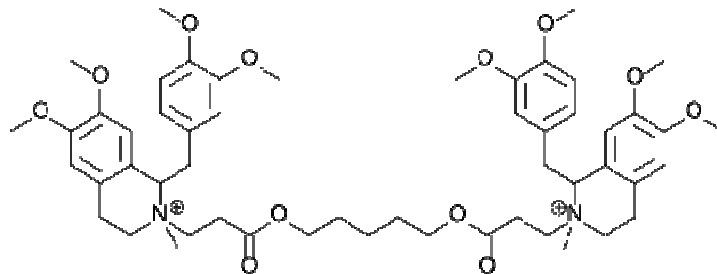
Le vécuronium, commercialisé sous le nom de Norcuron®, conserve l'inconvénient d'être métabolisé par le foie avec une élimination rénale pouvant poser des problèmes pharmacologiques en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Le vécuronium peut être antagonisé de façon non spécifique par la néostigmine ou de façon spécifique par le sugammadex. Les mécanismes de ces antagonisations seront détaillés plus tard.

ATRACURIUM.

Ce curare a vu le jour en 1981, il appartient à la famille des Benzylisoquinolines et est dérivé de la tubocurarine.

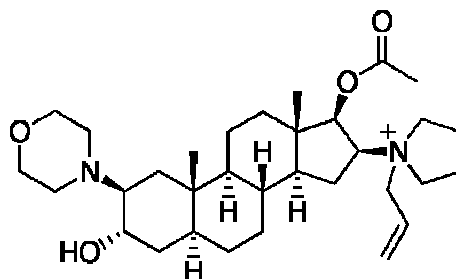
Ce curare, de durée d'action intermédiaire, présente comme principal avantage d'avoir une élimination par la voie de Hofmann. Il s'agit d'un métabolisme spontané, indépendant du fonctionnement hépatique et rénal, qui dépend des caractéristiques des milieux intérieurs en particulier le pH et la température, qui confère ainsi à ce produit une certaine prévisibilité de durée d'action.



ROCURONIUM.

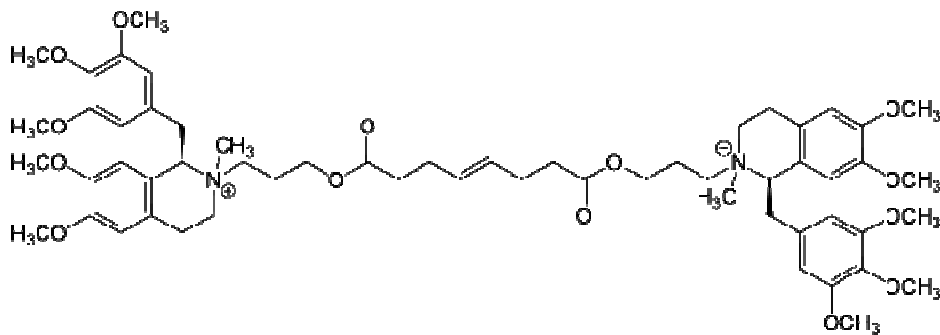
Découvert en 1988, et appartenant à la famille des aminostéroïdes, il a été commercialisé sous forme de bromure de rocuronium, Esméron® (ou Zémuron®). Le rocuronium est un produit largement utilisé car il a la plus grande rapidité d'action, permettant dans certains cas son utilisation à la place du suxaméthonium.

Comme tous les curares non dépolarisants, le rocuronium peut être antagonisé par la néostigmine. Comme le vécuronium, il possède un antidote spécifique, le sugammadex, qui permet une réversion complète de la curarisation quelle que soit la profondeur du bloc neuromusculaire.



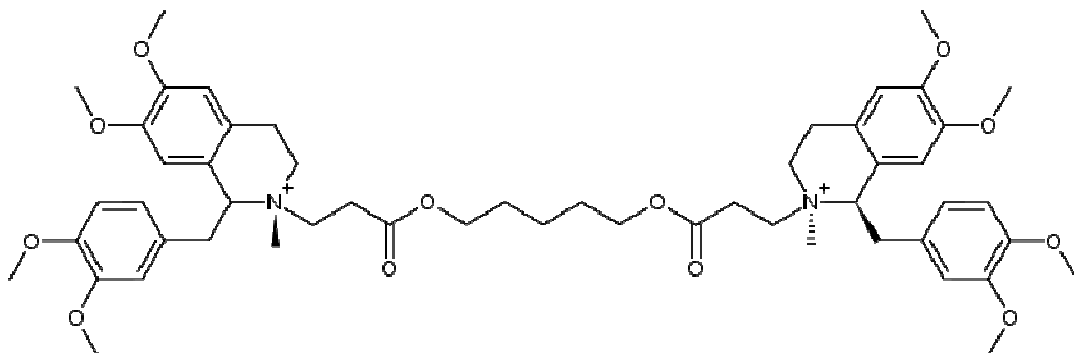
MIVACURIUM.

Ce curare a été mis sur le marché en 1994, sous forme de chlorure de mivacurium ou Mivacron®. Il fait partie de la famille des benzyloquinolines et est un curare d'action courte (environ 15 minutes). Son métabolisme est dépendant des pseudocholinestérases plasmatiques, ce qui expose à un risque de curarisation prolongée en cas de déficit en pseudocholinestérase (déficit qualitatif ou quantitatif). Un de ses isomères peut être accumulé en cas d'insuffisance rénale et être pourvoyeur d'une prolongation du bloc neuromusculaire.



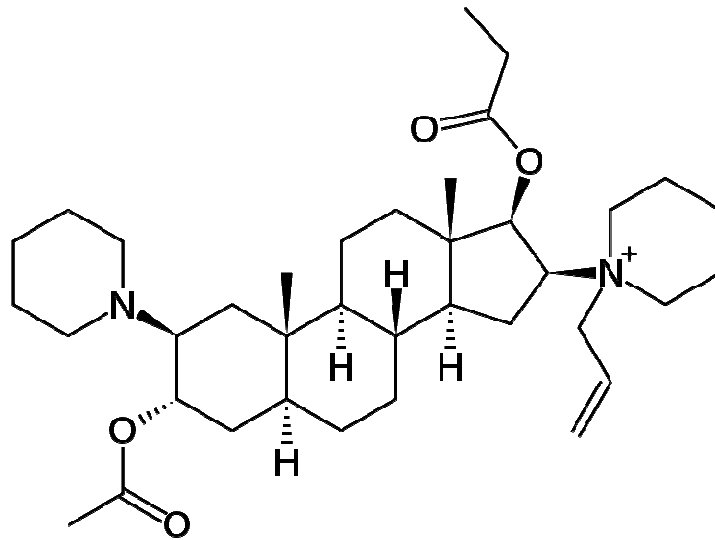
CISATRACURIUM.

Le Cisatracurium est un des dix isomères de l'atracurium (1'R-cis). Il appartient donc à la famille des benzyloquinolines. Il est utilisé depuis 1995 sous forme de bésilate de cisatracurium ou Nimbex®. Ses caractéristiques sont proches de l'atracurium, mais il est trois fois plus puissant et moins histaminolibérateur.



RAPACURONIUM.

Découvert au début des années 2000 et appartenant à la famille des aminostéroïdes, il a été très rapidement interdit et retiré du marché en mars 2001 car il était fortement pourvoyeur de bronchospasme sévère. Son nom commercial était le Raplon®. Il avait comme particularité d'être d'action rapide et brève, ce qui le mettait en concurrence avec la succinylcholine.



CLASSIFICATION DES CURARES ACTUELS

Les curares sont classés en deux familles bien distinctes [10-11] :

- Les curares dépolarisants ou leptocurares : La succinylcholine en est la seule représentante. On les appelle curares dépolarisants car ils se fixent sur les récepteurs postsynaptiques, entraînent une dépolarisation membranaire, une contraction musculaire (responsable des myoclonies), et restent fixés sur les récepteurs entraînant leur inaccessibilité à l'acétylcholine. L'ouverture massive des canaux membranaires explique l'augmentation de la kaliémie, par sortie du potassium des cellules par gradient de concentration, après l'utilisation de succinylcholine.

Les autres spécificités de la succinylcholine sont qu'elle n'entraîne pas de fatigue à une stimulation répétée (TOF toujours égal à 100% mais avec variation de la hauteur du T1), pas de facilitation post tétanique, pas d'antagonisation possible par les anticholinestérasiques (ces deux dernières caractéristiques sont secondaires au fait que le blocage est non compétitif et que même en cas d'augmentation de la concentration d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, celle-ci ne retrouve pas sa place auprès de ses récepteurs)

- Les curares non dépolarisants ou pachycurares : ils bloquent les récepteurs postsynaptiques sans être responsables de leur activation et de leur ouverture (pas de dépolarisation membranaire). Le blocage est compétitif, c'est-à-dire que toute augmentation de la concentration en acétylcholine (ACH) au sein de la plaque neuromusculaire sera responsable d'une libération du récepteur au profit de celle-ci. De ce fait, il existe une fatigabilité aux stimulations répétées (train de quatre ou téтанos), une facilitation post tétanique et une antagonisation possible par les anticholinestérasiques.

Parmi les pachycurares, on retrouve :

- Les curares dérivés des Benzylisoquinolines : Atracurium, Cisatracurium et Mivacurium.
- Les curares de la famille des aminostéroïdes : Pancuronium, Vécuronium, Rocuronium.

Les benzyloquinolines sont métabolisées soit par les pseudocholinestérases plasmatiques soit par la voie de Hofmann et sont antagonisables par les anticholinestérases et en particulier la néostigmine.

Les aminostéroïdes dépendent d'un métabolisme hépatique et rénal ou rénal pur, ils peuvent également être antagonisés par les anticholinestérases, mais aussi possèdent, pour deux d'entre eux, pour l'instant, un antagoniste spécifique, le sugammadex.

Comme nous avons pu le constater, les différences de mode d'action des curares s'expliquent en partie par leur rôle au niveau de la plaque neuromusculaire. Il est donc nécessaire de revenir sur les bases physiologiques de la plaque motrice afin de poursuivre notre travail.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENTS CURARES

TYPES	DCI	Délai d'action (min)	Durée d'action (min)	MÉTABOLISME	ÉLIMINATION	
DÉPOLARISANT	SUCCINYLBCHOLINE	1	10-12	Pseudocholinestérase	Rénale	
NON DÉPOLARISANT	STÉROÏDE	PANCURONIUM	3-5	60-120	Rénal et Hépatique	Rénale
		VECURONIUM	2-3	45-75	Hépatique et Rénal	Hépto- Rénale
		ROCURONIUM	1,5-2	45-75	Hépatique et Rénal	Hépto- Rénale
	BENZYLISO-QUINOLINE	ATRACURIUM	2-3	30-45	Voie de Hofmann	Rénale
		CISATRACURIUM	3-5	40-75	Voie de Hofmann	Rénale
		MIVACURIUM	2-3	15-20	Pseudocholinestérase	Rénale

Tab.1 : Les familles de curares.

PHYSIOLOGIE DE LA PLAQUE MOTRICE

RAPPELS ANATOMIQUES

C'est au cours de la deuxième moitié du XIX^e siècle que la communauté scientifique commença à comprendre le fonctionnement de la jonction entre le nerf et le muscle, que l'on appelle jonction neuromusculaire ou plaque motrice. En effet, l'influx électrique nerveux qui se propage sur toute la longueur de la fibre nerveuse doit pouvoir être transmis au muscle afin de permettre la contraction de celui-ci [12-13].

La cellule nerveuse qui conduit l'influx nerveux au sein du nerf moteur est appelée motoneurone. Son noyau cellulaire est situé dans la corne ventrale de la moelle épinière ou dans le tronc cérébral. Le motoneurone, ou cellule présynaptique, possède un prolongement cellulaire qui part de la moelle épinière pour se rendre au niveau de la jonction neuromusculaire. Ce prolongement est appelé axone.

L'axone a pour but de transférer le message électrique né au niveau du corps cellulaire jusqu'à la plaque motrice. La propagation du message électrique nerveux est extrêmement rapide grâce à la gaine de myéline qui permet un transport saltatoire du potentiel d'action.

À l'extrémité distale de cette cellule spécialisée, l'axone entre en contact avec les fibres musculaires au niveau 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 50nm localisé entre la terminaison de l'axone et le myocyte. Elle contient principalement les neurotransmetteurs ayant été libérés par les motoneurones et certaines enzymes permettant le catabolisme des substances présentes dans la synapse.

La troisième structure correspond à l'espace post synaptique du myocyte, elle contient principalement les récepteurs post synaptiques à l'acétylcholine.

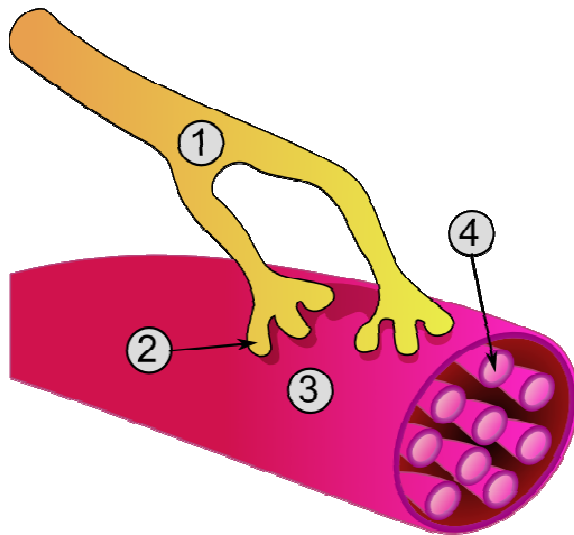


Fig. 1 : Jonction neuromusculaire.

1. AXONE
2. JONCTION
3. FIBRE MUSCULAIRE
4. MYOFIBRILLE

COMMENT TRANSFORMER UN SIGNAL ÉLECTRIQUE NERVEUX EN RÉPONSE MUSCULAIRE ?

Au niveau du système nerveux central, le motoneurone reçoit de multiples informations par l'intermédiaire de ses prolongements cellulaires (les dendrites). Après intégration de ces informations, le corps cellulaire du motoneurone transmet un message aux muscles effecteurs, par son axone, sous forme électrique, le potentiel d'action (PA).

Ce PA est conduit tout au long de l'axone par ouverture successive de canaux sodium-potassium, entraînant des flux ioniques transmembranaires responsables d'une nouvelle dépolarisation membranaire qui recrée le signal électrique.

Grâce à la gaine de myéline, ces successions sont plus espacées géographiquement permettant une transmission beaucoup plus rapide. Il s'agit de la transmission saltatoire du potentiel d'action.

Le potentiel d'action va ainsi se propager jusqu'à l'extrémité de l'axone, ou bouton terminal.

Au niveau de ce bouton terminal, le motoneurone possède, en réserve, de très nombreuses vésicules remplies d'acétylcholine (synthétisées par les mitochondries) et des canaux calciques membranaires voltage dépendants.

Le potentiel d'action, à son arrivée au niveau du bouton présynaptique, va activer ces canaux calciques permettant un afflux massif de calcium à l'intérieur de l'extrémité distale du motoneurone. Ceci va entraîner la fusion des vésicules à la membrane cellulaire en regard de

la fente synaptique et libérer l'acétylcholine des vésicules dans la fente synaptique par exocytose.

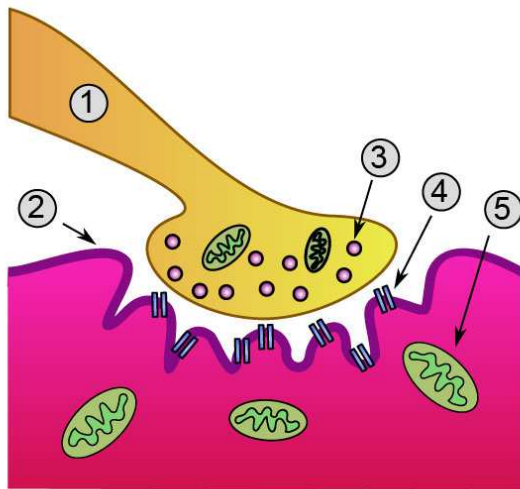


Fig.2 : La synapse de la jonction neuromusculaire

1. AXONE PRE SYNAPTIQUE
2. SARCOPLASME
3. VÉSICULES
4. RÉCEPTEUR POST SYNAPTIQUE NICOTINIQUE
5. MITOCHONDRIE

Les molécules d'acétylcholines, synthétisées dans le motoneurone et stockées dans sa partie distale vont se fixer sur leur cible, le récepteur post synaptique. Ce récepteur, synthétisé par les cellules musculaires, est un récepteur nicotinique [14] et est composé d'une partie transmembranaire, d'une partie intracellulaire et d'une partie extracellulaire où se fixent les molécules d'acétylcholine. Il est composé de cinq sous unités : 2 α , 1 β , 1 δ et 1 γ . Les sous unités α sont les sites de fixation de l'acétylcholine, mais elles interagissent également avec les agonistes cholinergiques et leurs antagonistes. [11]

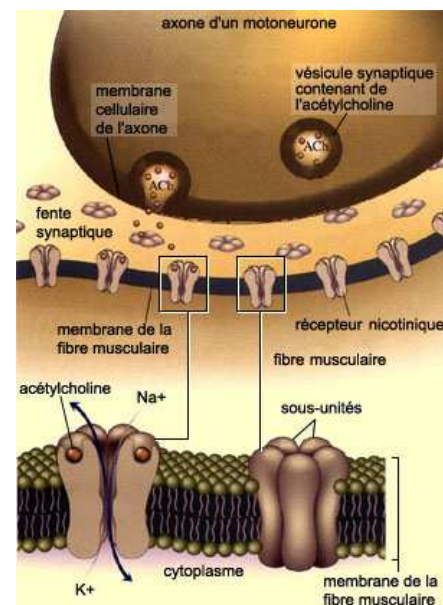
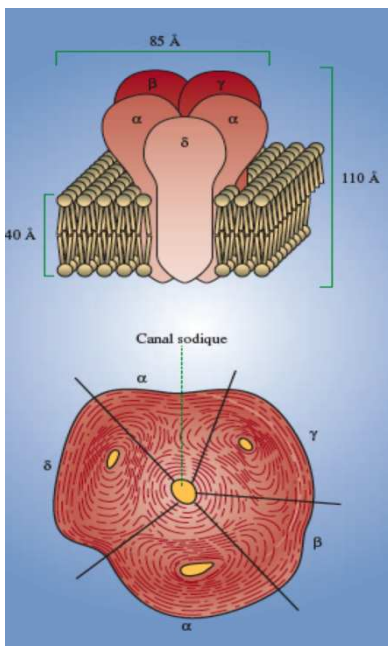


Fig.3 : Récepteurs cholinergiques

Quand l'acétylcholine se lie au récepteur postsynaptique, la conformation du récepteur se modifie pour entraîner l'ouverture de son canal ionique. L'entrée dans la cellule musculaire de sodium et de calcium, et la sortie de potassium, qui en résulte, créent un potentiel de plaque.

Le contenu d'une vésicule correspond à un quanta soit environ 10 000 molécules d'acétylcholine. 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 et son intensité décroît rapidement avec le temps et la distance.

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. Ceci dépend du potentiel électrique de repos, du potentiel d'action et du rapport des concentrations extra et intracellulaires de calcium et de magnésium [15].

Cet afflux massif de molécules dans la fente synaptique va engendrer de multiples potentiels de plaque miniatures qui vont s'additionner pour entraîner une dépolarisation membranaire devant atteindre une valeur seuil minimale de -50 mV pour permettre la propagation du signal.

En effet, des récepteurs post-jonctionnels se trouvant dans la zone qui jouxte la plaque motrice, la zone périjonctionnelle, vont permettre la propagation de ce potentiel. Ces récepteurs, en très grand nombre à cet endroit, sont des canaux voltage dépendants. Ce n'est pas la liaison à l'ACH mais toute dépolarisation membranaire d'au moins -50 mV qui entraîne leur activation [16]. 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 des canaux calciques voltage dépendants, cela va avoir comme effet un afflux massif de calcium libre depuis le réticulum sarcoplasmique, où il était stocké, vers le cytosol des cellules musculaires.

Le calcium se fixe ensuite à la troponine induisant ainsi un changement de conformation de la protéine qui inhibe la liaison actine myosine. L'interaction entre les filaments d'actine et de myosine entraîne la contraction de la myofibrille. Ce phénomène dû au couplage excitation-contraction se reproduit sur chaque myofibrille [17].

La répétition de ces petits événements répartis sur toute la plaque motrice entraîne l'excitation de toutes les cellules de l'unité fonctionnelle créant une contraction synchronisée appelée fasciculation. La multiplication de ces fasciculations à l'ensemble du muscle génère la contraction musculaire.

La contraction musculaire est de brève durée et ceci en rapport avec le décrochage de l'acétylcholine de son site d'action au bout de quelques millisecondes.

En effet, peu de temps après sa fixation, l'acétylcholine va être hydrolysée par une enzyme spécifique : l'acétylcholinestérase [18]. L'ACH est alors dégradée en choline et en acétate, acétate qui est éliminé par la circulation sanguine.

La choline est recaptée par le bouton terminal afin d'être à nouveau substrat, avec l'acétyl-CoA provenant des mitochondries, de la synthèse d'acétylcholine par la choline acétyltransférase.

L'ACH réintègre les vésicules et pourra à nouveau être relarguée dans la fente synaptique.

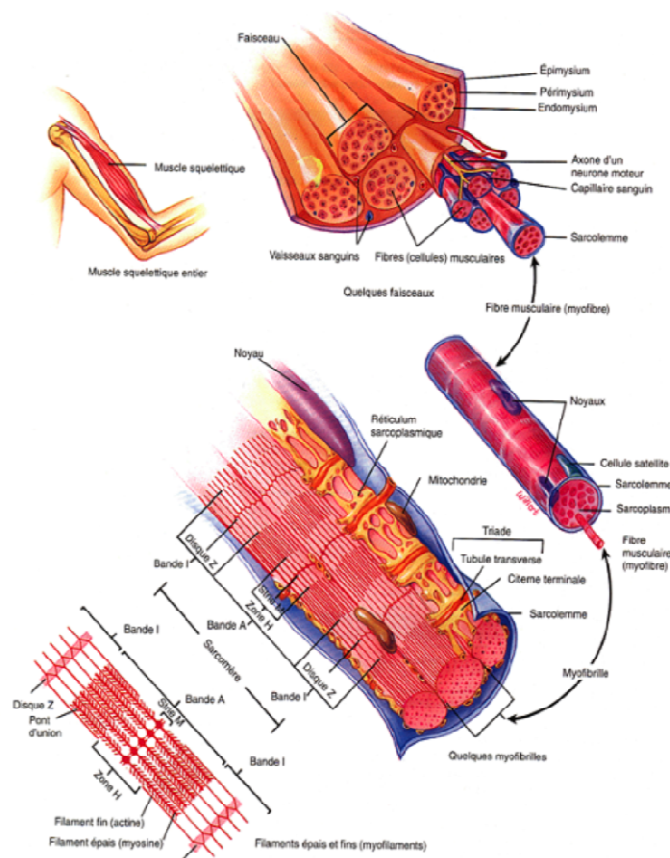


Fig.4 : Anatomie microscopique du muscle strié squelettique

MÉCANISME D'ACTION DES CURARES

Les curares ont la propriété de bloquer la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice. Ils empêchent l'acétylcholine, neurotransmetteur de la jonction neuromusculaire, de se fixer sur son récepteur nicotinique postsynaptique. Mais le mécanisme d'action est différent pour les curares non dépolarisants que pour ceux dits dépolarisants.

CURARES DÉPOLARISANTS

Comme nous l'avons déjà vu, la succinylcholine est le seul représentant des curares dépolarisants ou leptocurares.

Son site d'action, identique à celui des pachycurares, est la sous-unité α du récepteur cholinergique nicotinique postsynaptique.

En effet, la succinylcholine est un dimère d'acétylcholine ce qui en fait un agoniste non compétitif de l'acétylcholine. Elle se fixe, grâce à ses deux molécules d'ACH, aux deux sous-unités α du récepteur postsynaptique, ne permettant plus à l'ACH de s'y fixer.

Une fois fixée sur le récepteur, elle entraîne l'ouverture du canal ionique, comme l'acétylcholine, et amorce toute la cascade d'activation de la plaque motrice décrite ci-dessus. L'injection de succinylcholine va réaliser la contraction de toutes les myofibrilles de l'organisme et va entraîner les fasciculations si caractéristiques de son injection.

Une fois la succinylcholine fixée à son récepteur, son canal est maintenu en position ouverte, entraînant l'impossibilité pour la cellule musculaire de se repolariser et par conséquent de se contracter à nouveau.

La levée du bloc moteur ne pourra se faire qu'une fois la succinylcholine découplée de son récepteur. Pour cela il faut qu'elle soit hydrolysée par des enzymes, les pseudocholinestérases plasmatiques. Une fois la succinylcholine dégradée, le récepteur étant libre, le canal ionique pourra se fermer, la cellule musculaire se repolarisera et sera de nouveau excitable.

La succinylcholine ne peut pas être dégradée par l'acétylcholinestérase car celle-ci est incapable de reconnaître l'acétylcholine dimérisée.

Ainsi, la durée du bloc moteur dépend de la capacité de l'organisme à cataboliser la succinylcholine et cela est lié au taux d'enzymes présent dans le plasma.

Pendant toute la phase de blocage, le canal ionique reste ouvert. Ceci a pour effet une entrée intracellulaire de sodium, mais surtout une sortie extracellulaire de potassium responsable de l'élévation de la kaliémie de 0,5 à 1 mmol/l en moyenne, facteur pouvant limiter les indications de l'utilisation de ce curare.

Étant donné qu'il s'agit d'un agoniste non compétitif, la concentration d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire ne modifie pas sa fixation au récepteur. La succinylcholine est donc non antagonisable par les molécules qui ont pour effet d'augmenter la concentration d'ACH au niveau de la fente synaptique, telle que la néostigmine. Le tétanos musculaire, qui augmente également la quantité d'ACH disponible au sein de la fente, n'a pas d'effet lors de l'utilisation du suxaméthonium (absence de facilitation post-tétanique).

Inversement, la succinylcholine n'est pas responsable d'une fatigabilité musculaire lors du monitoring des curares, car cette fatigabilité s'explique par l'appauvrissement des réserves en ACH lors de stimulations répétées rapprochées.

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 α , mais à la différence de l'acétylcholine qui doit se lier aux deux sous unités α du même récepteur pour l'activer, le pachycurare 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 dits antagonistes car le site d'action est le même que celui de l'acétylcholine mais leur fixation entraîne une inactivation du récepteur, celui-ci n'ouvrira pas son canal ionique et

l'influx électrique nerveux ne pourra pas être transmis aux cellules musculaires. Il n'existe donc pas de fasciculation lors de l'installation du bloc neuromusculaire.

Ils sont compétitifs de 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.

Ainsi, si le nombre de molécules de curare augmente dans la fente synaptique, le nombre de récepteurs bloqués par le curare sera plus important. À 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. C'est cet élément pharmacodynamique majeur qui est à la base de l'antagonisation des pachycurares. Cet aspect compétitif est important, outre l'intérêt de l'antagonisation, le nombre de sites bloqués 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 [11,19-20].

Cette compétitivité explique l'antagonisation possible par la néostigmine qui augmente la disponibilité de l'ACH au niveau de la fente synaptique (par inhibition de l'acétylcholinestérase), la facilitation musculaire post-tétanique (le téтанos entraîne les mêmes effets), et la fatigabilité lors de stimulations répétées (par appauvrissement de la fente synaptique en ACH)

ACTION SUR LES DIFFÉRENTS MUSCLES

Les différents muscles de l'organisme n'ont pas une réponse stéréotypée à l'injection des curares. Les variations de sensibilité aux myorelaxants s'expliquent par la composition de la plaque motrice.


En effet, les quelques 600 muscles qui composent le corps humain sont constitués de fibres musculaires qui peuvent être regroupées en trois catégories différentes, chaque catégorie possédant des spécificités dans le contenu de la plaque motrice :

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

Les fibres de type 2a ou fibres intermédiaires encore appelées fibres oxydatives à contraction rapide et résistantes à la fatigue, elles constituent principalement les muscles des jambes.

Les fibres de type 2b ou fibres glycolytiques à contraction rapide et sensibles à la fatigue. Leur métabolisme est anaérobie.

Ainsi, chaque type de fibres musculaires présente une sensibilité différente aux agents bloqueurs. La composition de la plaque motrice de ces fibres est spécifique grâce au nombre variable de récepteurs nicotiniques cholinergiques. Par exemple, les fibres de type 1 possèdent moins de ces récepteurs au niveau de la plaque motrice, les rendant plus sensibles aux curares. Chaque muscle de l'organisme est constitué d'un mélange de ces trois types de fibres, les proportions étant variables 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. Il paraît évident qu'en fonction du muscle que l'on veut curariser, et donc de sa sensibilité aux curares, la dose de myorelaxant à injecter, la rapidité d'action et la durée de curarisation sont variables.

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

Tab.2 : Sensibilité musculaire aux curares

Comme chaque muscle de l'organisme présente une sensibilité propre aux curares et que chaque agent bloqueur a des propriétés pharmacocinétiques différentes, il a fallu déterminer une classification des curares en fonction de leur puissance.

La classification qui a été choisie considère la dose nécessaire de curare pour entraîner la baisse de 95% de la force musculaire au niveau du muscle adducteur du pouce. Cette dose est appelée dose efficace 95% ou DE 95.

Pour déterminer cette DE95, une stimulation électrique unique supra maximale, encore appelée twitch, a été imposée au nerf ulnaire, entraînant un mouvement du muscle adducteur du pouce. Cette dose efficace permettait donc de diminuer la réponse à la stimulation électrique de 95%.

Chaque curare a une DE95 différente, les plus puissants ayant une DE95 plus basse.

Lors de l'induction anesthésique, l'utilisation de curares permet de faciliter les conditions d'intubation grâce au relâchement musculaire laryngé, permettant une ouverture des cordes vocales et diminuant le risque de leur lésion [21]. Cependant les muscles respiratoires (dont le diaphragme), les muscles adducteurs laryngés et l'orbiculaire de l'œil sont environ deux fois moins sensibles aux agents myorelaxants (figure 5) que l'adducteur du pouce (muscle périphérique), et par conséquent, la dose de curare à injecter sera deux fois plus importante, soit $2 \times DE95$ [22].

Au cours de la phase d'entretien de l'anesthésie, si la chirurgie nécessite une curarisation, les doses de curares qui seront réinjectées seront moindres qu'au moment de l'induction car les muscles à curariser sont plus sensibles aux agents bloqueurs.

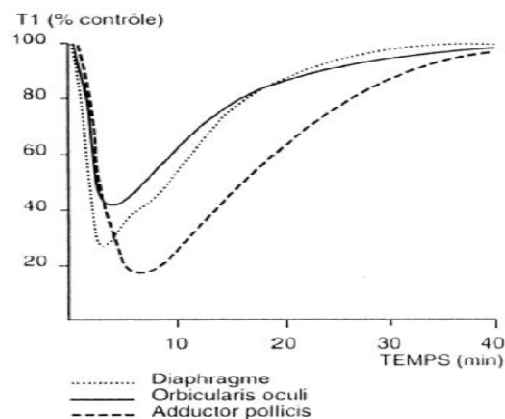


Fig.5 : Evolution de la curarisation d'après Donati

C'est cette sensibilité variable aux curares qui oriente la technique de monitoring et en particulier le choix du muscle à monitorer (le plus proche du muscle ciblé par les curares à ce moment de l'anesthésie).

Ainsi, à l'induction anesthésique, l'observation du muscle orbiculaire de l'œil est plus représentative que celle du muscle adducteur du pouce du fait de la sensibilité aux curares plus proche et pour des raisons de cinétique, les muscles centraux se curarisant plus tôt que les muscles périphériques (moins bien vascularisés).

Au réveil, la différence de sensibilité entre ces différents groupes musculaires explique que le diaphragme soit décurarisé plus précocement que les muscles périphériques (adducteur du pouce).

Par exemple, il a été prouvé qu'après une dose de vécuronium, le diaphragme récupère une force musculaire correspondant à 25% de la valeur contrôle au bout de 27 minutes, alors qu'il faudra 41 minutes pour l'adducteur du pouce [23].

En ce qui concerne les autres muscles respiratoires, peu d'études ont déterminé précisément leur sensibilité aux curares mais il semble qu'elle soit intermédiaire entre celle du diaphragme et celle des muscles périphériques. En effet, après une dose unique de mivacurium, le délai pour récupérer 90% du twitch est plus court de 10 minutes pour les muscles laryngés que pour l'adducteur du pouce [24].

Ainsi, si l'on considère une plus grande sensibilité des muscles périphériques aux curares, la levée du bloc neuromusculaire à l'adducteur du pouce permet d'exclure tout risque de curarisation persistante des muscles respiratoires.

Mais les muscles des voies aériennes supérieures (muscles pharyngés) sont les plus sensibles à la curarisation avec les muscles abdominaux, les muscles périphériques des jambes et les masséters, et donc se décurarisent en dernier [25].

LE MONITORAGE DE LA CURARISATION

INTÉRÊT DU MONITORAGE

Aujourd'hui, les curares ne peuvent pas être utilisés sans réalisation conjointe de leur monitoring. En effet, le monitoring de la profondeur de la curarisation est le seul moyen d'éviter les problèmes liés à la curarisation résiduelle. Un certain nombre d'études, et ceci depuis très longtemps [26], ont montré que les curares présentent une très grande variabilité interindividuelle, aussi bien en ce qui concerne leur délai d'action que leur demi-vie d'élimination.

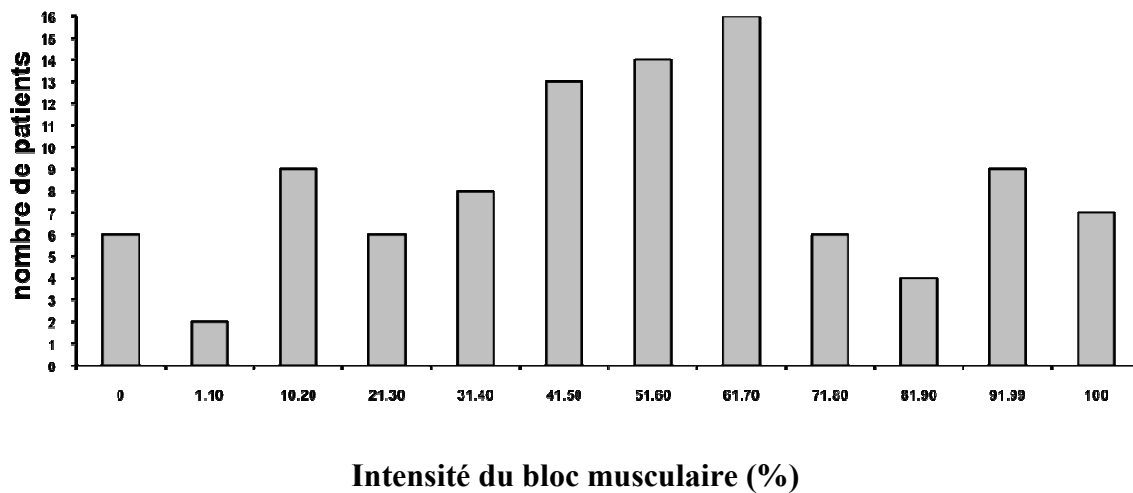


Fig.6 : Variation interindividuelle après injection unique de curare d'après Katz & al. (1967)

À la même période, les cliniciens avaient remarqué que les patients qui bénéficiaient d'une anesthésie avec des curares présentaient plus de problèmes respiratoires lors du réveil, en particulier des apnées [27].

Devant le cumul de ces constatations, l'impossibilité de prédire précisément l'état de décurarisation des patients, grâce aux données de pharmacocinétique, et les risques potentiellement inhérents aux curares, le bénéfice du monitoring des agents bloqueurs ne faisait aucun doute. C'est ainsi que dans les années 1960 furent utilisées les premières méthodes de monitoring des curares à l'hôpital Saint Thomas de Londres grâce à un stimulateur nerveux transcutané inventé par T.H. Christie [28]. Le monitoring permet de mesurer à chaque instant la profondeur du bloc moteur, son intérêt étant 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 oro-trachéale 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 peut être essentiel pour la chirurgie à cette phase et le monitoring guide la fréquence et la dose de curare à réinjecter.

Pendant la phase de réveil, la surveillance des myorelaxants permet de dépister une élimination incomplète du produit, imposant soit de différer le réveil, dans l'attente d'une élimination spontanée, soit d'aider le patient à éliminer les curares encore actifs. En effet, l'absence de récupération totale de la force musculaire entraîne une baisse de la capacité vitale exposant au risque d'hypoventilation alvéolaire et d'hypoxie, mais également, par paralysie des muscles des voies aériennes, comme décrit ci-dessus, des troubles de la perméabilité des voies aériennes supérieures.

Nous allons exposer les différentes méthodes de monitoring qui sont progressivement apparues au fil des découvertes permettant une analyse de plus en plus fine de la curarisation.

En effet, après avoir observé les effets d'une stimulation musculaire unique, c'est en 1975, qu'apparaît le concept de fatigabilité musculaire à la stimulation rapprochée, par Ali & al., initiant l'utilisation du train de quatre.

L'usage de ce rapport T4/T1 a permis, dans les années 1970, de démontrer le lien entre curarisation résiduelle et les signes de faiblesse musculaire respiratoire observés par mesure de la capacité vitale et de la force inspiratoire maximale chez des volontaires conscients

curarisés [26]. Dans cette population, la capacité vitale était significativement diminuée lorsque le rapport T4/T1 était inférieur à 70%, et au-delà de ce seuil, une pression inspiratoire suffisante pour maintenir une ventilation minute adéquate était mesurée. Longtemps, le seuil de 70% a été reconnu comme étant le niveau de décurarisation nécessaire pour être à l'abri de tout risque respiratoire induit par les curares.

Actuellement, ce seuil est passé de 70% à 90%, grâce à de nouvelles études qui ont montré la persistance d'effets résiduels des curares pour un T4/T1 entre 70 et 90% [2-3]. Dans tous les cas, le monitoring de la curarisation reste indispensable pour le bon déroulement d'une anesthésie.

PRINCIPE DU MONITORAGE

Le monitoring est une technique de mesure de la profondeur de la curarisation. Afin d'être utilisé par le plus grand nombre de praticien, 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. À savoir qu'une stimulation électrique est réalisée en amont de la plaque motrice et que la réponse musculaire qui en résulte est étudiée.

Les nerfs peuvent être stimulés électriquement de façon directe ou 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 sera transmise au muscle via la jonction neuromusculaire. C'est l'évaluation du mouvement de ce muscle qui sera la base du monitoring.

Comme il avait été vu dans le chapitre sur la plaque motrice, la réponse d'une fibre musculaire à une stimulation dépend de la loi du tout ou rien en fonction de l'intensité de la stimulation. L'activité d'un muscle entier dépend du nombre de fibres musculaires activées, la contraction observée est dépendante de l'intensité de la stimulation appliquée.

Pour obtenir la stimulation supramaximale, on augmente progressivement l'intensité de la stimulation jusqu'à ce que l'augmentation de l'intensité de la stimulation n'entraîne plus d'augmentation de l'amplitude de la contraction musculaire. Il s'agit alors de la stimulation maximale. La stimulation supramaximale sera définie comme une stimulation électrique supérieure de 10 à 15% à la stimulation maximale. L'utilisation de cette stimulation supramaximale permet d'obtenir des résultats comparables tout au long du monitoring malgré d'éventuelles modifications de l'impédance cutanée au cours de celle-ci (modification de la température corporelle, inflation hydrique, ...). Lorsque l'impédance cutanée est normale, cette stimulation supramaximale est comprise entre 50 et 60 mA.

C'est grâce à la stimulation supramaximale que la reproductibilité des résultats a été obtenue. L'onde électrique appliquée au patient doit présenter des caractéristiques physiques particulières afin d'entraîner une réponse musculaire standardisée et permettre la reproductibilité de la technique. Elle doit être monophasique, rectangulaire, d'une durée de moins de 0,5 ms (en pratique : 0,2 ms) et son amplitude peut être variable mais toujours supramaximale [29-32].

LES DIFFÉRENTS TYPES DE MONITORAGE

LE SIMPLE TWITCH

Cette technique de monitoring consiste à administrer des stimulations électriques supramaximales à une fréquence de 1 à 0,1 Hz. Le délai entre deux stimulations est le temps nécessaire pour éviter une fatigabilité musculaire. 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. La stimulation simple exige la mesure de l'amplitude du twitch qui ne peut être réalisée de façon clinique (inspection ou palpation).

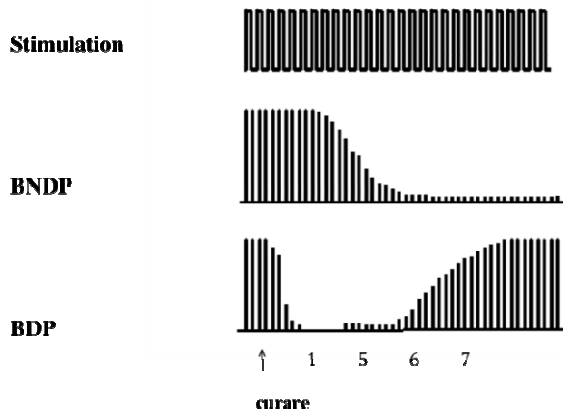


Fig.7 : Stimulation simple twitch

Hormis le délai d'installation, il n'y a pas de différence entre un bloc non dépolarisant (BNDP) et un bloc dépolarisant (BDP). Cette méthode d'enregistrement continu permet de mesurer pour chaque curare :

- Le délai d'installation : temps séparant la fin de l'injection du maximum du bloc (amplitude minimale ou nulle de la réponse musculaire).
- La durée d'action clinique : temps entre le fin de l'injection et la récupération de 25% de la hauteur du twitch.
- L'index de récupération : temps qui sépare la récupération de 25% à 75% du twitch.
- La durée d'action totale : temps qui sépare la fin de l'injection de la récupération de 90% de la hauteur du twitch. Nous reverrons qu'à ce moment, conclure que le patient est décurarisé serait une faute.

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. Elle reste essentiellement utilisée pour les travaux de recherche.

LE TRAIN DE QUATRE (TOF)

Cette technique consiste à administrer quatre twitch à une fréquence de 2 Hz avec une intensité supramaximale (50 à 60 mA si l'impédance cutanée est basse, pour cela il est nécessaire de dégraisser la peau avant de poser les électrodes et de maintenir une température cutanée normale), 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, entraînent une décroissance progressive dans le temps des réponses musculaires mais chacune des réponses de chaque TOF est de même amplitude. En effet, il n'y a pas de fatigabilité musculaire avec la succinylcholine car c'est un bloqueur non compétitif des récepteurs à l'ACH. La récupération neuromusculaire de la décurarisation se fera dans le sens inverse, les quatre réponses sont identiques mais d'amplitude croissante dans le temps. Par conséquent, la mesure du TOF ratio est toujours de 100%, mais la hauteur de la première réponse est variable. Il n'y a donc pas d'intérêt à monitorer le TOF dans le cadre de l'utilisation des curares dépolarisants.

À l'inverse les curares non dépolarisants sont responsables d'une fatigabilité musculaire, cela se traduit au TOF par une décroissance progressive de l'intensité des réponses musculaires entre la première réponse et les suivantes. Ceci s'explique par le fait que lors de la première réponse musculaire (T1), le bouton terminal axonal a eu le temps nécessaire, entre les deux TOF, de réintégrer l'intégralité de la choline, métabolite de l'ACH précédemment libérée, de resynthétiser de l'ACH et de la réintégrer dans les vésicules présynaptiques. Entre les quatre réponses d'un TOF, le temps disponible est insuffisant pour régénérer le stock complet d'ACH et la quantité d'ACH présente dans la fente synaptique est de moins en moins importante au fil des quatre stimulations, permettant au curare non dépolarisant, responsable

d'un bloc compétitif, de bloquer de plus en plus de récepteurs postsynaptiques. La réponse musculaire est ainsi de plus en plus faible au fil des quatre réponses du TOF.

Par conséquent, pour les pachycurares, la quatrième réponse s'estompe toujours en premier et de manière concomitante, les autres réponses perdent en intensité : d'abord la troisième puis la deuxième et enfin la première. C'est exactement la même situation lors de la décurarisation avec la réapparition progressive des réponses, en commençant par la première pour finir par la quatrième.

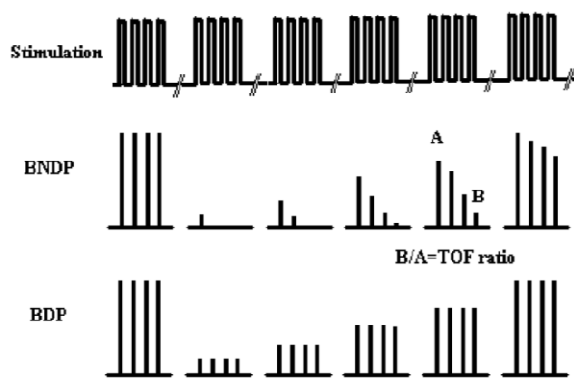


Fig.8 : Stimulation par train de quatre

Grâce à ces disparition et réapparition progressives des réponses musculaires, les bases du monitoring de la curarisation sont de comparer la première réponse (T1) et la quatrième réponse (T4) au TOF à l'aide de leur ratio (T4/T1).

Quand le rapport T4/T1 est proche de 100%, cela signifie que la dose de curare au niveau de la jonction neuromusculaire est suffisamment faible pour que même le déficit en ACH, secondaire à la fatigue musculaire imposée par le TOF, ne permette pas aux curares de se refixer aux récepteurs nicotiniques postsynaptiques. Ceci implique que les effets cliniques des curares ont disparu.

On comprend aisément que même si T1 est supérieur à 90% (fin de la durée d'action totale au twitch), le rapport T4/T1 est encore loin de 100% et donc que la décurarisation est incomplète.

Ainsi, 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. L'existence de quatre réponses inégales signe une curarisation résiduelle.

Ce calcul peut être réalisé de manière automatisée, par exemple 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 courante de surveillance en pratique clinique. 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 clinique, visuelle ou tactile.

LA STIMULATION DOUBLE BURST (DBS)

Elle consiste à administrer deux stimulations téaniques de 50Hz à un intervalle de 750 ms. Il faut différencier deux modes différents de DBS :

- Dans le mode DBS 3,3, chacune des stimulations est composée d'une salve de trois impulsions électriques de 0,2 ms.
- Dans le mode DBS 3,2, la première stimulation correspond à une salve de trois impulsions électriques de 0,2ms alors que la deuxième stimulation est composée seulement d'une salve de deux impulsions électriques de 0,2ms.

La réponse musculaire qui découle de chaque stimulation, en dehors de toute curarisation, est un seul mouvement avec une amplitude bien supérieure à celle observée au cours du train de quatre, les impulsions composant les salves étant trop rapprochées dans le temps pour pouvoir être différenciées cliniquement. 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. [33] est intéressante pour l'évaluation clinique, visuelle mais surtout tactile du bloc neuromusculaire résiduel. Elle n'a d'intérêt que pour la recherche d'un effet résiduel des curares mais pas pour la surveillance per opératoire de la curarisation. L'avantage de cette technique est qu'elle ne nécessite pas d'appareil de recueil et de mesure de la contraction musculaire. L'utilisation du mode DBS 3,2 permet de détecter

plus facilement, de façon clinique, une différence entre les deux réponses musculaires, qu'en utilisant le mode 3,3.

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 60 à 70% [34]. Et, 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.

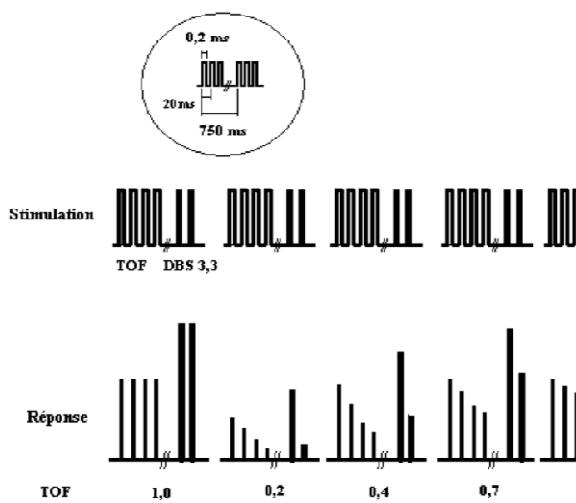


Fig.9 : Stimulation DBS vs TOF

LA STIMULATION TÉTANIQUE

La stimulation tétnanique est un stimulus de fréquence élevée, 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 tétnanique réside dans le fait que la réponse au simple twitch après une stimulation tétnanique est augmentée transitoirement pendant une durée d'environ 60 secondes. C'est la facilitation post tétnanique. Elle est liée à la mobilisation des réserves d'acétylcholine pendant la stimulation tétnanique. 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 téτανique n'a pas d'intérêt clinique, elle est seulement à la base du compte post téτανique.

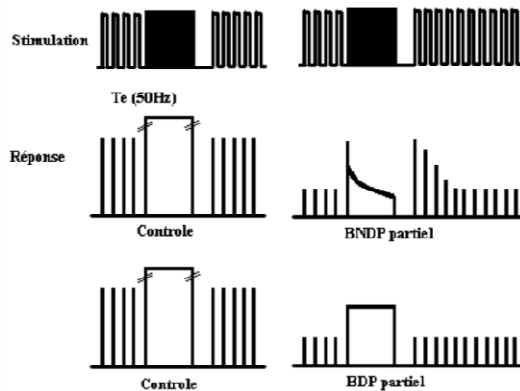


Fig.10 : Stimulation téτανique à 50Hz suivi de plusieurs twitch.

LE COMPTE POST TÉΤANIQUE (PTC)

Il s'agit d'une stimulation téτανique de 50 Hz suivie d'une série de 10 twitch à une fréquence de 1 Hz. Le nombre de contractions musculaires en réponse à ces 10 stimulations est compté (soit de façon clinique (tactile ou visuelle) soit de façon quantitative), 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. L'existence de plus de cinq réponses marque la proximité de la réapparition de T1 au TOF.

Le compte post téτανique ne doit pas être réalisé de manière trop rapprochée, un intervalle de 6 à 10 min doit être respecté. En effet, la mobilisation locale d'acétylcholine lors de la stimulation post téτανique 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

Pour le clinicien, la réponse musculaire peut être étudiée de différentes manières.

Soit il utilise la clinique pour interpréter la réponse musculaire à la stimulation (technique qualitative), soit il se réfère à l'interprétation faite par un appareil de mesure (méthode quantitative).

La précision des résultats varie énormément entre les différentes techniques qui peuvent être utilisées. Certaines méthodes, très fiables, sont particulièrement contraignantes parce qu'elles 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 CLINIQUE (VISUELLE OU TACTILE)**

Cette technique présente comme principal avantage l'absence d'utilisation d'appareil de mesure et donc sa facilité.

En effet, lors de l'induction anesthésique, par exemple, le stimulateur électrique peut être placé au niveau du nerf facial et le praticien compte le nombre de réponses obtenues au train de quatre au niveau du muscle sourcilier. Grâce à cette surveillance, nous sommes capables de conclure au moment opportun de l'intubation, quand la curarisation est complètement installée.

Au cours de la période peropératoire, l'estimation qualitative de la réponse musculaire peut être tout à fait satisfaisante pour la surveillance des blocs profonds afin d'adapter les réinjections de curares aux besoins chirurgicaux sans risque de surdosage. Le

neurostimulateur est en général installé en regard du nerf ulnaire avec surveillance de la réponse musculaire de l'adducteur du pouce.

Ainsi le TOF et le PTC peuvent être réalisés pour la surveillance des blocs profonds. 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 40%, ce qui correspond à un niveau de curarisation encore très profond.

Comme nous l'avons vu précédemment le DBS est réalisé grâce à une technique qualitative de mesure de la force musculaire et permet d'apprécier de manière approximative le niveau de décurarisation.

En conclusion la méthode qualitative peut 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 fine du niveau de décurarisation.

TECHNIQUES QUANTITATIVES

➤ MÉCANOMYOGRAPHIE (MMG)

C'est la méthode de référence pour le monitoring de la curarisation. Elle mesure la force musculaire développée par l'adducteur du pouce.

Pour cela, on utilise un transducteur de force ou jauge de contrainte qui doit être fixé au niveau de la première phalange du pouce. Une précharge de 300g est appliquée et la stimulation du nerf ulnaire provoque une contraction isométrique de l'adducteur du pouce. Le transducteur convertit la force contractile en un signal électrique qui est amplifié et visualisé sur un écran et enregistré sur papier.

La mécanomyographie est une technique très fiable qui permet de mesurer directement la force musculaire. C'est pour cette raison que cet appareil reste le gold standard du monitoring de la curarisation, et principalement pour les travaux scientifiques [35-36].

Malgré cela, le MMG est très peu utilisé en pratique courante du fait de ses contraintes d'utilisation. En effet, il est encombrant, prend un certain temps à installer et à calibrer, cette calibration étant précaire (tout déplacement de l'angle de la force appliquée peut entraîner d'importantes modifications, soit la nécessité d'une immobilité parfaite du membre supérieur recevant le monitoring). C'est donc une technique réservée aux travaux scientifiques.

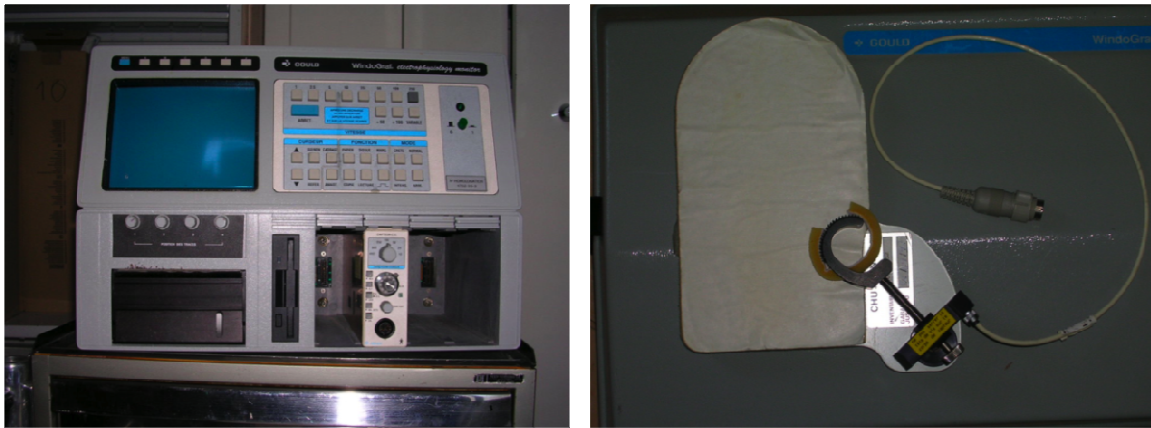


Fig.11 : Mécanomyographe et jauge de contrainte.

➤ ÉLECTROMYOGRAPHIE (EMG)

Utilisée essentiellement au cours des travaux de recherche, l'électromyographie 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, l'aire sous la courbe étant bien corrélée à la force musculaire[37-39].

Des électrodes de stimulation sont mises 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 difficiles à détecter et il est difficile d'enregistrer avec certitude une réponse liée à la contraction d'un seul muscle (la position des électrodes pouvant impliquer plusieurs muscles).

Par ailleurs, les fortes concentrations d'agents halogénés ou l'administration de succinylcholine interfèrent avec l'amplitude du signal, une calibration et une période de stabilisation du signal sont nécessaires et l'utilisation du bistouri électrique et les variations de température peuvent faire varier le signal.

De plus, lors de la décurarisation, la récupération électromyographique est plus rapide que celle de la force musculaire, le rapport T4/T1 pouvant atteindre 90% alors qu'il n'est que de 60% environ avec le MMG [39].

Pour toutes ces raisons, cette méthode n'est quasiment jamais utilisée en routine.



Fig.12 : Électromyographie, stimulation nerf ulnaire détection éminence thénar.

➤ ACCÉLÉROMYOGRAPHIE (AMG)

C'est la technique de routine clinique au bloc opératoire. Effectivement, sa facilité de mise en place, sa précision et le faible encombrement des appareils de mesures sont ses principaux avantages.

Cette technique repose sur la mesure de l'accélération du pouce qui permet une évaluation indirecte de la force musculaire, en se basant sur la deuxième loi de Newton :

Force = Masse x Accélération.

Un capteur piézoélectrique est mis en place au niveau de l'articulation inter phalangienne du pouce. Il permet de mesurer l'accélération du capteur liée à la contraction du muscle adducteur du pouce (d'autres muscles peuvent être monitorés). La masse étant constante dans ce cas de figure, la force est proportionnelle à l'accélération.

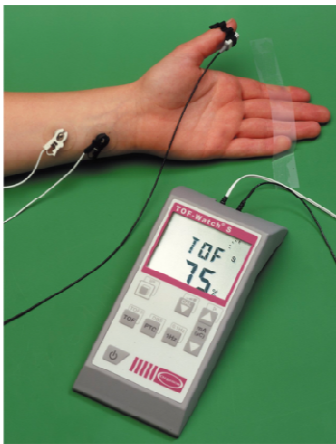


Fig.13 : Accéléromyographie.

Pour la réalisation du train de quatre, afin d'obtenir des valeurs précises, il est nécessaire de réaliser un étalonnage de l'appareil avant toute injection de curare, cette procédure étant automatisée, et d'éviter les changements de position du membre monitoré. Cette calibration effectuée, l'appareil délivre à chaque TOF, soit la valeur du rapport T4/T1 en pourcentage, à condition qu'il y ait quatre réponses musculaires et que la quatrième réponse (T4) soit suffisamment importante pour être interprétée, soit le nombre de réponses musculaires perçues.

L'AMG permet également d'indiquer le nombre de réponses lors de la réalisation d'un PTC.

➤ 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 mais c'est alors 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.14 : 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 patient. Seul le muscle adducteur du pouce est monitorable. Son utilisation est par ailleurs strictement identique à celle de l'AMG (étalonnage, affichage des résultats, immobilité du membre monitoré).

➤ **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 [40].

UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE

Comme cela a été développé dans les précédents paragraphes, le monitoring de la curarisation passe par de nombreuses méthodes et différentes interfaces de mesure. Le praticien est ainsi amené à faire le choix de sa stratégie de monitoring des curares afin de retirer les avantages de chaque technique.

Pour cela, il va se baser sur plusieurs critères :

- Localisation des muscles stimulés : le muscle adducteur du pouce, le muscle fléchisseur de l'hallux et le muscle orbiculaire de l'œil.
- Type de stimulation : TOF, DBS et PTC.
- Méthode de recueil de la réponse musculaire : qualitative ou quantitative (AMG, MMG, EMG, phonomyographie et kinémyographie).

Nous allons à présent détailler l'intérêt de chaque technique en fonction des temps anesthésiques.

À L'INDUCTION ANESTHÉSIQUE

Les recommandations françaises sont assez claires sur le sujet : l'usage des curares à cette phase anesthésique doit être le plus répandu notamment parce que la curarisation permet de diminuer l'incidence des traumatismes laryngés lors de l'intubation, comme précédemment développé.

Mais, du fait de la variabilité interindividuelle, leur monitoring s'avère être indispensable pour déterminer au mieux le moment ils ont un effet optimal sur les muscles cibles.

Nous avons déjà expliqué qu'afin de bloquer les muscles laryngés, très résistants aux agents myorelaxants, la dose de curare à injecter correspond à deux fois la DE 95. Les muscles possédant une réponse pharmacocinétique la plus proche de ceux-ci sont les muscles orbiculaires de l'œil et les muscles sourciliers(cf tableau 2 et figure 5).

Il reste à déterminer quelles méthodes de stimulation et de recueil conviennent le mieux à cette situation. 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 [35, 36, 41, 42]. En attendant la disparition des quatre réponses au TOF à l'adducteur du pouce, l'intubation serait retardée du fait du délai de curarisation plus long de ce muscle périphérique.

LORS DE L'ENTRETIEN DE L'ANESTHÉSIE

Deux situations bien distinctes s'offrent au praticien :

- L'intervention chirurgicale ne nécessite pas de relâchement musculaire impliquant l'usage des curares. Le monitoring de la décurarisation s'impose afin d'éviter toute curarisation résiduelle. Nous nous réfèrerons au paragraphe suivant : « au moment du réveil ».
- La chirurgie impose l'usage de myorelaxant pour améliorer la prise en charge chirurgicale. L'usage d'un moniteur de la curarisation permettra de guider le praticien dans la gestion des délais et des doses de réinjection des curares. Nous consacrerons ce chapitre à cette situation.

Les enjeux de la maîtrise fine de la curarisation sont d'avoir une curarisation suffisante pour aider le chirurgien à la réalisation du geste opératoire mais aussi d'éviter tout surdosage qui aurait comme principale conséquence un allongement de la durée de l'anesthésie afin de permettre l'élimination du surplus de curares grâce au catabolisme de ces molécules.

- La chirurgie peut nécessiter une curarisation profonde (chirurgie digestive, thoracique, par exemple), les muscles devant être paralysés étant résistants aux curares (diaphragme, muscles grands droits). Le monitoring de la curarisation au niveau de l'adducteur du pouce ou du fléchisseur de l'hallux, par le train de quatre, n'est pas

adapté puisque ces muscles sont sensibles aux curares. Un TOF à 0 à l'adducteur du pouce n'est pas prédictif d'une curarisation optimale des muscles résistants suscités.

Deux options s'offrent au praticien :

- Le monitoring de la curarisation profonde au niveau du muscle orbiculaire de l'œil : Ce muscle étant résistant aux curares, il est un bon reflet de l'état de curarisation du diaphragme et des muscles grands droits de l'abdomen. Une à deux réponses visuelles au train de quatre de l'orbiculaire de l'œil sont donc un objectif raisonnable afin de maintenir une curarisation profonde sans risque de surdosage.
 - Le monitoring de la curarisation profonde au niveau de l'adducteur du pouce ou du fléchisseur de l'hallux : La seule méthode adaptée à cette situation est l'utilisation du PTC. Alors que le TOF sera à zéro, l'étude du PTC permet de savoir s'il y a surdosage, bloc profond ou curarisation insuffisante pour un bloc profond. L'objectif au niveau de ces muscles est d'obtenir un PTC de quatre à cinq. En dessous, la curarisation est trop profonde, au dessus, la décurarisation s'amorce et le bloc des muscles abdominaux et diaphragmatiques n'est plus optimal. 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 lors de l'utilisation d'atracurium.
- Si la chirurgie ne nécessite pas de curarisation profonde, la surveillance de la curarisation peut être effectuée au niveau de muscles sensibles à l'action des myorelaxants et la technique de choix est la surveillance visuelle du train de quatre au niveau de l'adducteur du pouce ou du fléchisseur de l'hallux, avec pour objectif une ou deux réponses.

AU MOMENT DU RÉVEIL

Pour pouvoir réveiller et, qui plus est, extuber un patient, il faut s'assurer que plusieurs critères sont respectés. Sans revenir sur la nécessité de la prise en charge globale du patient avec la stabilité des grandes fonctions, à savoir l'hémodynamique, la prise en charge de la douleur et la gestion de la température corporelle, etc, il faut que le patient ait retrouvé une ventilation satisfaisante pour être sevré de son respirateur, qu'il ait récupéré un état de conscience normal (réponse aux ordres simples), et qu'il soit à nouveau en possession de tous ses réflexes, particulièrement ceux de déglutition et de protection des voies aériennes supérieures. Le patient doit donc avoir éliminé les substances de l'anesthésie.

L'effet résiduel des curares peut gêner le travail respiratoire par modification de la capacité vitale, dysfonctions des muscles pharyngolaryngés et paralysie des muscles respiratoires. Les réflexes de protection des voies aériennes supérieures peuvent également être entravés avec risque d'effets délétères pulmonaires par micro inhalation.

Certains des muscles impliqués dans ces phénomènes étant très sensibles aux curares, l'outil de monitoring devra utiliser l'observation des muscles également sensibles à ceux-ci tels que l'adducteur du pouce ou le fléchisseur de l'hallux. Ce sont donc ces muscles qui seront monitorés lors de la décurarisation (spontanée ou pharmaco-induite).

Le DBS, même s'il n'est pas la méthode la plus fine de surveillance de la décurarisation, permet une évaluation de l'état d'avancement de celle-ci. Deux DBS soustenus correspondent à la présence d'un rapport T4/T1 avoisinant les 70% [34]. À l'inverse, si la deuxième réponse est inférieure à la première, on peut affirmer qu'il y a curarisation résiduelle.

Selon les recommandations actuelles, seul un T4/T1 supérieur ou égal à 90%, au train de quatre, à l'adducteur du pouce, met à l'abri d'une curarisation résiduelle [2, 3]. En effet, la cinétique de décurarisation de l'adducteur du pouce ne reflétant pas celle des muscles les plus sensibles aux curares, tels que les muscles suprahyoïdiens, il faut obtenir un taux de récupération de 90% à l'adducteur du pouce pour que les muscles les plus sensibles soient suffisamment décurarisés.

La méthode qualitative de mesure du TOF (visuelle) s'est avérée être prise en défaut, en effet des études ont montré que la perception de quatre réponses identiques au TOF correspondait à un rapport T4/T1 qui pouvait être de 40%.

Ainsi, au cours du réveil et de la décurarisation, le monitoring des curares repose sur la mesure du TOF, et qui plus est du T4/T1, au niveau de l'adducteur du pouce (ou du fléchisseur de l'hallux). Son analyse doit être réalisée par une méthode quantitative, au choix du praticien et de l'équipement mis à sa disposition [21, 23, 24, 35, 41, 43, 44].

EN RÉSUMÉ

Muscle monitoré	Type de stimulation	Induction	Entretien		Antagonisation	Décurarisation
			Curarisation profonde	Curarisation modérée		
Adducteur du pouce Fléchisseur de l'hallux	TOF					
	PTC					
	DBS					
Sourcilier	TOF					

Usage recommandé

Usage possible

Tab.3 : Tableau récapitulatif de l'utilisation du monitoring des curares selon la période opératoire

**DE LA CURARISATION
RÉSIDUELLE
À
L'ANTAGONISATION
DES CURARES**

CURARISATION MODÉRÉE ET RÉSIDUELLE

DÉFINITION

Le niveau de curarisation des patients en fin d'intervention peut être très variable et de nombreux paramètres entrent en compte. Ainsi, si le praticien a dû réinjecter une dose de myorelaxant peu avant le réveil, le niveau de curarisation sera probablement important. Par contre, si la chirurgie ne nécessitait pas d'utilisation de curares, les risques d'être confronté à la persistance des effets des curares, utilisés lors de l'induction, est plus faible.

Hormis les critères extrinsèques au patient, il existe une grande variabilité interindividuelle quant au métabolisme des curares qui empêche le praticien de prédire le niveau de curarisation du patient avec les seules données de pharmacodynamie et de chronologie des injections.

Ainsi le monitoring, qu'il soit qualitatif ou quantitatif, du niveau de curarisation en fin d'intervention, avant d'envisager tout réveil, est indispensable. Grâce à cette surveillance, plusieurs niveaux de curarisation peuvent être observés :

- Un bloc neuromusculaire intense lorsque les TOF et PTC sont nuls.
- Une curarisation profonde lorsque le TOF est égal à 0 et le PTC au moins égal à 1.
- Un bloc neuromusculaire modéré lorsque le TOF est compris entre 1 et 3.
- Une curarisation résiduelle, à partir du moment où il existe 4 réponses au TOF.
- Une fonction musculaire considérée comme normale lorsque le rapport T4/T1 est supérieur à 90%.

Dans les quatre premiers cas, selon les recommandations, soit les curares doivent être antagonisés pour éviter les éventuelles complications liées à la persistance de l'agent bloquant, soit la décurarisation spontanée est respectée et le patient est maintenu endormi jusqu'à obtention d'un rapport $T4/T1 \geq 90\%$. Seul un rapport T4/T1, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, supérieur à 90% est considéré comme une assurance d'avoir retrouvé une force musculaire normale, par libération des récepteurs de leur curare. Certaines

études vont plus loin et considèrent que pour être protégé de tout risque de curarisation résiduelle, il faut un rapport $T4/T1 \geq 0,9$ en MMG mais $\geq 1,0$ en AMG [45, 78].

Ainsi la curarisation résiduelle se définit comme la persistance de l'action des agents bloquant la jonction neuromusculaire responsable d'une restitution incomplète de la force musculaire. Un patient ne présentant pas de curarisation résiduelle peut donc respirer normalement, tousser, maintenir le calibre de ses voies aériennes supérieures, se protéger des risques d'inhalation grâce à la récupération des réflexes de déglutition et a retrouvé une clairance mucociliaire normale.

Il existe plusieurs niveaux de curarisation résiduelle :

- La curarisation résiduelle prononcée, avec un rapport $T4/T1 < 0,5$.
- Les faibles niveaux de curarisation, avec un TOF ratio entre 0,5 et 0,8.
- La curarisation résiduelle minime, avec un rapport $T4/T1 > 0,8$.

Sa traduction clinique correspond à une fatigue musculaire. Celle-ci possède deux caractéristiques importantes :

- La contraction simple est souvent normale, la réponse musculaire à une stimulation unique (Twitch) est donc maximale, elle ne commence à décroître que pour un taux d'occupation des récepteurs postsynaptiques supérieur à 70%.
- La fatigabilité est en général démasquée à l'effort ou lors de stimulations répétées de façon rapprochée. Une diminution de la réponse musculaire à une stimulation répétée correspond à une occupation de plus de 25% des récepteurs.

De ce fait, le TOF et le DBS sont les meilleurs outils pour mettre en évidence cette fatigabilité musculaire.

Le concept de curarisation résiduelle a vu le jour à la fin des années 1950 quand le corps médical a cherché à comprendre les causes de la survenue d'apnées inexplicables en salle de réveil post interventionnelle (SSPI) [28]. Mais ce n'est qu'à partir de 1975 qu'il fut défini, par Ali & al., comme un rapport $T4/T1$ inférieur à 70%. Cette valeur avait été choisie car elle correspondait au seuil en dessous duquel les paramètres ventilatoires (capacité vitale et force inspiratoire maximale) étaient normalisés. Cependant, cette étude ne s'était intéressée principalement qu'au diaphragme, qui, rappelons-le, est connu pour être le muscle le plus

résistant aux curares, impliquant le fait que les autres muscles n'atteignaient pas nécessairement le même niveau de décurarisation au même instant [26].

Dans les années 1990, devant l'amélioration des méthodes de monitoring et des connaissances dans la compréhension des mécanismes résiduels des curares, cette valeur de 70% a été remise en cause. Un rapport T4/T1 plus élevé était nécessaire pour affirmer l'absence de bloc neuromusculaire résiduel. En effet, déjà en 1989, Palvin & al. [27] ont observé chez 6 volontaires sains en période de décurarisation que les réflexes de protection des voies aériennes supérieures restaient altérés même après normalisation de la fonction respiratoire. En 1997, Kopman & al. [46], constataient également que les signes cliniques de curarisation résiduelle, présents chez des volontaires curarisés, ne disparaissaient que lorsque le T4/T1 au train de quatre dépassait 90%. C'est d'ailleurs cette valeur à l'adducteur du pouce qui depuis fait référence pour éliminer tout risque de curarisation résiduelle.

INCIDENCE

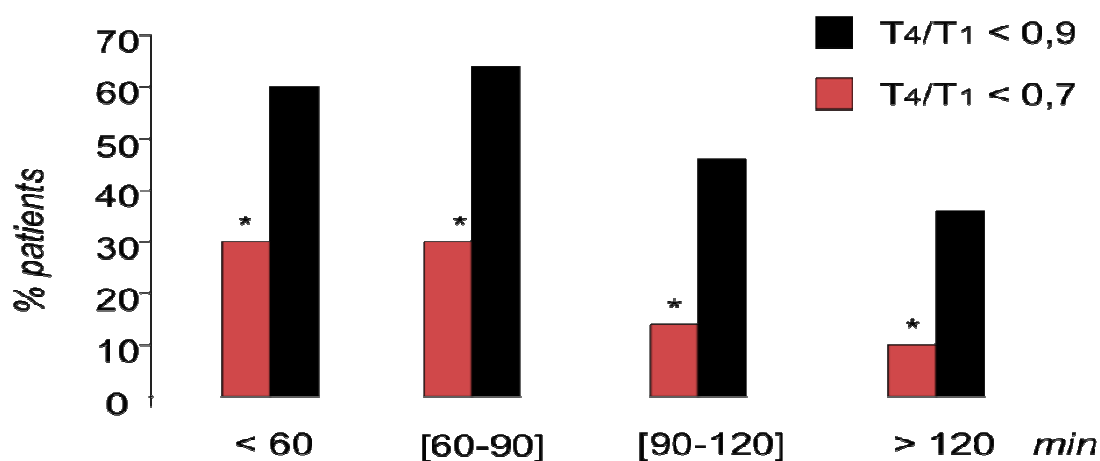
Bien qu'elle soit connue depuis de nombreuses années et que son diagnostic soit bien codifié, la curarisation résiduelle reste paradoxalement encore très fréquente, quel que soit le pays ou le curare utilisé (tableau 4).

Etude	Curare utilisé	patients avec curarisation résiduel / effectif	%age de curarisation résiduelle
		T4/T1 < 70%	
Danemark (1979)	D-tubocurarine, pancuronium, gallamine	30/72	42%
Suède (1984)	pancuronium	12/48	25%
Australie (1986)	D-tubocurarine, pancuronium, gallamine, alcuronium	21/100	21%
Danemark (1988)	pancuronium	3/30	20%
	atracurium	0/30	0%
Canada (1988)	pancuronium	17/47	36%
	atracurium	2/46	4%
	vecuronium	5/57	9%
USA (1988)	pancuronium	14/29	48%
	vecuronium	2/24	8%
Danemark (1989)	gallamine	5/10	50%
	atracurium	0/9	0%
Danemark (1990)	pancuronium	62/159	39%
	atracurium	3/171	2%
	vecuronium	6/158	4%
Canada (1996)	mivacurium	6/50	12%
Danemark (1997)	pancuronium	59/226	26%
	atracurium	12/225	5%
	vecuronium	12/225	5%
France (2003)	atracurium	13/79	17%
	rocuronium	64/400	16%
	vecuronium	8/47	17%
		T4/T1 < 90%	
France (2003)	atracurium	34/79	42%
	rocuronium	180/400	45%
	vecuronium	23/47	47%

Tab.4 : Incidence de la curarisation résiduelle d'après B. Plaud. *JEPU 2003*

Son incidence dépend bien sûr de sa définition (augmentation du fait du changement de seuil dans l'étude française de 2003 du tableau 4) et donc de l'application de critères plus stricts qui explique l'absence d'amélioration récente.

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. En 1979, Viby-Mogensen & al. [47] retrouvaient un bloc résiduel chez 42% des patients ayant reçu un curare de longue durée d'action. Cette proportion est quasiment retrouvée en 1988 par Bevan & al. [48] qui montraient un taux de 36% de curarisation résiduelle avec le pancuronium, ainsi que par Baillard & al. [49], en 2000, qui avait objectivé 42% de patients qui présentaient une curarisation résiduelle en SSPI ($T_4/T_1 < 70\%$) après injection de plusieurs doses de vecuronium, en l'absence de monitoring peropératoire et d'antagonisation. Enfin en 2003, Debaene & al. [50], deux heures après une injection unique de curare non dépolarisant de durée d'action intermédiaire, ne retrouvaient que 16% de curarisation résiduelle, mais avec un seuil de T_4/T_1 à 70%. Ils ont également recherché cette proportion en tenant compte du nouveau seuil qui s'appliquait à cette période (90%), qui était de 45%.



Tab.5 : Incidence de la curarisation résiduelle d'après Debaene

Ces chiffres très éloquentes nous montrent bien l'importance de l'antagonisation quasi systématique des patients ayant reçu un agent bloqueur, d'autant plus que la majorité des chirurgies réalisées dure moins de 2 heures.

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 peuvent varier énormément.

- L'âge, en modifiant les caractéristiques pharmacodynamiques des curares, peut modifier leur durée d'action et ainsi entraîner une curarisation résiduelle. Chez le nouveau-né, du fait de l'immaturation des récepteurs de la jonction neuromusculaire, la durée d'action des curares est allongée. Pour les curares stéroïdiens, toute situation ayant pour conséquence une altération des fonctions hépatiques ou rénales, par exemple chez les sujets âgés, entraînera un allongement de leur durée d'action. En effet, pour les benzyloquinolines métabolisées soit par la voie de Hofmann (atracurium et cisatracurium) soit par les pseudocholinestérases (mivacurium) les clairances hépatiques et rénales sont sans effets [51].
- Par contre, en cas de déficit en pseudocholinestérases, les durées d'action du mivacurium et de la succinylcholine seront allongées avec risque de curarisation résiduelle (dans ce cas considérée comme curarisation prolongée).
- L'existence d'une pathologie neuromusculaire peut interférer avec l'action des curares. C'est le cas de la myasthénie qui, par la baisse du nombre de récepteurs à l'acétylcholine, entraîne une importante potentialisation des curares, ce qui oblige à baisser les doses à administrer, à monitorer de façon précise la curarisation, à envisager une éventuelle curarisation très prolongée et une contre-indication relative à l'antagonisation du fait de son efficacité partielle [52].
- 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 pour le vécuronium. Dans tous les cas, les doses utilisées doivent être adaptées et calculées sur la base du poids idéal et non du poids réel. Un monitoring précis est encore nécessaire chez ces patients [53].

LIÉS AU CURARE

Comme nous avons pu le constater dans l'étude de Plaud parue en 2003 dans le JEPU, plus la demi-vie d'élimination d'un curare est longue plus le risque d'accumulation, et donc de curarisation persistante, augmente. Ainsi l'utilisation du pancuronium, curare à demi vie longue, est un facteur de risque de curarisation résiduelle. Par contre l'utilisation de curares à demi vie intermédiaire (atracurium, cisatracurium, rocuronium, vécuronium) ou courte (mivacurium) ne protège en aucun cas de la curarisation résiduelle et leur monitoring reste nécessaire.

Le mode d'administration des curares peut également avoir un rôle dans la survenue d'une curarisation résiduelle. En effet, l'administration en perfusion continue en est plus pourvoyeuse que l'administration en bolus itératifs ou en dose unique [54].

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 [55].

D'autres médicaments, qui peuvent être utilisés au cours d'une anesthésie, comme les antibiotiques (aminosides, clindamycines) et certains antiarythmiques (sulfate de magnésium, quinidine) ont des effets sur les concentrations d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire et ainsi potentialisent l'effet des curares [56].

LIÉS À DES TROUBLES MÉTABOLIQUES

Pour les curares métabolisés par la voie de Hofmann, certains troubles métaboliques peuvent modifier la durée d'action des curares. En effet, la température corporelle et le pH sont des facteurs primordiaux de cette voie de dégradation. Ainsi une hypothermie modérée

augmentera la demi-vie de ces curares donc la durée du bloc neuromusculaire [57]. Il peut en être de même pour d'autres curares n'utilisant pas cette voie métabolique (par exemple le vécuronium [58]). Il convient donc de maintenir au mieux une température centrale supérieure à 36°C [59].

LIÉS AU MONITORAGE

Il est établi que l'utilisation per-opératoire d'un monitoring des curares par stimulateur de nerf périphérique diminue l'incidence de la curarisation résiduelle.

Shorten & al. [60] ont démontré qu'il y avait une diminution significative de la curarisation résiduelle, de 47% à 15%, grâce au monitoring, par train de quatre, de la curarisation par pancuronium, et antagonisation. Fruergaard & al. [61], dans des conditions comparables, ont montré une diminution de cette incidence de 33% pour le groupe qui bénéficiait d'une surveillance per-opératoire du TOF et du DBS.

D'autres études réalisées avec les curares de durée d'action intermédiaire retrouvent des résultats contradictoires. Alors que Fawcett & al. [54] n'observaient aucune différence significative entre le groupe monitoré et le groupe contrôle, chez 150 patients ayant reçu de l'atracurium ou du vécuronium, et que Hayes & al. [62] révélaient une diminution de la curarisation résiduelle mais non statistiquement significative, avec le même nombre de patients sous vécuronium, atracurium ou rocuronium, en 2002, Gatke & al. [63] ont démontré que seulement 3% des patients, ayant été monitorés et antagonisés après une curarisation par rocuronium présentaient un rapport T4/T1 < 85% après extubation, contre 16,7% d'entre eux dans le groupe non surveillé par l'accéléromètre.

Ainsi même si l'absence de monitoring est un facteur de risque de curarisation résiduelle, ce monitoring ne permet pas une protection complète du patient, ceci étant probablement secondaire à des interprétations erronées des données du monitoring, avec des décisions thérapeutiques secondairement inadaptées.

COMPLICATIONS

EFFETS DE LA CURARISATION RÉSIDUELLE SUR LA VENTILATION

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

➤ **MÉCANIQUE VENTILATOIRE**

Seuls les niveaux de curarisation très profonds altèrent la mécanique ventilatoire, ce qui correspond à une dépression respiratoire périphérique. 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.

➤ **RÉGULATION DE LA RESPIRATION**

En ce qui concerne la réponse à l'hypoxie, dans les années 1990 Eriksson & al. ont étudié une population de volontaires sains et ont mis en évidence une baisse de la réponse à l'hypoxie lorsque le rapport T4/T1 était inférieur à 70% [64, 65]. 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 serait une dépression de la sensibilité des chémorécepteurs carotidiens 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 peut encore potentialiser ces effets délétères [66].

En ce qui concerne la réponse ventilatoire à l'hypercapnie, une étude a été réalisée un an plus tard par la même équipe. Les patients étaient maintenus en normoxie et la capnie était progressivement augmentée en monitorant la $P_{Et}CO_2$. On ne notait aucune modification de la ventilation minute à ce stimulus jusqu'à une $P_{Et}CO_2$ de 50 mmHg.

PROTECTION DES VOIES AÉRIENNES ET COMPLICATIONS RESPIRATOIRES

La récupération d'un tonus musculaire normal au niveau des muscles des voies aériennes supérieures est fondamentale avant l'extubation de la trachée.

Dès 1991, Isono & al. [67] ont démontré, chez des volontaires sains, partiellement curarisés par du pancuronium, qu'il y avait une diminution significative de l'activité des muscles supra-hyoidiens entraînant des troubles de la déglutition avec majoration des risques de micro inhalation, même pour un rapport $T_4/T_1 \geq 80\%$.

En 1997, Eriksson & al. montraient également que ces muscles constricteurs du pharynx responsables de la déglutition et 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 T_4/T_1 compris entre 70% et 90% gênaient la contraction de ces muscles [25].

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 (T_4/T_1 80%) [68]. 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

pancuronium (17%) plutôt que dans le groupe vécuronium ou atracurium (4%). Dans cette étude, les facteurs de risque de développer une complication respiratoire post-opératoire étaient : la chirurgie digestive, l'âge élevé, une durée chirurgicale supérieure à 200 minutes et l'existence d'un rapport $T4/T1 \leq 70\%$ après avoir utilisé du pancuronium [69].

Ces troubles de coordination des muscles pharyngés peuvent se révéler d'autant plus dangereux qu'ils peuvent contribuer à l'hypoxie en obstruant la filière respiratoire chez des patients allongés sur le dos [66].

INCONFORT DU PATIENT

En plus de toutes les conséquences déjà citées, la curarisation résiduelle est une source d'inconfort majeur et d'angoisse pour les patients en phase de réveil. Il faut d'ailleurs penser à évoquer ce diagnostic devant toute agitation inexplicée survenant immédiatement après l'extubation [70]. En effet, en plus de la difficulté à déglutir, l'étude de Erikson & al. en 1997 [25] mettait en évidence, chez les volontaires sains étudiés ayant reçu une petite dose de curare, des symptômes gênant tels que la diplopie, la difficulté de mouvoir la mandibule, les troubles de l'élocution ou l'incapacité à s'asseoir. 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% [71]. L'ensemble de ces signes régressant pour une valeur de $T4/T1$ supérieure à 90%. La conclusion était alors qu'une récupération comprise entre 90% et 100% était nécessaire.

Par ailleurs, la curarisation résiduelle secondaire à l'emploi de curares de longue durée d'action (pancuronium) est un facteur de risque indépendant d'allongement de durée de séjour en SSPI par rapport aux curares de durée d'action intermédiaire tels que le vécuronium [72].

CONSÉQUENCES CLINIQUES DES DIFFÉRENTS NIVEAUX DE CURARISATION RÉSIDUELLE

Valeur du T4/T1 à l'adducteur du pouce	0,5	0,8	1,0
Volume courant	Normal	Normal	Normal
Capacité vitale forcée	Fréquemment diminuée	Fréquemment normale	Normale
Reflexes de déglutition	Significativement diminués	Diminués	Habituellement normaux
Intégrité des voies aériennes supérieures	Significativement diminuée	Diminuée	Habituellement normale
Réponse respiratoire à l'hypoxie	Fréquemment diminuée	Fréquemment normale	Normale

Tab.6 : Effets cliniques de différents niveaux de curarisations basés sur la valeur du T4/T1

MOYENS DIAGNOSTICS

L'évaluation de la curarisation résiduelle repose sur trois groupes de tests : les moyens cliniques et les moyens instrumentaux qualitatifs et quantitatifs.

MOYENS CLINIQUES

Au nombre de deux, ces moyens cliniques doivent être aujourd'hui abandonnés par manque de fiabilité. En plus de leur faible sensibilité, leur spécificité est très moyenne, en effet, les autres drogues anesthésiques peuvent empêcher la réalisation de ces tests.

- Le Head Lift Test : il correspond à la capacité de soulever la tête au dessus du plan du lit pendant au moins 5 secondes. Le premier barrage à son utilisation est la difficulté de compréhension de cette épreuve par un patient en phase de réveil ainsi que sa

coopération variable. De plus, il souffre d'une faible sensibilité dans le diagnostic de curarisation résiduelle ainsi que d'une mauvaise corrélation entre sa positivité et la valeur du rapport T4/T1 [27, 37, 71, 73, 74].

- Le Tongue Depressor Test, autre test clinique ayant suscité l'intérêt des auteurs devant les résultats décevants du Head Lift Test, a pour but de faire tenir au patient un abaisse-langue serré entre ses incisives, afin d'évaluer la force musculaire des masséters. Il permettrait une meilleure détection de la curarisation résiduelle, jusqu'à un rapport T4/T1 de 86% (d'après Kopman & al.). Cependant, là encore il présente une lacune importante, sa réalisation est impossible en présence d'une sonde d'intubation oro-trachéale et le praticien est toujours confronté aux problèmes de compréhension et de coopération. Par ailleurs, il possède une sensibilité médiocre (seul 14% des patients présentant un rapport T4/T1 à 90% ont un test positif, d'après Debaene & al.[50]).

MOYENS INSTRUMENTAUX QUALITATIFS

Ils reposent sur la détection clinique (visuelle ou tactile) d'une fatigue musculaire après stimulation électrique. La stimulation électrique est couramment appliquée au niveau du nerf ulnaire pour analyser la réponse au niveau du muscle adducteur du pouce (ou par le nerf tibial postérieur pour le fléchisseur de l'hallux).

- Le train de quatre : il manque de sensibilité car au mieux, le clinicien, quelle que soit son expérience conclut à l'absence de fatigue musculaire entre la première et la quatrième réponse dès que le rapport T4/T1 est à 40% [73, 75].
- La stimulation double burst : elle est plus précise que l'évaluation manuelle du T4/T1 mais ne permet pas de mettre en évidence une curarisation résiduelle correspondant à un rapport $T4/T1 \geq 60\%$ [34] et sa sensibilité à détecter un rapport T4/T1 inférieur à 90% n'est que de 14% [50]. Le DBS pourrait être optimisé afin de détecter une fatigue musculaire jusqu'à un rapport T4/T1 de 85% en appliquant une stimulation téτανique de 100Hz pendant 5 secondes, mais le niveau de douleur induit le rend inacceptable

pour des patients en phase de réveil et la période réfractaire de 10 minutes empêche une surveillance continue [76].

MOYENS INSTRUMENTAUX QUANTITATIFS

Toutes les méthodes citées ci-dessus peuvent être utilisées comme des techniques adjuvantes à la seule définissant réellement la curarisation résiduelle, à savoir l'analyse quantitative du rapport T4/T1 au train de quatre, cette valeur devant être de 90%. Les nombreuses techniques de mesure développées (principalement l'accéléromyographie) en ont fait une méthode facile d'accès et d'utilisation. Par contre pour que les valeurs en AMG soient fiables et correctement corrélées à celle du MMG, l'AMG doit être calibré avant la curarisation, le rapport T4/T1 doit récupérer à 100% et le monitoring doit se faire au mieux tout au long de l'intervention plutôt que de façon ponctuelle à la fin de celle-ci [77, 78, 79].

La définition de récupération musculaire complète obtenue pour un TOF ratio de 0,9 a été établie dans les années 1990 pour un monitoring par mécanomyographie. Mais malgré toutes les précautions prises pour la mesure du TOF ratio en AMG, il semble que cette valeur de 0,9 soit insuffisante et qu'un seuil de 1,0 soit nécessaire en AMG afin de confirmer cette complète récupération neuromusculaire [45].

PRÉVENTION DE LA CURARISATION RÉSIDUELLE PAR L'ANTAGONISATION DES CURARES

Au vu des données énoncées précédemment nous ne pouvons pas faire courir le risque d'une curarisation résiduelle à un patient. Pour cela deux possibilités s'offrent au praticien :

- L'antagonisation pharmacologique des curares qui permettra d'obtenir un rapport T4/T1 compatible avec le réveil et l'extubation du patient ($\geq 90\%$). Ce chapitre aura pour but de décrire les différentes molécules utilisables pour l'antagonisation des curares.
- Le monitoring de la décurarisation spontanée, patient endormi, jusqu'à obtention d'un TOF ratio $\geq 90\%$. Cette perspective est certes envisageable mais peu compatible avec une activité de bloc opératoire nécessitant une certaine rentabilité de l'usage des salles opératoires. Elle reste par contre la seule possibilité en cas de contre indication aux antagonistes des curares. Cette démarche peut, par ailleurs, être réalisée en SSPI chez un patient sédaté, monitoré et surveillé par du personnel compétant et trouve toute sa place en réanimation où la décurarisation spontanée n'a que très exceptionnellement besoin d'être accélérée, à condition de maintenir une sédation jusqu'à avoir la certitude que le patient soit à l'abri d'une curarisation résiduelle.

L'antagonisation pharmacologique peut faire intervenir deux molécules. La plus utilisée et la plus ancienne est la néostigmine. Plus récemment, une nouvelle molécule a été mise sur le marché, le sugammadex.

LA NÉOSTIGMINE ou Prostigmine®

La néostigmine existe sous deux formes, per os, utilisé principalement dans le traitement de la myasthénie, et sous la forme intraveineuse pour l'antagonisation des agents curarisants.

C'est la molécule la plus utilisée pour antagoniser les curares non dépolarisants. Elle n'a aucun rôle sur la curarisation secondaire aux curares dépolarisants (bloc non compétitif).

MODE D'ACTION

Elle a des effets parasymphomimétiques et anticholinestérasiques. La néostigmine n'est pas réellement un antagoniste des curares, mais va permettre une antagonisation indirecte des curares non dépolarisants.

Elle agit en inhibant l'acétylcholinestérase, entraînant une augmentation de la concentration en acétylcholine au niveau de la fente synaptique et le déplacement secondaire des molécules de curares fixées au niveau des récepteurs spécifiques conformément à la loi d'action de masse. Par ailleurs, l'acétylcholine, en surnombre, se fixe également sur les récepteurs muscariniques, responsable des effets parasymphomimétiques de la néostigmine (bradycardie, sueur, hypersialorrhée, diarrhée). Un agent antimuscarinique est donc systématiquement associé pour contrecarrer ces effets.

Le délai d'action de cette molécule est relativement lent puisque son effet est maximal entre 7 et 11 minutes après l'injection, sa durée d'action étant comprise entre 1 à 2 heures. La rapidité de l'antagonisation dépend du curare utilisé puisque la vitesse de décurarisation est la résultante de l'action anticholinestérasique de la néostigmine et de la décurarisation spontanée du curare utilisé.

La néostigmine possède un effet plafond, au-delà d'un seuil, toute augmentation de dose n'entraînera pas d'antagonisation plus importante du bloc neuromusculaire et il y aurait même des effets délétères paradoxaux au-delà de 60µg/Kg avec un blocage musculaire. Ainsi l'antagonisation des curares non dépolarisants ne peut être réalisée que lorsque la décurarisation spontanée s'est amorcée.

Dans le cas contraire, l'acétylcholine présente dans la fente synaptique sera insuffisante pour prendre la place de toutes les molécules de curares fixées aux récepteurs postsynaptiques et lorsque la néostigmine ne fera plus effet, il risque de persister des molécules de curares actives au niveau de la fente synaptique, responsables d'une recurarisation [14]. Cette recurarisation est particulièrement délétère puisqu'elle survient dans des délais où les patients ont quitté la SSPI et se retrouvent seuls dans leur chambre sans monitoring et avec une surveillance en général horaire.

Bien sûr, en cas de respect des indications de la néostigmine (injection lorsque le patient présente 4 réponses sur 4 au TOF pour tous les curares non dépolarisants), le risque de recurarisation secondaire est nul [80].

INDICATION ET POSOLOGIE

La néostigmine va donc être utilisée pour antagoniser les blocs moteurs de profondeur modérée. Les recommandations actuelles autorisent l'antagonisation d'un curare non dépolarisant lorsque au moins 4 réponses sont détectées au train de quatre à l'adducteur du pouce [81, 82]. 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, lorsque le rapport T4/T1 est à 40%, le délai pour obtenir un TOF ratio à 90% est d'environ 20 minutes alors que la néostigmine permet de ramener ce temps aux alentours de 5 minutes.

Actuellement, la posologie d'utilisation de la néostigmine correspond à un bolus de 40 µg/kg de néostigmine associé à un bolus de sulfate d'atropine de 10 à 15µg/kg, afin de contrebalancer ses effets muscariniques. Pour l'antagonisation des faibles niveaux de curarisation, cette posologie est ramenée à un bolus de 20µg/kg, en permettant une décurarisation complète dans un délai de 5 à 10 minutes [83].

Les contre-indications de la néostigmine sont un antécédent d'allergie à la néostigmine, la maladie de Parkinson, l'asthme en particulier en période d'instabilité [83] et la présence d'un

bloc musculaire profond. Elle doit être utilisée prudemment chez le myasthénique, où le risque de recurarisation secondaire est majeur.

Quelques effets indésirables peuvent être présents lors de l'utilisation de cette molécule. En effet, son injection entraîne une augmentation de l'activité cholinergique muscarinique pouvant être responsable de nausées, d'hypersalivation, de bradycardie, de crampes abdominales, de fasciculations, d'où le principe de l'administration systématique d'un agent antimuscarinique tel que l'atropine [85].

Aux contre-indications de la néostigmine s'ajoutent ainsi celles de l'atropine qui sont l'insuffisance cardiaque sévère, l'angor instable, en raison de la tachycardie réactionnelle, le glaucome par fermeture de l'angle, les obstacles uréthro-prostatiques avec risque de rétention aigue d'urine, l'ileus paralytique, l'achalasia, les spasmes de l'œsophage, le reflux gastro-œsophagien, le mégacolon toxique, la sténose du pylore et la rectocolite hémorragique.

CONCLUSION

L'utilisation de la néostigmine a de réels intérêts et a permis de faciliter très largement la prise en charge de la curarisation résiduelle en diminuant le temps nécessaire à l'obtention des conditions optimales pour l'extubation du patient.

Par contre, il existe des contraintes non négligeables qui en limitent l'usage. Principalement, il faut que les contre-indications de la néostigmine et de l'atropine soient absentes, et que la décurarisation soit amorcée. Ainsi il est inenvisageable de décurariser précocement un patient qui vient de recevoir son curare et qui est inintubable (ce qui justifie la nécessité de s'assurer du caractère ventilable du patient avant toute injection de pachycurare).

En 2008, une nouvelle molécule a vu le jour et permet d'envisager des indications plus larges quant à l'antagonisation de certains curares : le sugammadex.

LE SUGAMMADEX, ou Bridion®, UN ANTAGONISTE VRAI

DE SON BERCEAU...À SES PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Depuis longtemps, les chimistes ont connaissance des oligosaccharides, et certaines de ces molécules sont connues pour leur capacité à encapsuler ou à chélater des molécules, dans le milieu du vivant mais également des molécules de la vie quotidienne.

Parmi ces oligosaccharides, il existe une famille cylindrique où ils sont formés de molécules glucidiques disposées en anneau et ont été appelés cyclodextrines. Ces molécules comprennent un nombre variable de molécules glucidiques, ce qui va donner le nom de leur sous-famille : les alpha-cyclodextrines composées de 6 molécules de sucre, les bêta-cyclodextrines avec 7 molécules et les gamma-cyclodextrines comportant l'association de 8 sucres.

Les cyclodextrines se présentent sous forme d'un anneau avec une cavité centrale lipophile et une partie externe hydrophile du fait de la présence de groupements hydroxyles, chargés négativement, en surface.

Les cyclodextrines entrent dans la composition d'aérosols anti-odeur car elles permettent de capter les molécules malodorantes et de les englober.

Elles sont également utilisées en médecine pour solubiliser dans l'organisme des molécules très insolubles ou des hormones stéroïdiennes (administration de certaines chimiothérapies par exemple).

L'industrie pharmaceutique s'est déjà intéressée depuis quelques années à ces substances et leurs applications potentielles en anesthésie. Elles ont été utilisées pour essayer d'améliorer la présentation du propofol et en éviter la douleur à l'injection, la surcharge lipidique ainsi que le risque de prolifération bactérienne [86]. D'autres ont été employées dans une présentation de bupivacaïne pour rachianesthésie, ou pour permettre une administration intranasale de midazolam.

Les cyclodextrines ne sont en général pas métabolisées dans l'organisme mais sont éliminées sous forme inchangée par le rein. Elles peuvent être utilisées comme excipient chez l'homme et ne provoquent classiquement pas de réponse immune.

Les cyclodextrines vectrices d'hormones stéroïdiennes étaient déjà connues, ce qui a conduit les chercheurs à s'intéresser à ces molécules pour encapsuler les curares stéroïdiens afin d'inhiber leurs effets myorelaxants.

Il s'est avéré que les formes gamma avaient la plus forte affinité pour cette famille de curares et plus particulièrement pour le rocuronium [87].

Ensuite, les charges négatives présentes en surface interagissent avec les charges positives des ammoniums quaternaires des curares qui sont alors capturés au centre de la molécule de cyclodextrine. Les forces de Van der Waal, interactions hydrophobiques et électrostatiques qui s'instaurent entre la molécule de rocuronium au centre de la gammacyclodextrine et celle-ci sont particulièrement fortes et prolongées, ce qui empêche leur découplage.

Parmi toutes les gamma-cyclodextrines testées, c'est l'Org 25969, ensuite renommé sugammadex (per-6-(2-carboxyethylthio)-per-6-deoxy-g-cyclodextrin), qui avait la plus grande affinité pour le rocuronium [88]. Le sugammadex est une gamma-cyclodextrine à laquelle ont été ajoutées des chaînes externes composées de groupements carboxyles terminaux, permettant d'augmenter la taille de la cavité centrale à 1,1nm et de faciliter les interactions électrostatiques avec les groupements ammoniums quaternaires du rocuronium (figure 15).

L'interaction sugammadex-rocuronium implique une molécule de sugammadex pour une molécule de rocuronium (figure 16). La constante d'association est très élevée ($10^7 M^{-1}$) alors que la constante de dissociation est très faible, ce qui témoigne de la force des liaisons du complexe sugammadex-rocuronium [87]. Bien que le sugammadex ait été développé pour interagir spécifiquement avec le rocuronium, il est capable de capter, avec une très forte affinité le vécuronium, voire à un moindre degré le pancuronium [89].

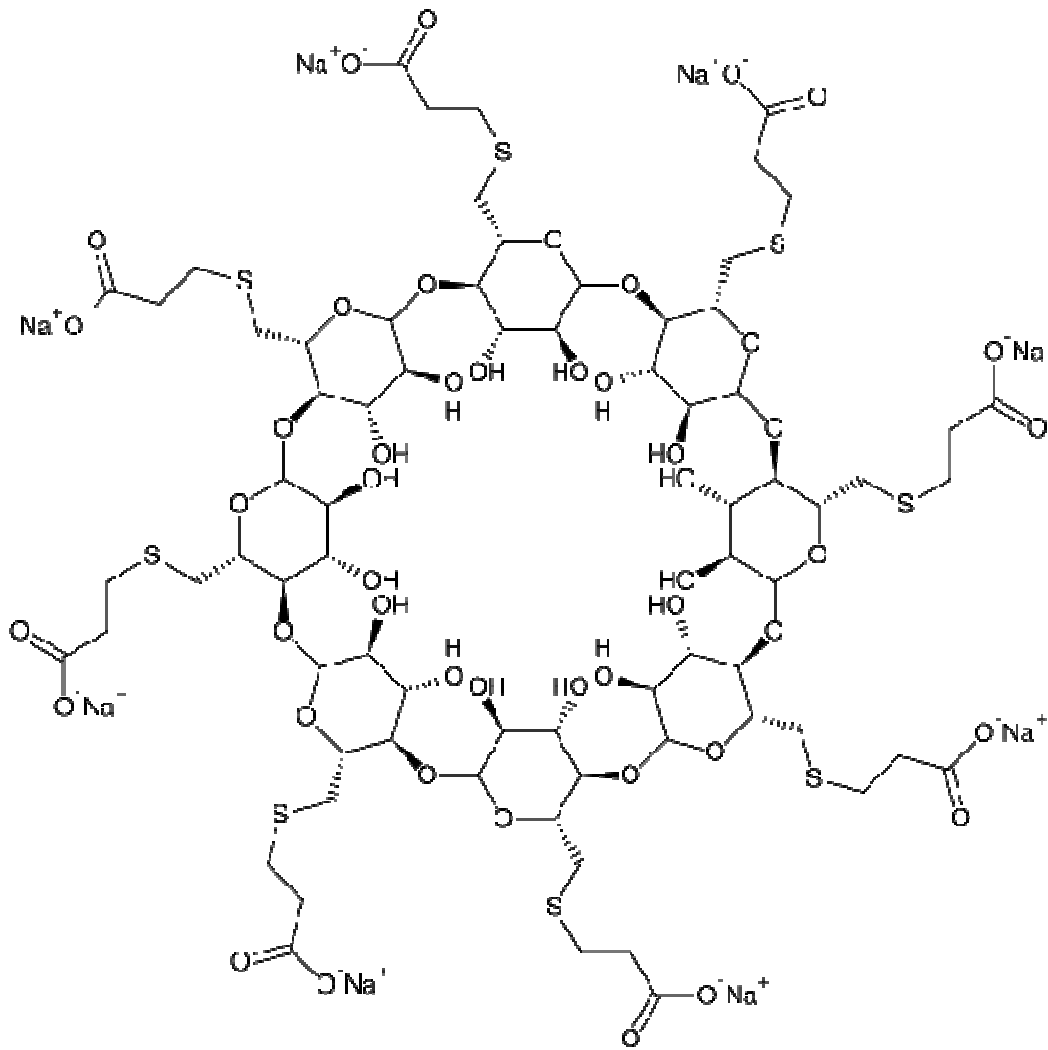


Fig. 15 : Structure chimique du sugammadex.



Fig. 16 : Structure par cristallographie d'une molécule de rocuronium, de sugammadex et de l'encapsulation de ses deux molécules.

MODE D'ACTION

Nous prendrons l'exemple d'une curarisation par rocuronium, mais ce modèle reste vrai lorsque du vécuronium ou du pancuronium sont utilisés.

Le sugammadex, après son injection intraveineuse, va capter les molécules de rocuronium présentes dans la circulation sanguine. Chaque molécule de sugammadex se couple avec une molécule de rocuronium. Cette réaction va entraîner une baisse très rapide des concentrations plasmatiques de rocuronium [90]. Secondairement, par gradient de concentration, une diffusion passive de rocuronium de la fente synaptique vers le plasma s'organise, entraînant un arrachement du rocuronium des récepteurs cholinergiques postsynaptiques, également par gradient de concentration. Ainsi, la curarisation disparaît.

Si la quantité de sugammadex injectée est suffisante, tous les récepteurs postsynaptiques seront libérés de leurs agents curarisants et la décurarisation induite sera complète. Du fait de ce mécanisme, le sugammadex est un antagoniste vrai, contrairement à la néostigmine. Or pour que la décurarisation clinique soit complète, il suffit que 25% des récepteurs cholinergiques postsynaptiques soient libres de tout curare, c'est ce qui est appelé « la marge de sécurité » [91]. Ainsi, les effets du sugammadex sont d'autant plus rapides.

Le sugammadex n'ayant pas d'effet sur les autres récepteurs cholinergiques ou muscariniques, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à un agent anticholinergique tel que l'atropine.

Dans les minutes qui suivent l'injection de sugammadex, il y a une augmentation significative de la concentration totale de rocuronium dans le plasma, du fait de la diffusion des fentes synaptiques et du nombre important de complexes sugammadex-rocuronium. Ce complexe ne pouvant pas se dissocier, il n'y a aucun risque de recurarisation secondaire. Le complexe est éliminé rapidement dans les urines par filtration glomérulaire, avec une clairance plasmatique d'environ 120 ml/min.

De par son affinité pour les curares stéroïdiens, le sugammadex a été suspecté d'avoir des effets sur d'autres molécules stéroïdiennes endogènes ou exogènes. De nombreuses études se sont intéressées aux réactions entre le sugammadex et de très nombreuses hormones stéroïdiennes ou médicaments de structure stéroïdienne. L'affinité du sugammadex pour ce type de molécule est 120 à 700 fois moins importante qu'avec le rocuronium. Ceci est très

rassurant et s'explique par les interactions spécifiques entre le sugammadex et les curares stéroïdiens se trouvant au niveau des groupements ammoniums quaternaires. Par ailleurs, de nombreuses hormones stéroïdiennes sont liées dans le plasma à des transporteurs spécifiques, empêchant les interactions avec le sugammadex.

Les rares interactions retrouvées à ce jour ont été une faible fixation du sugammadex sur le tamoxifène (17%), la norethindrone (14%), le bécloéthasone (7%), ou l'oestradiol (7%), sans préjuger d'éventuelles conséquences cliniques.

En outre, le sugammadex n'a aucun effet sur la succinylcholine, l'atracurium et le cisatracurium et des études animales ont pu confirmer l'inefficacité du sugammadex pour inhiber la curarisation liée aux curares non stéroïdiens [92].

INDICATIONS, POSOLOGIES ET UTILISATION CLINIQUE

Le sugammadex permet en théorie l'antagonisation de tous les curares stéroïdiens, mais l'autorisation de mise sur le marché ne porte actuellement que sur son usage pour l'antagonisation du rocuronium et du vécuronium.

Pour le pancuronium, les premières études semblent être en faveur d'une efficacité identique mais avec des délais allongés par rapport à ceux observés avec les deux autres curares stéroïdiens.

Le sugammadex peut être utilisé dans trois situations :

- L'antagonisation d'un bloc modéré.
- L'antagonisation d'un bloc profond.
- L'antagonisation immédiate d'une curarisation.

➤ L'ANTAGONISATION D'UN BLOC MODÉRÉ

Il est admis qu'un bloc neuromusculaire est modéré à partir du moment où apparaît, au train de quatre, à l'adducteur du pouce, au moins deux réponses. Il est nécessaire d'envisager une antagonisation de la curarisation jusqu'à ce que le rapport T4/T1 au TOF soit supérieur à 90%. Au-delà de ce seuil, le patient est considéré comme totalement décurarisé.

Dans le cadre d'un bloc neuromusculaire modéré, le sugammadex sera utilisé à la dose de 2mg/Kg et un TOF ratio à 90% sera obtenu dans un délai médian d'environ 2 minutes, sans risque de recurarisation ultérieure. Bien sûr il n'y aura pas d'association à l'atropine.

En cas de décurarisation spontanée, après une dose unique de 0,6mg/Kg de rocuronium ou de 0,1mg/Kg de vécuronium, le délai d'obtention moyen de ce même TOF ratio après apparition de la deuxième réponse au train de quatre, est respectivement de 21 minutes et de 50 minutes.

De prime abord il est difficile de comprendre quel est l'intérêt d'utiliser du sugammadex dans ce contexte par rapport à l'association néostigmine-atropine. En réalité, hormis les quelques minutes de différence de délai d'action en faveur de l'emploi du sugammadex, qui ne justifient pas a priori son utilisation, la place de cette molécule est incontestablement de palier aux situations où la néostigmine est prise en défaut, par ses contre-indications et celles de l'atropine. Il est enfin possible d'antagoniser un patient coronarien instable à qui l'injection d'atropine aurait pu déclencher une tachycardie potentiellement à risque d'entraîner un infarctus du myocarde.

➤ L'ANTAGONISATION D'UN BLOC PROFOND

Le bloc neuromusculaire profond est défini par une curarisation comprise entre l'apparition d'une à deux réponses au PTC et celle de la deuxième réponse au TOF, au niveau de l'adducteur du pouce.

Contrairement à la néostigmine, le sugammadex peut être utilisé pour l'antagonisation des blocs profonds induits par le rocuronium ou le vécuronium, sans risque de recurarisation ultérieure.

Avant sa mise sur le marché, il n'existait aucune alternative à l'attente de la décurarisation spontanée à cette phase de l'anesthésie.

Grâce à l'utilisation du sugammadex à la dose de 4mg/Kg, il est possible d'obtenir une décurarisation complète à partir d'un bloc profond, avec l'apparition d'un TOF ratio à 90% dans un délai médian de 3 minutes.

Dans cette situation, le sugammadex semble apporter un réel intérêt nouveau. En effet, alors que l'anesthésiste doit tout faire pour faciliter le travail du chirurgien, le maintien d'un bloc musculaire profond jusqu'au dernier point de la fermeture des plans musculaires implique de devoir potentiellement réveiller un patient alors qu'il est bien loin d'amorcer une décurarisation compatible avec une antagonisation par la prostigmine. Le dilemme qui se posait jusqu'alors était de choisir entre des conditions chirurgicales optimales jusqu'à la fin de l'intervention ou d'anticiper les temps opératoires pour pouvoir réveiller le patient au plus tôt sans immobiliser l'équipe médico-chirurgicale en salle d'opération ou d'emboliser un poste de SSPI avec un patient sédaté en attente d'une décurarisation spontanée compatible avec les critères d'antagonisation ou d'extubation. Le sugammadex permet aujourd'hui de ne pas avoir à faire ce choix et d'allier une prise en charge optimale et sécuritaire avec les contraintes médico-économiques qui encadrent notre exercice. Or l'utilisation du sugammadex présente un coût non négligeable. Ceci est à contrebalancer avec le temps gagné lors de son utilisation et le coût du personnel et des locaux pendant cette période.

➤ **L'ANTAGONISATION IMMÉDIATE APRÈS CURARISATION**

De par son rôle d'antagoniste vrai et sa capacité à faire relarguer les curares stéroïdiens de leurs récepteurs postsynaptiques, le sugammadex a reçu une autorisation de mise sur le marché pour l'antagonisation immédiate d'une curarisation par rocuronium.

Elle n'existe que pour le rocuronium car c'est avec cette molécule que l'affinité de la liaison est la plus forte. Par ailleurs, c'est avec cette molécule que les perspectives étaient les plus intéressantes, sujet que nous développerons plus loin.

Ainsi, si la situation le nécessite, il est possible d'antagoniser un bolus de 1,2mg/Kg de rocuronium, par une dose de 16mg/Kg de sugammadex, 3 minutes après ce bolus de curare. La décurarisation complète, c'est-à-dire un TOF ratio à 90% est alors obtenue environ 90 secondes après l'injection de l'antidote. À l'extrême, il serait envisageable d'antagoniser un patient, curarisé par du rocuronium, qui en fin d'intervention ne présenterait aucune réponse au PTC avec la même dose de sugammadex, ce cas de figure ne faisant pas partie de l'AMM.

Couramment le rocuronium est administré au patient après s'être assuré de sa ventilabilité. Cependant, des situations (inductions à séquences rapides) imposent d'administrer un curare de façon concomitante à l'hypnotique sans avoir la possibilité de vérifier cette ventilabilité. Dans ce cas, le praticien a le choix entre deux curares afin d'obtenir des conditions d'intubation optimales en moins d'une minute, la succinylcholine ou le rocuronium utilisé à double dose (permettant de raccourcir son délai d'action). S'il n'existe pas de contre-indication à la succinylcholine, c'est elle qui devra être employée. Par contre en cas de contre-indications à son utilisation, qu'elles soient allergiques ou métaboliques (hyperkaliémie réelle ou potentielle, risque d'hyperthermie maligne, déficit en pseudocholinestérase), c'est le rocuronium qui sera choisi. Après l'induction à séquence rapide, si le patient s'avère être inintubable et inventilable, alors que l'apnée pharmaco-induite par le rocuronium va durer plusieurs dizaines de minutes, sa survie semble être compromise. Hormis l'obtention d'un contrôle rapide des voies aériennes supérieures, la seule situation permettant au patient de survivre est d'obtenir une récupération rapide de sa ventilation spontanée. Le sugammadex offre l'unique possibilité de décurariser le patient en moins de 90 secondes, lui permettant de retrouver ses fonctions respiratoires.

Le cadre de l'utilisation du sugammadex ayant été posé, nous allons nous intéresser aux modifications des posologies ou adaptations à réaliser pour l'utilisation de cette molécule.

➤ **SUGAMMADEX DANS LES SITUATIONS PARTICULIÈRES.**

L'usage du sugammadex est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Il est bien connu que les agents halogénés, utilisés en concentration suffisante, potentialisent les curares non dépolarisants et donc peuvent prolonger la durée d'action de ces curares ainsi que ralentir la vitesse de décurarisation, effets d'autant plus marqués que la durée d'administration de l'halogéné a été longue. Mais l'équipe de Vanacker en 2007 [93] a démontré qu'il n'y avait pas de différence de délai d'obtention d'une décurarisation complète avec le sugammadex pour une anesthésie entretenue par du sévoflurane ou du propofol.

Le mécanisme d'action du sugammadex n'est pas modifié en cas d'insuffisance rénale mais une fois le complexe sugammadex-curares stéroïdien formé, celui-ci sera éliminé plus lentement dans les urines. Ainsi, malgré des études qui ne retrouvaient pas de risques de recurarisation secondaire, le sugammadex n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Dans le cas d'une insuffisance rénale légère ou modérée, le sugammadex peut être utilisé et ceci aux mêmes doses que pour le reste de la population.

L'utilisation du sugammadex n'est pas contre indiquée et il n'y a pas d'adaptation posologique à effectuer pour les patients âgés ou présentant une insuffisance hépatique. Par contre, les délais de décurarisation peuvent être allongés quand le patient présente une maladie cardio-vasculaire, un état œdémateux ou lorsqu'il est âgé, du fait d'un allongement du temps de circulation.

Chez les sujets obèses, le calcul de la posologie de sugammadex à administrer se fait sur le poids réel.

En pédiatrie, le sugammadex peut être utilisé à la dose de 2mg/Kg pour l'antagonisation des blocs neuromusculaires modérés induits par le rocuronium, pour les enfants de plus de 2 ans. Dans les autres situations, le sugammadex n'est pas recommandé du fait de l'absence d'étude de validation.

Si un patient a reçu une dose de sugammadex lors d'une première intervention chirurgicale et qu'une seconde anesthésie est nécessaire (par exemple pour reprise chirurgicale), dans un délai inférieur à 24 heures, les curares stéroïdiens ne pourront pas être utilisés, par contre le recours aux benzyloquinolines ne pose pas de problème. Si le délai entre les deux anesthésies est supérieur à 24 heures, il est considéré que le sugammadex est totalement éliminé et il est possible de curariser le patient avec des curares stéroïdiens.

Il existe quelques molécules qui provoquent des interactions par déplacement avec le sugammadex, ce qui impose d'être particulièrement vigilant lors de son utilisation, de surveiller scrupuleusement la décurarisation et l'apparition d'une éventuelle recurarisation secondaire. Si possible, il faudra éviter la prise de la molécule responsable de l'interaction le jour de l'intervention, afin d'éviter ces risques. Les trois molécules responsables de ce déplacement sont : le torémifène, l'acide fusidique et la flucloxacilline (si ≥ 500 mg).

Des interactions par fixation existent pour les contraceptifs hormonaux qui voient leur concentration plasmatique diminuée sans modification de l'effet antagoniste du sugammadex sur les curares. Pour les contraceptifs stéroïdiens oraux, l'injection de sugammadex aura les mêmes conséquences que l'oubli d'une prise. Il faudra donc se reporter aux instructions de la notice pour la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise. Pour les contraceptifs hormonaux non administrés par voie orale, la patiente devra utiliser une autre méthode contraceptive pendant 7 jours et se reporter à la notice du médicament concerné.

Suite à des études in vitro, le sugammadex pourrait modifier les résultats des dosages de la progestérone sérique, du TCA (temps de céphaline activé) et de l'INR (international normalized ratio) du temps de prothrombine.

CONCLUSION

L'utilisation du sugammadex depuis une année semble très prometteuse. Sa vitesse d'action et sa capacité à antagoniser une curarisation quelle qu'en soit la profondeur devrait modifier les habitudes des anesthésistes. Il ne devrait plus exister de curarisation insuffisante en fin d'intervention, ce qui faciliterait la réalisation de certains gestes chirurgicaux. De plus il ne sera plus nécessaire d'attendre le début de la décurarisation spontanée pour inhiber le bloc neuromusculaire, ce qui devrait raccourcir les délais de réveil des patients au bloc opératoire. Enfin, on ne devrait plus voir de patient transféré en salle de réveil encore partiellement curarisé avec tous les risques que cela comporte. La seule contrainte est bien sûr l'usage d'un curare stéroïdien, le vécuronium ou le rocuronium. Le virage qui avait commencé en anesthésie il y a quelques années avec le propofol et le rémifentanyl semble se poursuivre pour obtenir une anesthésie plus rapidement réversible.

MATÉRIEL
ET
MÉTHODE

BUTS DE L'ÉTUDE

L'anesthésie générale, quelle que soit sa forme et ses nombreux polymorphismes, est toujours basée sur l'utilisation de plusieurs familles de médicaments.

Les hypnotiques, indispensables, permettent d'obtenir la perte de conscience.

Les morphiniques, quasi systématiques, apportent la prise en charge per et péri opératoire de la douleur.

Les curares, plus ou moins facultatifs, ont pour objectif le relâchement musculaire.

Ces curares facilitent l'intubation trachéale grâce au relâchement musculaire de la région pharyngo laryngée et à l'ouverture des cordes vocales, ceci limitant les lésions glottiques traumatiques dues à l'intubation. Ils sont également nécessaires dans bon nombre de chirurgies pour l'accès au site opératoire (chirurgie viscérale, chirurgie orthopédique), pour la réalisation du geste opératoire (réduction de fractures en chirurgie traumatologique),...

Malheureusement, toute utilisation de thérapeutique n'est jamais anodine et l'utilisation des curares expose à certains risques bien connus du corps médical, tels que la réaction allergique, comme pour tout médicament, et principalement la curarisation résiduelle.

En effet les conséquences de la curarisation résiduelle sont potentiellement gravissimes avec à l'extrême une hypoxie majeure par troubles de la perméabilité des voies aériennes supérieures.

De nombreuses études ont déjà prouvé l'importance de l'utilisation de méthodes de monitoring de la curarisation pendant l'induction et pendant l'intervention chirurgicale mais aussi et surtout le monitoring de la décurarisation, permettant ainsi d'éviter cette curarisation résiduelle.

Il a été démontré que pour s'affranchir de tous risques de curarisation résiduelle un T4/T1 au train de quatre (TOF) supérieur ou égal à 0.9 est nécessaire.

Jusqu'alors, malgré les preuves de la nécessité de l'antagonisation des curares par la néostigmine de façon quasi systématique, son utilisation reste insuffisante pour assurer une sécurité optimale des patients.

Ainsi une nouvelle molécule a vu le jour en 2008 et est porteuse de nouvelles promesses : le sugammadex permet en effet une antagonisation spécifique de deux curares stéroïdiens, le rocuronium et le vécuronium.

Non seulement le sugammadex est le premier inhibiteur spécifique des curares stéroïdiens permettant une décurarisation complète et rapide même au cours d'un bloc moteur profond mais en plus il permet une inhibition rapide et complète des curares en cas d'intubation et de ventilation impossibles au décours de l'induction anesthésique.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le mécanisme d'action du sugammadex est très différent de celui de la néostigmine. Cette différence peut nous conduire à nous interroger quant à la pertinence des méthodes de monitoring de la décurarisation. En effet, la littérature scientifique avait prouvé que l'AMG pouvait être utilisé en lieu et place du MMG dans le cadre de la décurarisation spontanée ou induite par la néostigmine. Mais, alors que les études de validation de mise sur le marché du sugammadex ont été réalisées avec l'AMG (avec comme outil principal le T4/T1 au TOF [94-98]), est-ce que cette équivalence entre les deux méthodes reste une réalité lors de l'utilisation du sugammadex ?

L'AMG a remplacé le MMG en pratique courante du fait des contraintes imposées par cette méthode de référence : son encombrement, le coût de l'appareil et de sa maintenance, la durée de mise en place et de calibration de l'appareil et sa faible disponibilité. Mais le MMG reste néanmoins la méthode de référence du monitoring des curares. Ainsi, devant l'apparition d'un nouveau médicament possédant un mécanisme d'action novateur, il paraissait indispensable qu'une évaluation par la méthode de référence soit réalisée pour ce médicament.

C'est pour cette raison que nous nous proposons de comparer la décurarisation avec l'accéléromyographe et le mécanomyographe en utilisant le sugammadex lors d'une curarisation induite par rocuronium.

Ainsi notre étude permettrait de confirmer l'ensemble des données scientifiques en démontrant la similitude des résultats en utilisant comme méthode de référence pour le monitoring de la curarisation le mécanomyographe.

TYPE D'ÉTUDE

Nous avons conduit une étude prospective unicentrique au Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy entre le 1er mars 2010 et le 30 avril 2010, portant sur 22 patients hospitalisés dans le cadre d'une chirurgie nécessitant une anesthésie générale et une curarisation per opératoire. Etant donné le déroulement du protocole, chaque patient était son propre témoin.

Le protocole de recherche a été validé par le Comité de Protection des Personnes dans la recherche biologique du CHU de Nancy.

Une information claire et détaillée a été réalisée grâce à une lettre d'information et aux explications données par le médecin anesthésiste lors de la visite préanesthésique, la veille ou le matin même en cas de conditions ambulatoires, quant à la réalisation d'un recueil, d'une conservation et d'un traitement des données relatives au monitoring non invasif de la décurarisation du patient.

POPULATION ÉTUDIÉE

22 patients âgés de 17 à 79 ans et de classe ASA 1 à 3 devant bénéficier d'une chirurgie avec curarisation per-opératoire ont été inclus dans l'étude par deux investigateurs après information la veille ou le jour de l'intervention (contraintes liées aux conditions ambulatoires de certaines hospitalisations).

Les patients ont été répartis en deux groupes, MMG sur le bras non dominant et AMG sur le bras dominant et comme deuxième groupe, MMG sur le bras dominant et AMG sur le bras non dominant. Cette répartition ayant été réalisée de façon prédéfinie un patient sur deux dans chaque groupe de façon successive en commençant par le groupe A pour le premier patient.

Étaient exclus du protocole :

- les femmes enceintes,
- les sujets présentant une dysfonction hépatique,
- les sujets présentant une dysfonction rénale,
- les sujets présentant des critères d'intubation difficile prévisible (score de Mallampati de 3 ou 4),
- les sujets présentant un Indice de Masse Corporelle supérieur ou égal à 40,
- les sujets présentant une affection neuromusculaire ou recevant un traitement connu pour interférer avec la fonction neuromusculaire,
- les sujets présentant une allergie à un des médicaments utilisés dans l'étude.

MÉTHODE

Après répartition prédéterminée selon l'ordre d'inclusion, les patients étaient répartis en 2 groupes de taille équivalente:

- Groupe A : Accéléromyographe installé sur le bras dominant et Mécanomyographe sur le bras non dominant.
- Groupe B : Mécanomyographe installé sur le bras dominant et Accéléromyographe sur le bras non dominant.

Quel que soit le groupe d'inclusion, chaque patient a reçu les mêmes soins jusqu'à la fin du protocole. L'étude consiste à monitorer la décurarisation induite par le sugammadex après curarisation par rocuronium, à l'aide des deux méthodes de monitoring situées chacune sur l'un des bras du patient.

La décurarisation était effectuée après avoir obtenu un score de 2/4 au TOF objectivé à l'aide de l'accéléromyographe. Du fait que l'étude compare les deux méthodes de monitoring et que l'une d'elle est la méthode de référence, chaque patient est son propre témoin.

Au total 22 patients ont été inclus en réalisant deux groupes de 11 patients. Malheureusement deux patients du groupe B ont dû être exclus (le premier pour défaillance technique du MMG pendant la procédure et le second pour une erreur d'inclusion). Ainsi, 20 patients ont eu leurs résultats analysés au cours de notre protocole, 11 parmi le groupe A et 9 au sein du groupe B.

PROTOCOLE D'ANESTHÉSIE

Une prémédication par hydroxyzine était administrée per os à la dose d'1mg/Kg une heure avant l'induction anesthésique.

Au bloc opératoire, les patients étaient surveillés par un monitoring classique comprenant l'enregistrement continu électrocardiographique, une mesure intermittente de la pression artérielle non invasive, un oxymètre de pouls, une capnographie, une surveillance de la température centrale par sonde thermique intra œsophagienne et un monitoring continu de la curarisation. Un monitoring de la profondeur de l'anesthésie par l'index bi spectral (BIS) pouvait être utilisé.

L'induction anesthésique était réalisée, après préoxygénation à FiO₂ 100% pendant 3 minutes, par voie intra veineuse par administration de propofol en mode AIVOC pour une cible comprise entre 2 et 8 ng/mL associé au sufentanil en bolus (0.2 à 0.3 µg/Kg) ou en mode AIVOC (0.1 à 0.5 ng/mL) ou au rémifentanil en bolus (0,5 à 1µg/Kg) avec entretien à la seringue électrique (0,1 à 0,8 µg/Kg/min) ou en mode AIVOC (2 à 10 ng/mL).

Après perte de conscience et vérification de la possibilité de ventilation au masque facial, une première injection de rocuronium était administrée à la dose de 0.6mg/Kg (correspondant à 2 fois la DA95) afin de faciliter les conditions d'intubation orotrachéale. Une fois celle-ci réalisée la ventilation mécanique était assurée par un mélange air/oxygène sur un mode contrôlé en circuit fermé avec maintien d'une normocapnie.

L'entretien de l'anesthésie s'effectuait par l'administration intraveineuse de propofol en mode AIVOC associé au sufentanil en AIVOC on en bolus intermittents ou au rémifentanil en mode AIVOC ou en seringue électrique.

Pour les besoins chirurgicaux, un bloc neuromusculaire profond était maintenu par des réinjections de rocuronium à la dose de 0,1 à 0,2mg/Kg dès l'apparition d'une réponse au TOF sur l'accéléromyographe et ceci jusqu'à la fermeture du plan profond.

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

MONITORAGE NEUROMUSCULAIRE

Les deux bras des patients étaient placés en abduction. La profondeur du bloc neuromusculaire était évaluée par l'accéléromyographe (AMG, TOF Watch SX®, Organon®, Oss, The Netherlands) et le mécanomyographe (MMG, Adductor Pollicis Monitoring® ; Gould Instruments, Valley View, Ohio, US) disposé chacun sur un bras du patient (répartition du côté en suivant la répartition chronologique prédéfinie). La stimulation électrique nécessaire au MMG était une stimulation par train de quatre (quatre impulsions de 50 mA durant chacune 0,2ms à une fréquence de 2 Hz toutes les 15 secondes) par le stimulateur TOF Watch SX® (Organon®, Oss, The Netherlands).

Les électrodes de stimulation transcutanées, sur les deux bras, étaient disposées sur le bord ulnaire de l'avant bras après nettoyage de la peau en regard du trajet du nerf ulnaire.

Le capteur d'accélération piézo-électrique de l'AMG était disposé sur la face palmaire du pouce au moyen d'un dispositif spécifique adapté à la main et permettant d'appliquer une précharge constante de 75 grammes (adaptateur TOF Watch Handadaptater®).

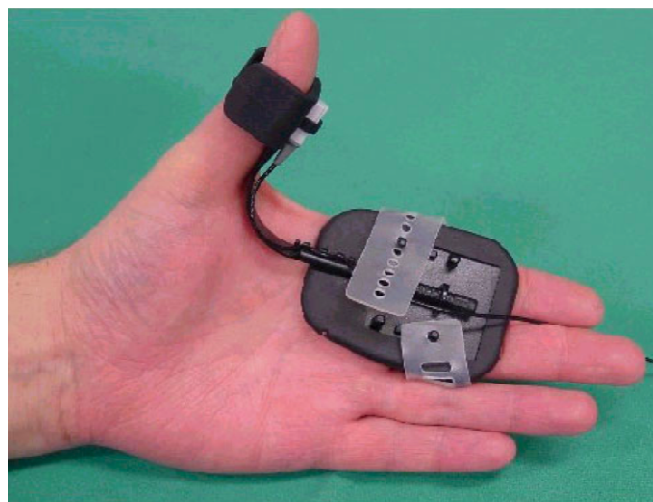


Fig.17 : Dispositif spécifique TOF Watch Handadaptater.

La jauge de contrainte du MMG était fixée sur la première phalange du pouce et la main était maintenue par un dispositif rigide.

Après l'induction anesthésique et la perte de conscience et avant l'injection de Rocuronium, le mécanomyographe et l'accéléromyographe étaient tous deux calibrés.

L'AMG était calibré de façon systématique selon l'algorithme n°2 de calibration préprogrammée suivant : une intensité initiale de 60 mA était appliquée correspondant à une réponse musculaire de 100%, puis cette intensité était diminuée par paliers de 5 mA afin d'obtenir une réponse de 90%. L'intensité alors mesurée était majorée de 10% pour obtenir une réponse supra maximale. Une stimulation par train de quatre (TOF) était ensuite réalisée et la valeur du rapport T4/T1 à cette intensité était fixée à 100%. Ceci permettait d'avoir une calibration du rapport T4/T1 de 100% pour tous les patients en l'absence de curarisation.

La calibration du MMG était acquise de la façon suivante [99]: le transducteur de force du MMG était placé sur le pouce et une précharge de 300g était appliquée. La stimulation électrique était instaurée et après avoir obtenu une stabilisation de la réponse affichée à l'écran (c'est-à-dire une variation de l'amplitude de la première réponse au TOF (T1) inférieure ou égale à 2% pendant au moins 3 minutes), l'intensité de la stimulation était recalibrée et ajustée afin de produire une stimulation supramaximale.

La calibration du MMG réalisée et après obtention d'une valeur stable (variation inférieure à 5%) pendant deux minutes à l'AMG, l'injection de rocuronium était faite en bolus de cinq secondes à la dose de 0.6mg/Kg.

Quand le rapport T4/T1 était devenu indétectable, l'intubation oro-trachéale était pratiquée.

La stimulation par train de quatre (quatre impulsions de 0.2ms, à une fréquence de deux Hz pendant deux secondes) était maintenue pendant toute la durée de l'intervention moyennant une stimulation toutes les quinze secondes pour les deux méthodes de monitoring.

En fin d'intervention l'antagonisation était réalisée lorsqu'étaient obtenues au moins 2 réponses sur 4 au TOF (3 mesures successives objectivant un $TOF > 1/4$), en accéléromyographie, par du sugammadex à la dose de 2mg/Kg.

Le rapport T4/T1 en AMG et en MMG était consigné jusqu'à ce qu'il soit à 100% au MMG.

DONNÉES RECUEILLIES

Pour chaque patient inclus, les paramètres suivants étaient collectés à partir du dossier et retranscrits sur un bordereau de recueil (joint en fin de paragraphe).

DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET ANTHROPOMÉTRIQUES

Age, sexe

Poids (en Kg)

Taille (en cm), l'indice de masse corporelle était ainsi calculé

Membre supérieur dominant

DONNÉES CHIRURGICALES

Type d'intervention (digestive, urologique, vasculaire)

Durée d'intervention (en minute)

DONNÉES ANESTHÉSIIQUES

Classe ASA

Dose totale de propofol utilisé (en mg)

Dose totale de sufentanil utilisé (en µg)

Dose totale de rocuronium utilisé (en mg)

Température corporelle centrale (en °C) toutes les 30 minutes et au moment de l'antagonisation

DONNÉES DE LA CURARISATION

Toutes les valeurs étaient recueillies à la fois pour l'AMG et le MMG :

Valeur du rapport T4/T1 après calibration mais juste avant la curarisation

Dose de la première injection de rocuronium (en mg)

Délai entre l'injection de rocuronium et la disparition de la première réponse du TOF (en secondes)

Délai entre l'injection de rocuronium et le retour d'une première réponse musculaire (en minutes)

Délai entre l'injection de rocuronium et le retour d'une deuxième réponse musculaire (en minutes)

Délai entre l'injection de rocuronium et le retour d'une troisième réponse musculaire (en minutes)

Délai entre l'injection de rocuronium et le retour d'une quatrième réponse musculaire (en minutes)

DONNÉES DE LA DÉCURARISATION

Toutes les valeurs étaient recueillies à la fois pour l'AMG et le MMG

Délai entre l'injection du sugammadex et le retour d'une troisième réponse musculaire (en secondes)

Délai entre l'injection du sugammadex et le retour d'une quatrième réponse musculaire (en secondes)

Délai entre l'injection du sugammadex et l'obtention d'un T1 à 100 % (en secondes)

Délai entre l'injection du sugammadex et l'apparition d'un rapport T4/T1 à 10% (en secondes)

Délai entre l'injection du sugammadex et l'apparition d'un rapport T4/T1 à 25% (en secondes)

Délai entre l'injection du sugammadex et l'apparition d'un rapport T4/T1 à 60% (en secondes)

Délai entre l'injection du sugammadex et l'apparition d'un rapport T4/T1 à 90% (en secondes)

Délai entre l'injection du sugammadex et l'apparition d'un rapport T4/T1 à 100% (en secondes)

Délai entre l'injection de rocuronium et l'injection du sugammadex (en minutes)

Dose de sugammadex injecté (en mg)

Valeur du rapport T4/T1 au moment de l'antagonisation (en %)

Température centrale oesophagienne au moment de l'antagonisation (en °C)

Étaient également recueillies, la première fois après avoir obtenu un $T4/T1 \geq 90\%$ et $\geq 100\%$ avec l'accéléromyographe, les valeurs suivantes :

- La hauteur du T1 avec le mécanomyographe
- La valeur du T4/T1 avec le mécanomyographe

DONNÉES CONCERNANT LES EFFETS ASSOCIÉS À L'ANTAGONISATION

Au moment de la réalisation de l'antagonisation pharmacologique, nous avons recueilli :

La fréquence cardiaque au moment de l'antagonisation (en bpm)

La tension artérielle systolique et diastolique au moment de l'antagonisation (en mmHg)

L'évolution de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique et diastolique minute par minute entre l'antagonisation et le retour d'un rapport T4/T1 à 100% stable.

Tab.7 : Feuille de recueil des données des patients.

Patient N°	Mécanomyographe coté		G D		Membre supérieur		G D dominant	
	Accéléromyographe coté		G D					
Etiquette	Age	Sexe	Score ASA	Taille	Poids	IMC	Type d'intervention	Durée d'intervention
Doses totales	Propofol	Sufentanil	Rémifentanil	Rocuronium	Sugammadex			
Temps en minutes	0	30	60	90	120	150	180	Antagonisation
Température œsophagienne en °C								
	T4/T1 après calibration mais avant curarisation	Heure de la curarisation = T0	Heure de perte du T1 (apparition 0 sur AMG)	Heure de l'apparition du T1 avant antagonisation	Heure de l'apparition du T2 avant antagonisation	Heure de l'apparition du T3 avant antagonisation	Heure de l'apparition du T4 avant antagonisation	Heure de l'antagonisation
Accéléromyographe (AMG)								
Mécanomyographe (MMG)								
	Valeur du T4/T1 au moment de l'antagonisation	Heure de l'obtention du T1 = 100%	Heure de l'obtention du T4/T1 = 10%	Heure de l'obtention du T4/T1 = 25%	Heure de l'obtention du T4/T1 = 60%	Heure de l'obtention du T4/T1 = 90%	Heure de l'obtention du T4/T1 = 100%	Valeur T4/T1 après 3 minutes de stabilité du MMG post antagonisation
Accéléromyographe (AMG)	0							
Mécanomyographe (MMG)	0							
	Antagonisation = T0	T+1 min	T+2 min	T+3min	T+4 min			
Température œsophagienne								
Fc								
TA syst / TA dia								
		Qd T4/T1 AMG ≥ 90%	Qd T4/T1 AMG ≥ 100%					
	Hauteur de T1 MMG							
	T4/T1 en MMG							

ANALYSE STATISTIQUE

Dans un premier temps l'ensemble des paramètres recueillis était décrit, les variables quantitatives par la moyenne \pm écart-type, la médiane, les valeurs min et max, et les variables catégorielles par un pourcentage.

Pour démontrer l'équivalence, nous avons utilisé deux approches : la première était basée sur des tests d'hypothèses spécifiquement développés pour les essais d'équivalence, la seconde sur le positionnement de l'intervalle de confiance de la différence observée par rapport à la zone d'équivalence définie par ΔL .

Les analyses étaient réalisées sous SAS v9.1, avec le soutien du Centre d'Epidémiologie Clinique INSERM du CHU de Nancy.

RÉSULTATS

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

22 patients ont été inclus dans l'étude. Nous avons dû exclure deux patients. Le premier pour défaillance technique du mécanomyographe pendant le recueil des données. Le second pour une erreur d'inclusion, le patient présentait des séquelles neurologiques depuis l'enfance, secondaires à une poliomyélite et une méningite.

Ainsi, les données des 20 patients restants ont été analysées.

Il existe une répartition homogène des patients droitiers et gauchers dans les deux sous-groupes.

Age (année)		51,94 ± 19,03
Sexe	Homme	13
	Femme	7
Poids (Kg)		76,09 ± 12,35
Taille (cm)		168,64 ± 6,30
IMC (Kg/m ²)		26,86 ± 4,69
Score ASA	médiane	2
	I	5
	II	12
	III	3

Tab.8 : Caractéristiques socio-démographiques des patients.

	Effectif global	Patient porteur de l'AMG sur le bras dominant	Patient porteur du MMG sur le bras dominant
Droitier	18	10	8
Gaucher	2	1	1
Total	20	11	9

Tab.9 : Répartition du côté dominant dans les deux sous-groupes.

DONNÉES ANESTHÉSIIQUES

Parmi les 20 patients, deux ont reçu du rémifentanyl, 18 ont bénéficié de l'injection de sufentanyl.

Les doses de rocuronium sont bien entendu indexées à la durée de l'anesthésie, contrairement à celles du sugammadex qui sont uniquement proportionnelles au poids des patients.

propofol (mg)	1255,3 ± 393,01
sufentanyl (µg)	49,56 ± 29,80
remifentanyl (µg)	988,5 ± 299,11
rocuronium (mg)	77,37 ± 24,96
sugammadex (mg)	157,89 ± 25,68

Tab.10 : Doses des différents médicaments utilisés.

DONNÉES CHIRURGICALES

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

Les 20 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 ou de chirurgie vasculaire du CHU de Nancy Brabois.

La durée chirurgicale correspond au temps écoulé entre l'incision et la fermeture cutanée.

chirurgie digestive	Cholécystectomie coelioscopique	5	18	Sous groupe AMG sur bras dominant	10
	Cure de hernie inguinale	5			
	Cure d'éventration	2			
	Fermeture d'iléostomie	2			
	Rétablissement de continuité iléo-colique	1		Sous groupe MMG sur bras dominant	8
	Cure de hernie ombilicale	1			
	Résection iléo-caecale	1			
	Appendicectomie coelioscopique	1			
chirurgie vasculaire	Cure de varices	2	Sous groupe AMG sur bras dominant	1	
			Sous groupe MMG sur bras dominant	1	
Durée moyenne (min)		63,57 ± 34,05			

Tab.11 : Descriptif des chirurgies réalisées pendant l'étude.

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET ANESTHÉSIIQUES DES SOUS-GROUPES

Les 20 patients ont été répartis dans deux sous-groupes, correspondant à la répartition des appareils de monitoring sur les côtés dominant et non dominant.

Cette répartition se faisait de façon successive, alternative et prédéfinie, le premier patient portant l'AMG sur le côté dominant et le MMG sur le côté non dominant.

Age (année)		49,73 ± 16,69
Sexe	Homme	5
	Femme	6
Poids (Kg)		76,09 ± 12,35
Taille (cm)		167,73 ± 7,06
IMC (Kg/m ²)		26,47 ± 5,01
Score ASA	médiane	2
	I	3
	II	6
	III	2
Durée (min)		52,50 ± 28,50
Dose de propofol (mg)		1164,60 ± 346,26
Dose de sufentanil (µg)		45,56 ± 21,85
Dose de rémifentanil (µg),		988,50 ± 299,11
Dose de rocuronium (mg)		70 ± 23,69
Dose de sugammadex (mg)		156,50 ± 27,09

Tab.12 : Descriptif des données de la population du sous-groupe A, AMG côté dominant.

Age (année)		54,67 ± 22,29
Sexe	Homme	8
	Femme	1
Poids (Kg)		78,22 ± 12,25
Taille (cm)		169,78 ± 5,43
IMC (Kg/m ²)		27,33 ± 4,53
Score ASA	médiane	2
	I	2
	II	6
	III	1
Durée (min)		75,89 ± 37,03
Dose de propofol (mg)		1356,11 ± 437,01
Dose de sufentanil (µg)		53,11 ± 36,45
Dose de rémifentanil (µg),		0
Dose de rocuronium (mg)		85,56 ± 25,06
Dose de sugammadex (mg)		159,44 ± 25,55

Tab.13 : Descriptif des données de la population du sous-groupe B, MMG côté dominant.

DONNÉES CONCERNANT L'ANTAGONISATION PAR LE SUGAMMADEX

Nous avons recueilli au cours de cette étude les profils de décurarisation par deux monitorages différents, sur les mêmes patients, après antagonisation par le Sugammadex d'un bloc neuromusculaire induit par rocuronium.

Nous avons également collecté et comparé les valeurs AMG du rapport T4/T1 avant la curarisation avec celle de ce même rapport à distance de l'antagonisation.

Concernant les effets associés à l'antagonisation (fréquence cardiaque, tension artérielle), aucune modification significative de ces paramètres n'a été observée, dans les minutes qui ont suivi l'antagonisation par le sugammadex jusqu'à l'obtention d'une décurarisation complète, et cela chez aucun patient.

Nous pouvons observer que lorsque le TOF ratio en AMG est à 90%, seulement 6 patients sur 20 (soit 30%) présentent un TOF ratio au moins équivalent en MMG et qu'en moyenne celui-ci est de 56%. Pour 6 patients également (soit 30%), la décurarisation est à peine amorcée avec un rapport T4/T1 encore à 0.

Lorsque l'accéléromyographie retrouve un T4/T1 à 100%, 8 patients sur 20 (soit 40%) présentent une décurarisation complète en mécanomyographie, mais en moyenne, le niveau de décurarisation dépasse à peine celui de l'évaluation par le DBS, avec une valeur à 64%. Trois patients présentent toujours un T4/T1 à 0.

Par ailleurs, une fois que l'AMG a affiché une valeur de T4/T1 à 90%, la décurarisation complète, affirmée par la MMG, est effective en moyenne au bout de 64 secondes avec un extrême à 190 secondes. Quand l'AMG montre un TOF ratio à 100%, il faut en moyenne 28 secondes et au maximum 145 secondes pour exclure tout risque de curarisation résiduelle avec le MMG.

Patient	T4/T1 AMG avant curarisation	T4/T1 AMG après décurarisation	Différence entre les 2
1	118%	117%	0,8%
2	108%	111%	2,8%
3	109%	111%	1,8%
4	113%	109%	3,5%
5	102%	112%	9,8%
6	120%	121%	0,8%
7	125%	110%	12,0%
8	104%	105%	1,0%
9	109%	107%	1,8%
10	129%	115%	10,8%
11	118%	120%	1,7%
12	112%	110%	1,8%
13	120%	120%	0,0%
14	107%	111%	3,7%
15	109%	105%	3,7%
16	118%	119%	0,8%
17	125%	116%	7,2%
18	109%	108%	0,9%
19	106%	105%	0,9%
20	108%	104%	3,7%
Moyenne	113%	112%	3,5%
Minimum	102%	104%	
Maximum	129%	121%	
Intervalle de confiance 95%	(109,9% - 117,0%)	(109,2% - 114,4%)	

Tab.14 : Comparaison des valeurs du TOF ratio en AMG avant et après curarisation.

	Moyenne	intervalle de confiance 95%
T4/T1 AMG avant curarisation	113%	(109,9% - 117,0%)
T4/T1 AMG après décurarisation	112%	(109,2% - 114,4%)

Tab.15 : Synthèse des valeurs du TOF ratio en AMG avant et après curarisation

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hauteur T1	83,9%	89,6%	22,0%	10,0%	36,0%	0,0%	10,0%	94,0%	100,0%	96,0%
T4 / T1	68,0%	86,5%	0,0%	0,0%	27,0%	0,0%	0,0%	82,0%	86,0%	96,0%

Patient	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Hauteur T1	59,0%	96,0%	77,0%	100,0%	100,0%	4,0%	100,0%	93,0%	100,0%	13,0%
T4 / T1	50,0%	81,0%	77,0%	96,0%	92,0%	0,0%	95,0%	96,0%	92,0%	0,0%

Patient	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart type
Hauteur T1	64,2%	0,0%	100,0%	0,40
T4 / T1	56,3%	0,0%	96,0%	0,41

Tab.16 : Recueil des valeurs du TOF ratio et de la hauteur du T1 en MMG quand T4/T1 = 90% en AMG.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hauteur T1	82,5%	92,8%	40,0%	10,0%	36,0%	3,6%	36,2%	100,0%	100,0%	96,0%
T4 / T1	94,3%	86,5%	25,0%	0,0%	27,0%	0,0%	15,0%	91,0%	89,0%	96,0%

Patient	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Hauteur T1	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	4,0%	100,0%	95,0%	100,0%	24,0%
T4 / T1	89,0%	81,0%	81,0%	100,0%	100,0%	0,0%	100,0%	96,0%	96,0%	10,0%

Patient	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart type
Hauteur T1	71,0%	3,6%	100,0%	0,38
T4 / T1	63,8%	0,0%	100,0%	0,41

Tab.17 : Recueil des valeurs du TOF ratio et de la hauteur du T1 en MMG quand T4/T1 = 100% en AMG.

T4/T1 en AMG	Valeurs correspondantes T4/T1 en MMG	Hauteurs correspondantes du T1 en MMG
90%	56,3% ± 0,41 (0-96%) (37,0% - 75,6%)	64,2% ± 0,40 (0-100%) (45,5% - 82,8%)
100%	63,8% ± 0,41 (0-100%) (44,8% - 82,9%)	71% ± 0,38 (3,6-100%) (53,1% - 88,9%)

Tab.18 : Valeurs du TOF ratio et hauteur du T1 en MMG en fonction du T4/T1 en AMG.

Patient	Délai AMG 90% - MMG 90% (s)	Délai AMG 100% - MMG 90% (s)
1	45	-40
2	40	-25
3	190	145
4	87	87
5	50	50
6	150	135
7	180	135
8	43	-2
9	43	28
10	1	1
11	90	30
12	70	55
13	52	37
14	-12	-57
15	13	-32
16	145	145
17	0	-15
18	-40	-85
19	-3	-63
20	135	90
Moyenne	64,0	31,0
Minimum	-40	-85
Maximum	190	145
Ecart type	66,3	73,1
Intervalle de confiance 95%	33 - 95	-2,5 - 67

Tab.19 : Recueil des délais entre le TOF ratio à 90% en MMG et le TOF ratio à 90% et 100% en AMG. Les valeurs sont négatives si MMG plus précoce que AMG.

Patient	Délai injection sugammadex-T4/T1 AMG = 90% (s)	Délai injection sugammadex-T4/T1 AMG = 100% (s)	Délai injection sugammadex-T4/T1 MMG = 90% (s)	Délai injection sugammadex-T1 MMG = 100% (s)	Valeur du T4/T1 MMG quand T1 = 100% MMG
1	60	135	95	170	100,0%
2	140	155	180	110	91,6%
3	95	140	285	195	82,7%
4	63	63	150	150	92,6%
5	90	90	140	245	100,0%
6	115	130	265	430	100,0%
7	80	125	260	260	90,0%
8	122	167	165	150	88,8%
9	124	139	167	92	58,3%
10	79	79	80	95	96,6%
11	80	140	170	125	86,5%
12	62	77	132	87	80,6%
13	53	68	105	90	87,7%
14	167	212	155	140	86,1%
15	97	142	110	140	100,0%
16	25	25	170	80	50,0%
17	100	115	100	85	89,2%
18	140	185	100	205	100,0%
19	198	258	195	210	92,2%
20	135	150	170	170	95,0%
Moyenne	101,25	129,75	159,7	161,45	88,4%
Minimum	25	25	80	80	50,0%
Maximum	198	258	285	430	100,0%
Intervalle 95%	(81,6 - 120,9)	(104,4 - 155,1)	(132,7 - 186,7)	(122,5 - 200,4)	(82,2% - 94,6%)

Tab.20 : Recueil des délais entre l'injection de Sugammadex et l'obtention d'un TOF ratio à 90% et à 100% en AMG, à 90% en MMG, d'une hauteur de T1 à 100% en MMG et valeur du T4/T1 en MMG lors de l'obtention de ce T1 à 100% en MMG.

La décurarisation est complète en moyenne 160 secondes après l'injection du Sugammadex et dans 95% des cas entre 133 et 187 secondes. En MMG, la hauteur du T1 à 100% est obtenue en moyenne pour un TOF ratio à 88% et dans 95% des cas pour un rapport T4/T1 entre 82 et 95%.

Patient	Délai entre IV sugammadex et T4/T1=25% AMG (s)	Délai entre T4/T1 = 25% AMG et T4/T1 = 90% MMG (s)
1	45	50
2	80	100
3	80	205
4	48	102
5	75	65
6	55	210
7	35	225
8	47	118
9	64	103
10	49	31
11	65	105
12	32	100
13	38	72
14	77	78
15	52	58
16	25	145
17	55	45
18	80	20
19	78	117
20	60	90
Moyenne	57	102
Minimum	25	20
Maximum	80	225
Ecart type	17,5	57,4
Intervalle de confiance 95%	48-65	75-129

Tab.21 : Recueil des délais entre l'injection de Sugammadex et l'obtention d'un TOF ratio à 25% en AMG et entre ce TOF et l'obtention d'un TOF ratio à 90% en MMG.

Il faut en moyenne 57 secondes, après l'injection de sugammadex, pour obtenir en AMG un T4/T1 à 25%, pour 95% des patients ce délai est compris entre 48 et 65 secondes. Une fois cette valeur obtenue, le délai nécessaire pour que le TOF ratio en MMG dépasse 90% est en moyenne de 102 secondes et 95% des patients obtiennent cette valeur entre 75 et 129 secondes.

DISCUSSION

RAPPEL DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Le problème posé par la curarisation résiduelle demeure bel et bien un enjeu majeur en anesthésie. Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la définition même de la curarisation résiduelle, et ainsi de la récupération musculaire, a subi de multiples évolutions au cours des années passées. En effet, de 1975 aux années 1990, suite aux travaux d'Ali et al [26], la curarisation résiduelle était définie comme un rapport T4/T1 inférieur à 70%. À la fin des années 1990, après plusieurs publications mettant en évidence la présence de signes cliniques évocateurs de curarisation résiduelle, pour des TOF ratios supérieurs à 70%, de nouveaux critères ont été mis en place pour la définition de cette curarisation résiduelle. À ce moment, les patients étaient considérés comme complètement décurarisés après obtention d'un TOF ratio supérieur ou égal à 90% (en mécanomyographie). Par extension, cette valeur de 90% était également utilisée en accéléromyographie. Or, il a été démontré, en 2004 [78], que l'accéléromyographie ne permettait pas d'évaluer correctement la récupération neuromusculaire avec un seuil de T4/T1 à 90%, mais qu'il était nécessaire d'obtenir un TOF ratio de 100% en AMG pour avoir le même niveau de décurarisation qu'à 90% en MMG. Ainsi, un TOF ratio supérieur ou égal à 100% était recommandé pour pouvoir réveiller un patient en toute sécurité.

De la même façon, il était démontré que lorsque le rapport T4/T1 en MMG dépassait 70%, la hauteur de la première réponse (T1) était de 100% (simple twitch) [100]. En 2002, une étude s'est intéressée à la relation entre ce TOF ratio en AMG et la hauteur de T1 [101]. Elle a mis en évidence que cette corrélation n'était pas transposable à l'accéléromyographie puisque lorsque le TOF ratio en AMG était de 70%, la hauteur de T1 était de $69 \pm 8\%$ et pour un T4/T1 à 90%, cette hauteur était de $86 \pm 5\%$. Pour obtenir une hauteur de T1 à 90% de la valeur contrôle, il était nécessaire d'avoir dépassé un TOF ratio de $93 \pm 8\%$. Cette publication avait conclu que les données scientifiques obtenues grâce à des études réalisées avec la mécanomyographie n'étaient pas nécessairement applicables à celles réalisées avec l'accéléromyographie.

Ainsi, dans le contexte des données scientifiques actuelles, le critère de choix pour considérer un patient à l'abri de tout risque de curarisation résiduelle est l'obtention d'un TOF ratio à 90% en MMG. Cette valeur est dans la pratique courante remplacée par l'obtention d'un TOF

ratio à 90% voire idéalement à 100% en AMG lors d'une décurarisation spontanée ou lors d'une antagonisation par de la néostigmine. Dans ce cas précis, l'existence d'une molécule novatrice possédant un mécanisme d'action nouveau ne nous permet pas d'emblée d'utiliser cette approximation et la valeur de référence reste donc le rapport T4/T1 à 90% en MMG.

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. Le Sugammadex a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'antagonisation des blocs profonds et modérés induits par l'utilisation de rocuronium ou de vécuronium et pour réaliser une décurarisation immédiate, trois minutes après l'injection du curare, après un bloc neuromusculaire induit uniquement par le rocuronium. Notre étude se portait sur la comparaison de l'AMG au MMG lors d'une antagonisation de blocs neuromusculaires modérés par Sugammadex. Ainsi, deux curares stéroïdiens pouvaient être utilisés : le rocuronium et le vécuronium. L'industrie pharmaceutique a développé le Sugammadex afin de pouvoir antagoniser spécifiquement le rocuronium. Du fait de sa structure moléculaire, il présente une très forte affinité pour le rocuronium et dans une moindre mesure pour tous les curares stéroïdiens. Son affinité pour le vécuronium est ainsi importante, mais un peu moins forte que celle pour le rocuronium. Il paraissait donc évident d'utiliser lors de cette étude la molécule la plus spécifique envers le Sugammadex, à savoir le rocuronium. De plus, parmi les curares stéroïdiens présents sur le marché, le rocuronium est probablement le curare le plus employé en France, et le seul utilisé dans notre centre. En effet, une des raisons de cet usage préférentiel est certainement que le rocuronium est le seul curare ayant une indication en tant que substitut à la succinylcholine en cas de contre indication à celle-ci.

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 que l'hypothermie per opératoire (température centrale < 34,5° Celsius) était responsable d'un allongement de la durée d'action du vécuronium [58, 59]. 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 sanguin hépatique de 23% (déterminé grâce au vert d'Indocyanique) au cours de l'hypothermie [57].

Par ailleurs, le maintien stable de la température est un élément majeur pour le monitoring de la curarisation. En effet, comme nous l'avons vu, une calibration de l'AMG est nécessaire avant l'injection du curare, la machine détermine ainsi l'intensité des stimulations nécessaires 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 entraînent 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 [59]. Normalement, ce biais potentiel dans le monitoring des curares est limité grâce à l'utilisation d'une stimulation supramaximale, comme nous l'avons précisé précédemment.

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 les curares. Ainsi, nous avons choisi d'utiliser soit du sufentanil, soit du rémifentanil, morphiniques largement prescrits par nos confrères anesthésistes en pratique courante.

L'agent hypnotique, quant à lui, peut avoir des interactions importantes avec les agents curarisants. En 1996, Vanlinthout & al. prouvaient l'effet des gaz halogénés sur les curares, leur étude mettait en évidence un allongement de la durée d'action du pancuronium, du vécuronium et de l'atracurium lorsque ceux-ci étaient administrés 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 son utilisation dans notre étude [55, 102]. Une seconde étude plus récente menée en 2006 retrouvait la même conclusion, ils étudiaient deux groupes de patients curarisés par de l'atracurium et anesthésiés par un mélange de propofol et de sufentanil, après

stabilisation de l'anesthésie pendant 30 minutes la perfusion de propofol était 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 [103]. Ainsi dans notre étude, tous les patients bénéficiaient de l'utilisation de propofol comme unique hypnotique.

ANALYSE DU MONITORAGE

Le choix de la technique de monitoring utilisée est également un élément fondamental de notre étude.

Dans tous les cas, l'objectif étant de comparer l'accéléromyographie avec la mécanomyographie. Concernant la MMG, nous avons précisé plus haut que cette méthode était peu utilisée en pratique courante du fait des contraintes logistiques liées à son utilisation (encombrement et calibration longue) et sa faible disponibilité. Notre centre a la chance de disposer d'un MMG de type Adductor Pollicis Monitoring® ; Gould Instruments, Valley View, Ohio, US, que nous avons utilisé.

En ce qui concerne l'AMG, l'appareil TOF Watch SX a été choisi pour notre étude puisqu'il s'agissait de l'accéléromyographe le plus performant de notre pool d'AMG.

Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs muscles peuvent être étudiés lors du monitoring de la curarisation. Notre étude étant basée sur l'analyse de la décurarisation, le muscle à monitorer devait donc être un muscle sensible au curare afin que l'on puisse affirmer que si ce muscle était décurarisé, tous les autres muscles de l'organisme l'étaient également. Le muscle le plus adapté à cette situation est l'adducteur du pouce, comme nous l'avons expliqué dans la première partie. Celui-ci est d'ailleurs le seul muscle qui peut être étudié lors de l'utilisation de la mécanomyographie.

Ainsi, chaque patient inclus dans le protocole bénéficiait du monitoring de la curarisation par les deux méthodes, AMG et MMG, chacune au niveau d'un des deux adducteurs du pouce. Pour éviter tout biais au sein de l'étude, il fallait une répartition aléatoire de la position au

niveau du côté dominant et non dominant des deux méthodes de surveillance. Nous avons décidé de réaliser une inclusion successive, alternative, chronologique et préétablie des patients, en commençant pour le premier patient par l'AMG au niveau du bras dominant. Cette méthode, certes moins arbitraire que la randomisation, permet tout de même une répartition aléatoire des appareils de monitoring.

ANALYSE DES RÉSULTATS

EST-CE QU'UN TOF RATIO À 90% EN AMG PERMET UNE ÉVALUATION PRÉCISE DE LA DÉCURARISATION PAR LE SUGAMMADEX ?

Comme nous l'avons vu plus haut, la valeur de référence en matière de décurarisation reste l'obtention d'un rapport T4/T1 à 90% en MMG. Est-ce que l'usage de l'AMG reste envisageable en remplacement du MMG lors de l'utilisation du Sugammadex ?

Pour la réalisation de notre étude, nous avons choisi d'employer toujours le même accéléromyographe, à savoir un TOF Watch SX. Il nous a semblé nécessaire de nous assurer de la bonne qualité des mesures faites en AMG, grâce à la comparaison de la valeur AMG du rapport T4/T1 avant la curarisation avec celle de ce même rapport à distance de l'antagonisation. Théoriquement, ces deux données doivent être similaires. Pour confirmer la pertinence de la mesure AMG, la différence entre ces deux valeurs doit être inférieure à 10%.

En prenant en considération les résultats des tableaux 14 et 15, nous pouvons exclure toute défaillance technique de l'AMG et conclure que les données fournies par l'AMG sont effectivement valables.

Nous avons choisi d'observer quel était le niveau de décurarisation, par mesure du TOF ratio avec le mécanomyographe, au moment où l'accéléromyographie objectivait un TOF ratio à 90% (niveau correspondant à une décurarisation complète) et à 100% (de plus en plus

discutée comme étant une valeur incontournable pour considérer le patient comme à l'abri de tout risque de complication).

Les résultats présentés dans le tableau 18 montrent qu'en choisissant pour objectif en AMG un TOF ratio à 90%, le TOF ratio correspondant en MMG n'atteint pas la valeur seuil de 90%. Ainsi, quand le patient récupère un T4/T1 à 0.9 en AMG, il n'obtient pas les critères permettant d'éviter tout risque de curarisation résiduelle. En effet, à ces moments, le patient se trouve encore au cœur de la curarisation résiduelle avec de faibles niveaux de curarisation. Un rapport T4/T1 à 90% en AMG n'est donc pas un critère fiable d'évaluation de la décurarisation après antagonisation par le Sugammadex d'un bloc musculaire.

Par ailleurs, même en choisissant comme valeur seuil en AMG un TOF ratio à 100%, cette étude met en évidence que l'AMG ne permet pas de déterminer avec certitude que l'on peut être protégé des complications potentielles de la curarisation résiduelle, étant donné que le T4/T1 en MMG observé simultanément n'atteint pas non plus les 90%.

L'accéléromyographie ne semble donc pas permettre d'évaluer correctement la récupération neuromusculaire lors de l'antagonisation des curares stéroïdiens par le Sugammadex.

PRÉDICTIBILITÉ DE LA DÉCURARISATION PAR LE SUGAMMADEX

RELATION ENTRE TOF RATIO ET HAUTEUR DE T1 EN MMG

Les hauteurs de la première réponse (T1) ont été recueillies, il semblait en effet intéressant de savoir si elle avait complètement récupéré pour le calcul du TOF ratio. Dans les études portant sur la décurarisation spontanée ou induite par injection de néostigmine, avec monitoring par MMG, il a été démontré que pour obtenir une hauteur de T1 à 100%, il suffisait que le TOF ratio soit supérieur ou égal à 70%[100]. Pour rappel, avec la succinylcholine, lors de la récupération neuromusculaire, le TOF ratio est toujours de 100% alors que les hauteurs des réponses sont variables, ainsi un T4/T1 à 100% peut très bien faire miroiter une décurarisation complète alors que les effets des curares peuvent être encore présents (par exemple si la hauteur des quatre réponses est de 10%).

Ici, lors de l'utilisation du sugammadex comme antagoniste des curares, nous avons observé que lorsque la hauteur du T1 devenait égale à 100%, le rapport T4/T1 était en moyenne à 88% et que dans 95% des cas il était compris entre 82 et 95%. Ces données sont un peu différentes de celles déjà connues mais l'intervalle de confiance étant très restreint, il existe une grande prédictibilité quant à l'estimation de la hauteur du T1 avec le TOF ratio.

De plus, étant donné les valeurs obtenues, au moment où le MMG affirme que la décurarisation est complète, la hauteur du T1 avoisine les 100%. Ceci permet de conclure à une bonne concordance des résultats et confirme la réalité de la normalisation de la force neuromusculaire.

Par ailleurs, alors que l'on aurait pu imaginer que la représentation mécanomyographique de la décurarisation par le sugammadex d'un bloc neuromusculaire induit par curares stéroïdiens serait différente de celle connues habituellement (fatigabilité musculaire avec récupération progressive des 4 réponses au TOF), cette représentation reste inchangée dans notre étude. En effet, du fait du mode d'action du sugammadex, une des hypothèses était que cette représentation mécanomyographique pouvait s'approcher de celle des curares dépolarisants (absence de fatigabilité et récupération simultanée des 4 réponses à la même hauteur).

Ce schéma de décurarisation présente un énorme intérêt puisque dans le cas des curares dépolarisants, le monitoring de la décurarisation a pour objectif principal de s'assurer de la récupération complète du T1, quand le T1 revient à sa valeur initiale, le patient est complètement décurarisé, le TOF ratio est toujours à 100%. Par contre pour le schéma des curares non dépolarisants, il faut deux conditions pour affirmer que la décurarisation est complète : la récupération d'un T1 à 100% et un T4/T1 en MMG à 90% (lors d'une décurarisation spontanée, le T1 est toujours normalisé lorsque le TOF ratio est à 90% puisqu'il retrouve une valeur de 100% dès que le TOF ratio est à 70% [100]).

Nous avons pu démontrer ici que cette récupération du T1 est quasiment respectée lors de l'utilisation de sugammadex et que la prédictibilité de celle-ci est suffisante pour pouvoir se concentrer uniquement sur l'évolution du TOF ratio afin de déterminer le moment de la récupération d'une force musculaire normale.

COMPARAISON ENTRE LES DÉLAIS D'OBTENTION DES DIFFÉRENTS TOF RATIOS EN AMG ET MMG

Nous avons démontré plus haut que l'accéléromyographie, même utilisée dans les meilleures conditions possibles (calibration, respect de la position de la main, bonne corrélation entre le TOF ratio initial et celui après décurarisation), n'était pas une méthode de monitoring adaptée à l'évaluation de la récupération neuromusculaire après antagonisation par le sugammadex.

Par ailleurs, il nous semblait essentiel de déterminer deux choses :

- si les études de mise sur le marché du sugammadex restaient valables malgré leur réalisation avec l'AMG comme monitoring,
- comment l'anesthésiste peut, en pratique courante, s'assurer que la décurarisation est complète ?

Ainsi, nous avons calculé les délais nécessaires pour obtenir un rapport T4/T1 à 90% en mécanomyographie après avoir obtenu un rapport T4/T1 de 90% et 100% en accéléromyographie.

Dans notre protocole, certes, les délais de récupération d'une force musculaire normale sont significativement plus longs avec le MMG qu'avec l'AMG, mais aucun patient de l'étude n'a présenté de décurarisation incomplète. En effet, tous les patients ont obtenu un TOF ratio à 90% et même à 100% en MMG et la hauteur du T1 est toujours revenue à sa valeur d'origine. Le délai moyen nécessaire pour obtenir un rapport T4/T1 en AMG à 90% et 100% étaient respectivement de 101s et 130s, et 95% des patients de l'étude avaient obtenu ces valeurs respectivement en 82 à 121s et 104 à 155s. En MMG, les patients retrouvaient un T4/T1 à 90% en moyenne en 160s et pour 95% des patients entre 133 et 187s. Ces résultats mettent en évidence que le délai de décurarisation complète est très prédictible puisque l'intervalle de confiance est très serré.

Par ailleurs, environ une minute après avoir obtenu un rapport T4/T1 en AMG à 90% et 30 secondes après qu'il soit à 100%, les patients récupèrent une force musculaire normale selon les critères de décurarisation du MMG. À la lumière de ces résultats, il ne semble pas justifié

de remettre en cause les résultats des études de mise sur le marché du sugammadex, cette différence de délai étant relativement courte et très prévisible.

En ce qui concerne la gestion du monitoring de la décurarisation par le sugammadex au quotidien, en pratique clinique, il paraît raisonnable de conclure, grâce à la prédictibilité de cette décurarisation, qu'après un délai de 190 secondes (soit à peine plus de 3 minutes) la quasi totalité des patients ont retrouvé une force musculaire normale. Ainsi, après s'être assuré que l'antagonisation s'est effectivement amorcée au décours de l'injection de sugammadex, le praticien peut envisager de réveiller son patient, tout en sachant qu'en moins de quatre minutes celui-ci sera protégé de tout risque de curarisation résiduelle.

PERSPECTIVES

Afin d'analyser de façon plus précise la prédictibilité de la décurarisation par le sugammadex, nous nous sommes intéressés aux délais nécessaires à la récupération d'un T4/T1 en AMG à 25% après l'injection du sugammadex et à l'obtention d'un TOF ratio à 90% en MMG après l'acquisition de ce rapport à 25%.

Une fois l'injection de sugammadex réalisée, le délai d'obtention d'un rapport T4/T1 à 25% est également extrêmement prédictible, aux alentours d'une minute. Pour rappel, la valeur du TOF ratio à 25% correspond au moment où le clinicien devient capable de détecter distinctement la quatrième réponse au train de quatre. Ainsi, en utilisant un simple stimulateur de nerf délivrant au patient un TOF, sans mécanisme de recueil de la réponse musculaire, le praticien doit percevoir la quatrième réponse au TOF environ une minute après l'injection du sugammadex (réalisée après acquisition de 2 réponses sur 4). Dans le cas contraire, le praticien est en droit de se demander s'il n'y a pas eu de problème lors de l'injection du médicament ayant empêché son arrivée dans la circulation sanguine du patient (injection à contre courant dans la perfusion, diffusion de la perfusion, désadaptation de la tubulure,...).

Bien évidemment, la récupération aussi précoce de la quatrième réponse ne peut pas être le résultat d'une décurarisation spontanée et implique forcément que le sugammadex a commencé à agir.

Une fois que le patient a présenté un TOF ratio à 25% en AMG, le délai moyen pour obtenir un TOF ratio en MMG à 90%, soit une décurarisation complète, est de 102 secondes. Pour 95% des patients ce délai est compris entre 75 et 129 secondes. Dans ce cas, si un praticien objective la réapparition clinique de la quatrième réponse au train de quatre, il pourrait considérer que le patient serait à l'abri de toute curarisation résiduelle après moins de trois minutes.

Ainsi, sous réserve de la réalisation d'une étude prospective de validation de ce protocole, nous pourrions préconiser la réalisation de l'injection de 2mg/Kg de sugammadex après l'obtention de 2 réponses sur 4 au TOF, de la surveillance de la récupération de la quatrième réponse au TOF dans un délai voisin d'une minute et dans ce cas envisager le réveil du patient dans un délai de moins de trois minutes.

CONCLUSION

La SFAR, en 2000, a édité des recommandations de bonne pratique quant à l'usage du monitoring de la curarisation. Elles préconisent la réalisation systématique de ce monitoring lors de toute utilisation d'agents myorelaxants. Ceci permet d'optimiser en peropératoire la profondeur de la curarisation et d'éviter en postopératoire une curarisation résiduelle. Au besoin le praticien aura recours à un antagoniste des curares. La valeur de référence permettant de considérer le patient protégé de tout risque de curarisation résiduelle est toujours l'obtention d'un rapport $T4/T1 \geq 90\%$ en MMG. La faible disponibilité de ces appareils et leur lourdeur de mise en place et de calibration en ont largement restreint l'utilisation. Ainsi, dans la pratique courante, l'AMG a progressivement pris la place du MMG avec comme valeur seuil un TOF ratio à 90% (évoluant progressivement vers 100%).

L'apparition sur le marché du sugammadex comme antagoniste des curares stéroïdiens avec son nouveau mode d'action posait des problèmes de validité de l'AMG comme méthode de monitoring.

Notre étude a démontré qu'un TOF ratio à 0.9 en AMG exposait à des risques de curarisation résiduelle assez importants pour craindre des complications cliniques. Il en était de même pour un seuil de TOF ratio à 1.0 en AMG.

Ainsi, seule une valeur de T4/T1 en MMG à 0.9 permet d'exclure tout risque de curarisation résiduelle.

En pratique clinique, au vu de la remarquable prédictibilité et de la faible variabilité des résultats, nous pouvons conclure que les patients peuvent être considérés comme complètement décurarisés 3 minutes après une injection de 2mg/Kg de sugammadex (après obtention de 2 réponses au TOF).

Cependant, il est impératif de s'assurer que le patient a réellement bénéficié de l'injection de sugammadex. Pour cela, il peut être proposé de rechercher la réapparition précoce, dans un délai d'environ une minute, de la quatrième réponse au TOF. Dans ce cas, la décurarisation sera effective moins de trois minutes après la récupération de ce critère. Le patient peut alors être réveillé sans courir le risque d'une curarisation résiduelle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sundman E, Witt H, Sandin R, Kuylenstierna R, Boden K, Ekberg O, Eriksson LI: **Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry.** *Anesthesiology* 2001; 95: 1125-1132.
- [2] Eikermann M, Gerwig M, Hasselmann C, Fiedler G, Peters J: **Impaired neuromuscular transmission after recovery of the train-of-four ratio.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2007; 51: 226-234.
- [3] 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; 86: 765-771
- [4] Tyrell M : **The curare exhibition.** Marking the 25th Anniversary on the introduction of the drug into Clinical Anaesthesia. Département of Anaesthetics, The Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-tyne.
- [5] Birmingham AT: **Warterton and wouralia.** *British Journal of Pharmacology* 1999; 126: 1685-1689.
- [6] Griffith HR, Jonhson GE : **The use of curare in general anaesthesia.** *Anesthesiology* 1942 (13) : 418.
- [7] Raghavendra T : **Neuromuscular blocking drugs: discovery and development.** *Journal of the Royal Society of Medecine* Volume 95 July 2002.
- [8] Fourneau E, Janot MM: « **les curares** ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1948, vol 6: 406.
- [9] Fourneau E, Janot MM: « **les curares** ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 1949, vol 7: 353.
- [10] Beaussier M : **Curares.** *Livre de l'interne en anesthésiologie.* Édition [Flammarion]. Paris ; 1998: 90-97.
- [11] Plaud B, Donati F, Meistelman C: **Curares: pharmacologie, principes de sélection et schémas d'utilisation.** In : *Traité d'anesthésie générale DALENS.* Edited by Arnette ;2001
- [12] Guyton. **Précis de physiologie médicale.** Piccin. Padoue. 1996
- [13] Whittaker VP : **The organization of the cholinergic synapse.** *Keio Journal of Medecine* 1988, 37 (3) : 234-254.
- [14] Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JE : **Pharmacologie des myorelaxants et de leurs antagonistes.** In : *Anesthésie Miller RD.* Vol.1 ;1996 :417-497.
- [15] Van der Kloot W : **Acetylcholine quanta are released from vesicles by exocytosis (and why some think not).** *Neuroscience* 1988, 24 (1):1-7.
- [16] 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* 2008; 32: 127-135.

- [17] Richert C, Vincent P: **Biologie et physiologie humaines**. In : Edited by Vuibert. Paris ; 1995.
- [18] Taylor P, Schumacher M, Mac Phee-Quingley K : **The structure of acetylcholinesterase : relationship to its function and cellular disposition**. Trends Neurosciences 1987 (10): 93.
- [19] Bowman WC : **Neuromuscular block**. British Journal of Pharmacology (2006), 277-286.
- [20] Paton WD, Waud DR : **The margin of safety of neuromuscular transmission**. J Physiol 1967; 191 (1):59-90.
- [21] Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, Fuchs-Buder T : **Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation : a randomised controlled trial**. Anesthesiology 2003; 98 (5): 1049-1056.
- [22] Donati F, Meistelman C, Plaub B : **Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles**. Anesthesiology 1990; 73 (5): 870-875.
- [23] Chauvin M, Lebrault C, Duvaldestin P: **The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm**. Anesthesia Analgesia 1987; 66 (2): 117-22.
- [24] 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; 85 (1): 77-81.
- [25] Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylentierna R: **Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers**. Anesthesiology 1997; 87 (5): 1035-1043.
- [26] 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; 47 (5): 570-574.
- [27] Pavling EG, Holle RH, Schoene RB : **Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare**. Anesthesiology 1989; 70 (3): 381-385.
- [28] Christie TH, Churchill-Davidson HC : **The St. Thomas's Hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnoea**. Lancet 1958 ; 1 (7024):776.
- [29] Dorsch JA, Dorsch SE: **Matériel d'anesthésie**. In. Edited by Pradel. Paris; 1995[30] Viby-Mogensen J: **Monitoring de la curarisation**. In: anesthesia Miller RD. vol.2; 1996: 1345-1363.
- [31] Hemmerling TM : **Le monitoring neuromusculaire partie 2 : revue et mise à jour**. Anesthésiologie Conférences scientifiques 2004; 3 (4).

- [32] Hemmerling TM: **Brief review: neuromuscular monitoring: an update for the clinician.** Canadian Journal of Anesthesia 2007; 54 (1): 58-72.
- [33] Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J: **Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to indentify residual neuromuscular block.** British journal of Anaesthesia 1989; 62 (3): 274-278.
- [34] Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Morgensen J: **Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four.** Anesthesiology 1989; 70 (4): 578-581.
- [35] Plaud B, Laffon M, Ecoffey C, Meistelman C : **Monitoring orbicularis oculi predicts good intubation conditions after vecuronium in children.** Canadian Journal of Anaesthesia 1997; 44 (7): 712-716.
- [36] Meistelman C, Debaene B: **Monitorage de la curarisation.** In: Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Edited by Elsevier, vol36. Paris; 1996: 390-410.
- [37] Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT: **Clinical recovery and train-of-four measured mechanically and electromyographically following atracurium.** Anesthesiology 1989; 71 (3): 391-395.
- [38] Kopman AF: **The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans.** Anesthesiology 1985; 63 (2):208-211.
- [39] Weber S, Muravchick S: **Electrical and mechanical train-of-four response during depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blockade.** Anesthesia Analgesia 1986; 65 (7): 771-776.
- [40] Trager G, Michaud G, Deschamps S, Hemmerling TM : **Comparaison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring.** Canadian journal of Anesthesia 2006; 53 (2): 130-135.
- [41] Hemmerling TM, Donati F : **Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugators supercilii muscle: a review.** Canadian Journal of Anaesthesia 2003; 50 (8): 779-794.
- [42] Plaub B, Debaene B, Donati F: **The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles.** Anesthesiology 2001, 95 (1):96-101.
- [43] 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) : 483-484.
- [44] Hemmerling TM, Schmidt J, Hanusa C, Wolf T, 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): 856-860.

- [45] Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J : **Residual paralysis after emergence from anesthesia.** *Anesthesiology* 2010 ; 112 (4) :1013-1022.
- [46] Kopman AF : **Surrogate endpoints and neuromuscular recovery.** *Anesthesiology* 1997; 87 (5): 1029-1031.
- [47] Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H: **Residual curarization in the recovery room.** *Anesthesiology* 1979; 50 (6): 539-541.
- [48] Bevan DR, Smith CE, Donati F: **Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium.** *Anesthesiology* 1988; 69 (2):272-276.
- [49] 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; 84 (3): 394-395.
- [50] Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F: **Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action.** *Anesthesiology* 2003; 98 (5): 1042-1048.
- [51] Kitts JB, Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Caldwell JE, Heier T, Fahey MR, Miller RD: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in the elderly.** *Anesthesiology* 1990; 72 (2): 272-275.
- [52] Baraka A: **Anaesthesia and myasthenia gravis.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 1992; 39: 476-486.
- [53] Weinstein JA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Goldstoft M, Thal G : **Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient.** *Anesthesia Analgesia* 1988; 67 (12): 1149-1153.
- [54] Fawcett WJ, Dash A, Francis GA, Liban JB, Cashman JN: **Recovery from neuromuscular blockade: residual curarization following atracurium or vecuronium by bolus dosing or infusions.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39 (3): 288-293.
- [55] 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; 76 (3): 389-395.
- [56] Fuchs-Buder T, Tassonyi E: **Magnesium sulphate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium.** *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76 (4): 565-566.
- [57] Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A: **Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium.** *Anesthesia Analgesia* 1995; 80(5): 1007-1014.
- [58] 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; 74 (5): 815-819.

- [59] 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; 71 (3): 381-384.
- [60] Shorten GD, Merk H, Sieber T: **Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization.** *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995; 42(8): 711-715.
- [61] Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Mahdy AM: **Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42 (10): 1168-1174.
- [62] Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC: **Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs.** *Anaesthesia* 2001; 56 (4): 312-318.
- [63] Gatke 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; 46 (2): 207-213.
- [64] Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW : **Effect of vecuronium induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response.** *Anesthesiology* 1993; 78 (4): 693-699.
- [65] Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A : **Attenuated ventilatory response to hypoxemia at vecuronium induced partial neuromuscular block.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992; 36 (7): 710-715.
- [66] D'Honneur G, Tual L, Aubier B: **Hypoxémie postopératoire: rôle des troubles du pharynx.** In: *Troubles ventilatoires per et postopératoires.* Edited by Jepu. Paris; 2003: 65-79.
- [67] Isono S, Ide T, Kochi T, Mizuguchi T, Nishino T: **Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans.** *Anesthesiology* 1991, 75 (6):980-984.
- [68] Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI : **The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralysed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium.** *Anesthesiology* 2000; 92 (4): 977-984.
- [69] 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, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41 (9): 1095-11*03.
- [70] Chung DC: **Partially paralysed: a personal experience.** *Anesthesiology* 1992; 77 (5):1053-1054.
- [71] 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; 86 (4): 765-771.

- [72] Ballantyne JC, Chang Y: **The impact of choice of muscle relaxant on postoperative recovery time: a retrospective study.** *Anaesthesia Analgesia* 1997; 85 (3): 476-482.
- [73] 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; 73 (5): 835-839.
- [74] Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Morgensen J: **Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39 (6):797-801.
- [75] Viby-Morgensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B: **Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation.** *Anesthesiology* 1985; 63 (4):440-443.
- [76] 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, five-second titanic stimulation at the adductor pollicis muscle.** *Anesthesia Analgesia* 1998; 87 (1): 185-189.
- [77] Fezing AK, d'Hollander A, Boogaerts JG: **Assessment of the postoperative residual curarization using the train-of-four stimulation with acceleromyography.** *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1999; 50 (2): 83-86.
- [78] 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; 100 (5): 1119-1124.
- [79] Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T: **Single acceleromyographic train-of-four, 100-hertz tetanus or double-burst stimulation: witch test performs better to detect residual paralysis?** *Anesthesiology* 2005; 102 (1): 51-56.
- [80] Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J : **Residual paralysis after emergence from anesthesia.** *Anesthesiology* 2010 ; 112(4) : 1013-1022.
- [81] Kopman AF, Zank LM, Ng,J, Neuman GG : **Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2 : should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory?** *Anesthesia Analgesia* 2004; 98 (1): 102-106.
- [82] 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; 43 (9): 932-938.

- [83] Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F : **Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine.** *Anesthesiology* 2010 ; 112(1) : 34-40.
- [84] Bourgain JL, Debaene B, Meistelman C, Donati F : **Respiratory mechanics in anaesthetized patients after neostigmine-atropine. A comparison between patients with and without chronic obstructive pulmonary disease.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1993; 37 (4): 365-369.
- [85] Bevan DR, Donati F, Kopman AF: **Reversal of neuromuscular blockade.** *Anesthesiology* 1992; 77 (4): 785-805.
- [86] Egan TD, Kern SE, Johnson KB, Pace NL: **The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model.** *Anesthesia Analgesia* 2003; 97: 72-79.
- [87] Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, MacLean EJ, Muir AW, Palin R, Rees DC, Zhang MQ: **A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host.** *Angewandte Chemie (International ed in English)* 2002; 41(2): 266-270.
- [88] de Boer HD, Van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH: **Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys.** *British Journal of Anaesthesia* 2006; 96: 201-206.
- [89] Zhang MQ: **Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal?** *Drugs Future* 2003; 347-354.
- [90] Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason: **Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969.** *Anesthesiology* 2003; 99: 632-637.
- [91] Waud BE, Waud DR: **The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm.** *Anesthesiology* 1972; 37: 417-422.
- [92] de Boer HD, Van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH: **Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in anesthetized Rhesus monkeys.** *Anesthesiology* 2006; 104: 718-723.
- [93] Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, Rietbergen H, Vandermeersch E, Saldien V, Kalmar AF, Prins ME: **Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane.** *Anesthesia Analgesia* 2007; 104: 477-478.

- [94] Gijssenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T: **First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide.** *Anesthesiology* 2005; 103 (4): 695-703.
- [95] Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J: **Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study.** *Anesthesiology* 2006; 104 (4): 667-674.
- [96] Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y: **Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block.** *British journal of anaesthesia* 2006; 96 (1): 36-43.
- [97] Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K: **A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block.** *Anesthesia Analgesia* 2007; 104 (3): 555-562.
- [98] Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K: **Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine.** *Anesthesia Analgesia* 2007; 104 (3): 569-574.
- [99] Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, Koscielniak-Nielsen Z, Skoovgard LT, Ostergaard D: **Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents.** *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40: 59-74.
- [100] Ali HH, Savarese JJ, Lebowitz PW, Ramsey FM: **Twitch, tetanus and train-of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade.** *Anesthesiology* 1981; 54: 294-297.
- [101] Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG : **The relationship between acceleromyographic train-of-four fade and single twitch depression.** *Anesthesiology* 2002; 96(3): 583-587.
- [102] Reid JE, Breslin DS, Mirakhur RK, Hayes AH : **Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane or propofol.** *Can J Anaesth* 2001 ; 48(4) :351-355.
- [103] 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.** *Eur J Anaesthesiol* 2006 ; 23(9) : 755-9

ANNEXES

CLASSIFICATION DE L'AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS

- ❖ Classe I : Patient en bonne santé.

- ❖ Classe II : Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction.

- ❖ Classe III : Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, n'entraînant pas d'incapacité.

- ❖ Classe IV : Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction , invalidante et qui met en jeu le pronostic vital.

- ❖ Classe V : Patient moribond, dont l'espérance de vie est inférieure à 24 heures, avec ou sans intervention chirurgicale.

ABRÉVIATIONS

ACH :	Acétylcholine
AIVOC:	Anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration
AMG :	Accéléromyographe / Accéléromygraphie
ASA :	(classification) de l'American Society of Anesthesiologists
BDP :	Bloc dépolarisant
BNDP :	Bloc non dépolarisant
DBS :	Stimulation double burst
DE 95 :	Dose efficace 95
EMG :	Électromygraphe / Électromygraphie
IMC :	Indice de masse corporelle
INR :	International normalized ratio
MMG :	Mécanomyographe / Mécanomyographie
PA :	Potentiel d'action
PTC :	Compte post-tétanique
SSPI :	Salle de réveil post interventionnelle
TCA :	Temps de céphaline activé
TOF :	Train of four = train de quatre

VU

NANCY, le 21 septembre 2010

Le Président de Thèse

Professeur Cl. MEISTELMAN

NANCY, le 30 septembre 2010

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 4 octobre 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME

Le but de cette étude prospective est de valider la pertinence des études de mise sur le marché du Sugammadex en comparant la méthode de monitoring utilisée lors de ces études (l'accéléromyographie (AMG)), à la méthode de référence du monitoring des curares à savoir la mécanomyographie (MMG). Nous avons inclus 22 patients consécutifs classés ASA I à III. Tous les patients bénéficiaient simultanément des deux méthodes de monitoring non invasif des curares, l'AMG étant placé sur un des membres supérieurs et le MMG sur l'autre membre supérieur. Ainsi, dans l'étude, chaque patient était son propre contrôle. Le protocole anesthésique utilisait du Propofol, un morphinique (choix libre) et un curare (Rocuronium). Dès l'obtention de 2 réponses au train de quatre en accéléromyographie, une dose de 2mg/Kg de Sugammadex était injectée et les données de la décurarisation étaient collectées jusqu'à décurarisation complète. Nous avons pu constater que lorsque l'accéléromyographe objective une force musculaire normale (TOF ratio $\geq 0,9$), en réalité il persiste, en mécanomyographie, une curarisation résiduelle (faible niveau de curarisation), avec un TOF ratio moyen de 53%. Ceci est très inquiétant étant donné les risques, connus, encourus lors d'une curarisation résiduelle. Mais, après un très court délai (en moyenne 64 secondes), l'intégralité des patients récupère réellement une force musculaire normale (TOF ratio $\geq 0,9$ en MMG), ce qui permet d'affirmer une très bonne prédictibilité de l'effet myorelaxant du Sugammadex (décurarisation complète en moyenne 160 secondes après l'injection). Ainsi, ces résultats suggèrent que malgré les différences qui existent entre les deux méthodes de monitoring de la décurarisation, cette décurarisation par le Sugammadex peut en effet être évaluée avec l'accéléromyographie, en sachant qu'un petit délai supplémentaire d'environ une minute semble nécessaire pour être complètement à l'abri de tout effet rémanent des curares.

TITRE EN ANGLAIS :

IS ACCELEROMYOGRAPHY TRAIN-OF-FOUR RATIO RECOVERY OF 0.9 AN ADEQUATE BENCHMARK OF SUGAMMADEX-INDUCED RECOVERY FROM ROCURONIUM NEUROMUSCULAR BLOCK.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2010

MOTS CLEFS : Accéléromyographie, Mécanomyographie, Transmission neuromusculaire, Rocuronium, Sugammadex, Curarisation résiduelle, Antagonisation.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
