

Sugammadex

J. Raft¹, A.-S. Lamotte¹, C. Meistelman^{1,2}

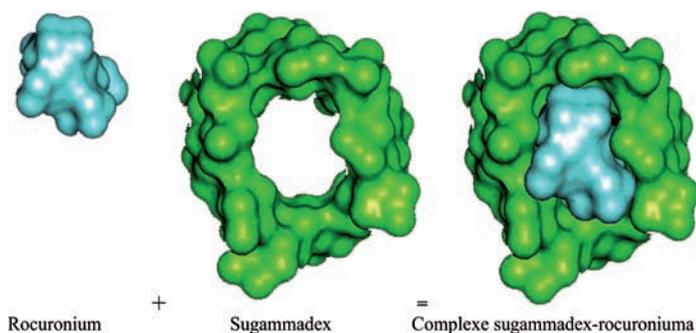
¹ Département d'anesthésie-réanimation, Centre Alexis Vautrin, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

² Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Nancy-Brabois, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Introduction

Les curares sont utilisés de façon courante durant l'anesthésie pour faciliter l'intubation trachéale, la ventilation artificielle et la procédure chirurgicale. Les inhibiteurs des cholinestérases sont préconisés comme antagonistes compétitifs du bloc neuromusculaire, évitant ainsi une curarisation résiduelle [1–3]. La néostigmine était jusqu'à maintenant le seul agent disponible. Elle est associée à des effets secondaires indésirables muscariniques nécessitant le recours à des médicaments anticholinergiques (atropine) présentant eux-mêmes des effets secondaires. Néanmoins, l'antagonisation de la curarisation en fin d'intervention permet de diminuer la mortalité dans les 48 h postopératoires [4]. Le sugammadex est un agent décurarisant de nouvelle génération utilisé pour l'antagonisation des effets myorelaxants du rocuronium et du vécuronium. Il s'agit d'une gamma-cyclodextrine (*sugar gamma dextrine*) avec un cœur lipophile et une couronne hydrophile qui encapsule les curares non dépolarisants stéroïdiens cités [5–7]. Cela entraîne un renversement du bloc neuromusculaire de façon fixe (*figures 1 et 2*). Il faut alors parler d'« inhibition » du curare plutôt que d'antagonisation.

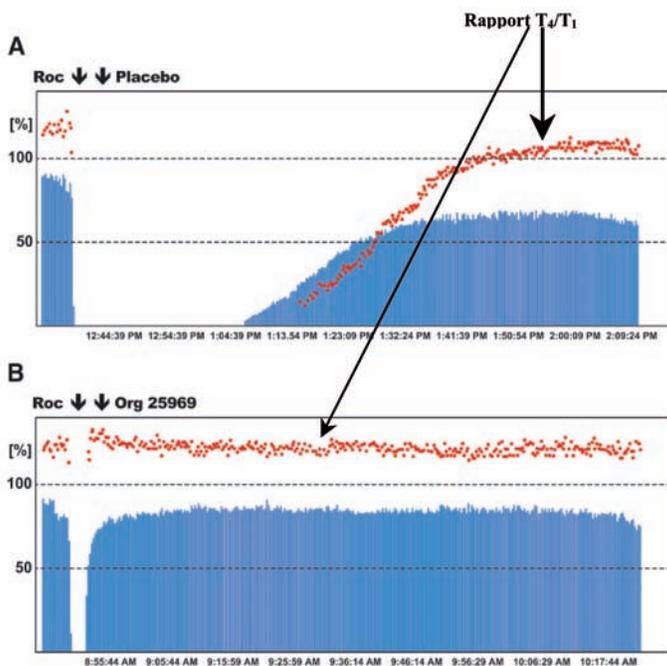
Figure 1. Schéma de l'encapsulation [7].



Pharmacologie

La structure de cette gamma-cyclodextrine a été modifiée par l'adjonction de groupes carboxyl-thioéther sur chaque sixième carbone. En étendant la surface de la capsule, ces groupes chargés négativement permettent une meilleure encapsulation de la molécule de rocuronium par liaison aux groupes ammonium chargés positivement. La molécule de rocuronium devient alors incapable de se lier au récepteur de l'acétylcholine de la plaque motrice [8]. La liaison sugammadex-rocuronium est très forte. Plusieurs études

Figure 2. Administration de placebo ou de 8 mg/kg de sugammadex (Org 25969) 3 min après l'injection de 0,6 mg/kg de rocuronium [7].



cliniques ont montré l'efficacité et la stabilité du sugammadex sur la réversibilité du bloc neuromusculaire même profond du rocuronium [9–15].

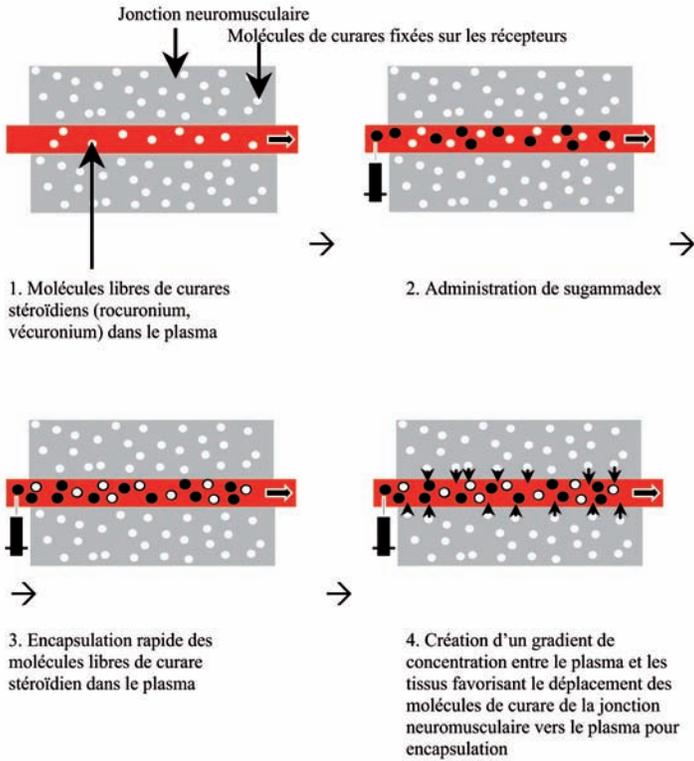
Le sugammadex permet la décurarisation pharmacologique par encapsulation au niveau plasmatique des molécules de rocuronium ou de vécuronium (*figures 1* et 2) [7]. Le complexe sugammadex–curare est pharmacologiquement inactif. Ce mode d'action permet une décurarisation rapide [6]. Après administration, le sugammadex encapsule rapidement les molécules libres de curares non dépolarisants stéroïdiens dans le plasma [16]. Il se crée alors un gradient de concentration entre le plasma et les tissus favorisant le déplacement des molécules de curare de la jonction neuromusculaire vers le plasma (*figure 3*).

La demi-vie d'élimination chez l'adulte avec fonction rénale normale est de 1,8 h. La clairance estimée est alors d'environ 88 ml.min⁻¹. L'élimination se fait par voie rénale sous forme inchangée. Ni le sugammadex ni le complexe sugammadex–curare ne se lient aux protéines plasmatiques. Pour le moment, en l'absence de donnée, le sugammadex est non indiqué chez l'insuffisant rénal sévère (< 30 ml.min⁻¹). Il n'y a pas d'adaptation de dose chez le sujet âgé, le sujet obèse (posologie fondée sur le poids réel), l'enfant (2–17 ans).

Indication et contre-indication

Le sugammadex inactive donc de façon sélective les aminostéroïdes (rocuronium, vécuronium et pancuronium), mais il a été conçu pour le rocuronium [17]. Son efficacité à

Figure 3. Schéma de la neutralisation et de récupération des molécules de curares déjà fixées sur le récepteur.



reverser le bloc neuromusculaire est plus importante avec ce curare. En effet, l'affinité du sugammadex pour le rocuronium est supérieure à celle pour le vécuronium, elle-même très supérieure à celle pour le pancuronium [8].

Pour une population pédiatrique, le sugammadex est recommandé uniquement pour la décurarisation après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium chez l'enfant et l'adolescent [18].

La décurarisation pharmacologique d'un bloc neuromusculaire profond peut être souhaitable en pratique ; par exemple s'il y a nécessité du maintien d'un bloc neuromusculaire profond jusqu'en fin d'intervention, notamment en chirurgie abdominale ou thoracique majeure par laparotomie, thoracotomie ou cœlioscopie. Le sugammadex est le seul médicament permettant une décurarisation pharmacologique immédiate et complète après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium ou le vécuronium, et ce quelles que soient la profondeur et la durée du bloc neuromusculaire au moment de son administration (*figure 2*). Son utilisation ne nécessite pas d'administration concomitante d'un médicament parasympholytique (à l'inverse de la néostigmine). Son efficacité est indépendante du protocole utilisé pour l'induction ou l'entretien de l'anesthésie (anesthésie intraveineuse ou halogénés) [11] (*figure 4*) et du fait que les curares aient été administrés en bolus itératifs ou en perfusion continue.

Le sugammadex est indiqué dans les trois situations résumées dans le *tableau 1*.

Figure 4. Rocuronium (0,6 mg/kg) et sugammadex (2 mg/kg) (deux réponses au T_4), sous anesthésie au propofol (A) ou au sévoflurane (B) [11].

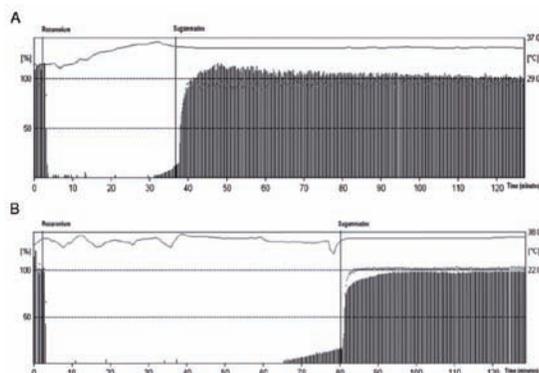


Tableau 1

Utilisation pratique du sugammadex (Bridion®) ;

Adultes avec clairance créat > 30 ml.min ⁻¹ et non dialysé			
			Enfants et adolescents (2 à 17 ans) avec clairance créat > 30 ml.min ⁻¹ et non dialysé
	Pour une décurarisation immédiate 3 min après l'injection de rocuronium	Bloc profond sous rocuronium ou vécuronium (après réapparition de 1 à 2 réponses minimum au PTC)	Bloc modéré sous rocuronium ou vécuronium (après réapparition spontanée de T_2 au TOF)
Posologie de sugammadex	16 mg.kg ⁻¹ (<i>rescue dose</i>)	4 mg.kg ⁻¹	2 mg.kg ⁻¹
Volume de sugammadex pur pour la concentration de 100 mg/ml	1,6 ml pour 10 kg de poids	0,4 ml pour 10 kg de poids	0,2 ml pour 10 kg de poids
Volume de sugammadex dilué pour la concentration de 10 mg/ml			2 ml pour 10 kg de poids
Délai médian de récupération T_4/T_1 à 0,9	≈1,5 min	≈3 min	≈2 min
Délai avant réutilisation d'un curare aminostéroïde (rocuronium, vécuronium, pancuronium)	24 h		

Créat : créatinine ; PTC : post-tetanic count ; TOF : train of four.

Situations particulières

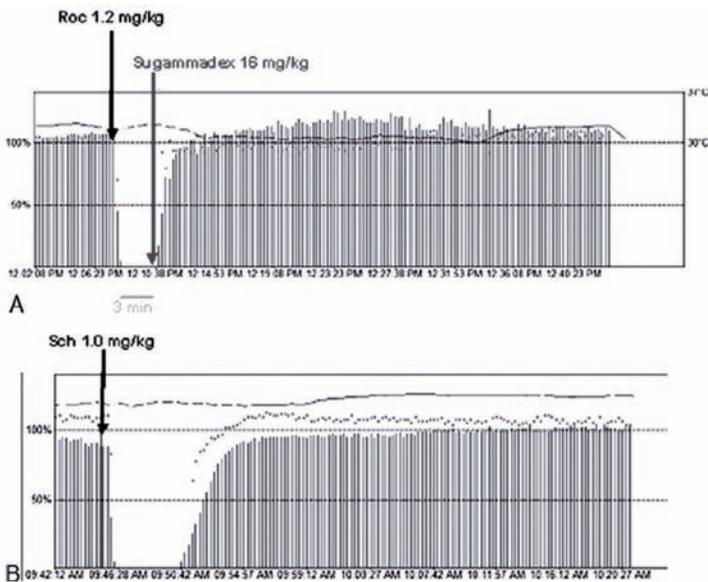
L'association de $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ de rocuronium et de 16 mg.kg^{-1} de sugammadex peut être une alternative en cas de contre-indication à la succinylcholine dans la séquence rapide. La durée d'action prévisible de cette association est courte et plus prévisible [6] (figure 5). C'est particulièrement intéressant dans la situation où le praticien se trouve face à un patient sans ventilation spontanée et dans l'impossibilité d'assurer une ventilation efficace au masque facial (situation désignée par les Anglo-Saxons comme « *cannot intubate, cannot ventilate* ») ainsi que de contrôler les voies aériennes supérieures [6].

L'association rocuronium–sugammadex aura probablement une place prochaine dans le diagramme de l'intubation difficile. Actuellement, si la curarisation est nécessaire, la conférence d'experts de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) 2007 consacrée à l'intubation difficile recommande la succinylcholine en l'absence de contre-indication (grade C).

L'inefficacité du sugammadex sur les benzylisoquinolines (atracurium, cisatracurium) est particulièrement intéressante en cas de reprise chirurgicale dans les 24 h suivant l'injection de sugammadex. L'utilisation des benzylisoquinolines est alors nécessaire en cas de nouvelle curarisation.

Il y aura certainement un regain d'intérêt du rocuronium et du vécuronium en réanimation où l'on est confronté à une tachyphylaxie des benzylisoquinolines (atracurium et cisatracurium).

Figure 5. Association rocuronium–sugammadex versus succinylcholine [6]. A. Injection de rocuronium $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ suivie à 3 min de 16 mg.kg^{-1} de sugammadex. B. Injection de 1 mg.kg^{-1} de succinylcholine avec une récupération spontanée.



Interactions

Sur la base de données in vitro, aucune interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec d'autres médicaments n'est attendue, à l'exception des cas suivants :

- l'interaction par déplacement du complexe formé entre le rocuronium ou le vécuronium et le sugammadex. L'utilisation des médicaments suivants peut augmenter le délai de récupération du rapport T_4/T_1 à 0,9 avec un risque de curarisation résiduelle :
 - le torémifène (c'est un anti-estrogène utilisé comme traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée) : ne pas l'utiliser le jour même de l'intervention ;
 - la flucloxacilline ou acide fusidique (antibiotique) par voie intraveineuse : ne pas utiliser dans les 6 h suivant une décurarisation de routine (bloc modéré après réapparition spontanée de T_2 au TOF [*train of four* ; train de quatre]) ; en cas contraire, la surveillance de la fonction respiratoire durant 15 min sera de rigueur pour vérifier s'il y a une recurarisation spontanée.
- l'interaction par fixation qui réduit l'efficacité de certains médicaments par diminution de leurs concentrations plasmatiques libres. Pour les contraceptifs progestatifs oraux, cela peut diminuer leur efficacité ; c'est comparable à l'oubli d'une dose quotidienne. Pour les contraceptifs hormonaux non administrés par voie orale, la patiente devra utiliser en complément une autre méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivants.

Il y a une incompatibilité physique avec le vérapamil (inhibiteur calcique), l'ondansétron (antiémétique) et la ranitidine (antisécrétoire gastrique, antihistaminique H_2).

Effets indésirables

Jusqu'à maintenant, le sugammadex n'a pas entraîné chez l'homme d'effets secondaires significatifs. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la dysgueusie (goût métallique ou amer) ; celle-ci a été observée principalement après administration de doses de sugammadex supérieures ou égales à 32 mg.kg^{-1} . Aucun effet indésirable lié à la dose ni d'effet indésirable grave n'a été rapporté dans une étude de tolérance chez l'homme pour des doses atteignant 96 mg.kg^{-1} . Des réactions de type allergique ont été rapportées chez quelques sujets après administration de sugammadex (bouffées vasomotrices, rash érythémateux, etc.), parmi lesquelles une réaction allergique modérée a été confirmée.

Dans un essai clinique chez des patients présentant des antécédents pulmonaires, un bronchospasme a été rapporté comme étant possiblement lié chez deux patients, et une relation causale n'a pas pu être totalement exclue. Il faut également noter quelques cas d'allongement de l'intervalle QTc rapportés au cours d'essais cliniques, mais il y en avait plus dans le groupe contrôle [7].

La réapparition du bloc neuromusculaire a été observée avec le sugammadex pour des doses insuffisantes (inférieures à 2 mg.kg^{-1}) lors des études de phases I à III au cours des essais de recherche de dose. La dose minimale de 2 mg.kg^{-1} est donc préconisée pour reverser un bloc modéré (voir *tableau 1*). Avec les données actuelles et étant donné les petits volumes que peut présenter l'injection de sugammadex pur (100 mg.ml^{-1}), notamment pour la posologie minimale (0,2 ml pour 10 kg de poids), il est probablement préférable de surdoser légèrement plutôt que de sous-doser les posologies chez l'adulte. En pédiatrie (de 2 à 17 ans), selon une base de données limitée [18], le profil de tolérance jusqu'à 4 mg.kg^{-1} est comparable à celui observé chez l'adulte. La solution de

sugammadex à 100 mg.ml^{-1} peut être diluée à 10 mg.ml^{-1} pour une plus grande précision de la dose administrée dans la population pédiatrique. Le produit dilué doit être utilisé immédiatement.

Antécédents particuliers

Chez le patient obèse, la dose de sugammadex devrait être calculée sur le poids corporel réel. Chez ces patients, les doses de sugammadex recommandées sont les mêmes que pour la population adulte. En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, le sugammadex étant principalement éliminé par voie rénale, aucune adaptation de dose n'est nécessaire. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients insuffisants hépatiques ; cependant, les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doivent être traités avec une grande prudence. Il existe une contre-indication pour une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml.min^{-1} et/ou le patient dialysé.

Allergie

La commercialisation du sugammadex devrait favoriser un regain d'utilisation du rocuronium, en France notamment. Ce curare avait fait l'objet en 2002 d'une information de la part de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps), qui témoignait d'une fréquence d'accidents anaphylactiques plus élevée qu'avec les autres curares. Cette information faite à tous les anesthésistes français avait sérieusement réduit l'utilisation du rocuronium et généré une controverse sur le risque allergique en anesthésie. Il faut espérer que l'augmentation de l'utilisation prévisible du rocuronium ne fera pas ressurgir le spectre du risque allergique. Les méthodes diagnostiques ont été réévaluées [19].

Utilisation pratique

Le rapport efficacité/effets indésirable est important. Il n'existe des alternatives thérapeutiques que dans la décurarisation des blocs neuromusculaires modérés. Sur le rapport de la commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS), le sugammadex apporte une amélioration du service médical rendu mineur (niveau IV). Ce niveau IV a probablement été retenu devant la faible utilisation du rocuronium et de vécuronium depuis le début des années 2000 en France. La décurarisation en France est faite de façon systématique dans 6 % des cas et fréquente dans 26 % [20]. L'enquête de Duvaldestin et al. [20] retient un taux faible de recours à la décurarisation, alors que cette dernière est largement recommandée par la conférence de consensus de 2000 organisée par la Sfar sur l'utilisation des curares.

Le sugammadex est vendu sous l'appellation Bridion®. On le retrouve sous l'ancienne dénomination « Org 25969 » pour les phases de recherche clinique. Sa présentation est faite sous forme de flacons de 2 et de 5 ml pour une concentration fixe de 100 mg.ml^{-1} . L'administration est intraveineuse directe en bolus unique rapide (10 s). La conservation se fait à température ambiante pour une durée maximale de 3 ans dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière. La dose de sugammadex recommandée dépend du degré du bloc neuromusculaire à décurariser induit par le rocuronium ou le vécuronium (voir *tableau 1*).

L'entreprise Schering-Plough est dépositaire du brevet. La commercialisation du sugammadex est toujours en attente d'autorisation aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) l'ayant rejetée en août 2008. Elle a été autorisée dans l'Union

européenne le 29 juillet 2008. Elle a débuté en septembre 2008 en Suède et en avril 2009 en France.

Le prix du sugammadex est actuellement supérieur au coût moyen d'une anesthésie en France. Cela peut influencer sa diffusion et le succès éventuel de cette molécule. Le prix de cette nouvelle molécule permettra peut-être une réflexion avant utilisation et un recours aux bonnes pratiques d'indication et de monitoring [20]. L'utilisation de routine fera peut-être baisser ce prix (rappelons-nous du propofol dans ses débuts). Comparativement aux produits utilisés par des spécialités comme l'infectiologie ou l'oncologie, ou bien au matériel utilisé par les chirurgiens, le coup du sugammadex reste souvent bien inférieur.

Monitoring

Les posologies de 2 et 4 mg.kg⁻¹ préconisées dépendent du degré de bloc neuromusculaire à décurariser (voir *tableau 1*). Le monitoring est donc primordial pour pouvoir administrer la posologie correspondante à la profondeur du bloc à antagoniser. Pour une décurarisation immédiate 3 min après l'injection de rocuronium avec une dose *rescue* de 16 mg.kg⁻¹, cela dépend plus du contexte clinique que d'un monitoring. Le bloc neuromusculaire est forcément maximal au moment de l'injection.

Après administration du sugammadex (après rocuronium) versus néostigmine (après cisatracurium), à la réapparition de la deuxième réponse au TOF (T₂) après un bloc neuromusculaire induit par le rocuronium, le délai médian de récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9 est plus rapide dans le groupe sugammadex 1,9 [0,7–6,4] minutes versus 7,2 [4,2–28,2] minutes, *p* < 0,001 [21]. La variabilité de ces délais de récupération impose un monitoring de la récupération du rapport T₄/T₁ à 0,9. Ce délai médian est de 2,2 min chez l'adulte (18–64 ans), 2,6 min chez le sujet âgé (65–74 ans), et de 3,6 min chez le sujet très âgé (75 ans ou plus). Bien que les délais de récupération chez le sujet âgé soient plus longs que dans la population adulte, aucune adaptation des doses de sugammadex n'est nécessaire dans cette population.

Conclusion

Le sugammadex (Bridion[®]) est la première gamma-cyclodextrine qui encapsule de façon fixe les curares non dépolarisants stéroïdiens. Avec son arrivée, nos pratiques anesthésiques pourraient être modifiées. Sa facilité d'utilisation et l'absence d'effet secondaire majeur ne lui retirent pas certaines précautions en termes d'indication et de monitoring. C'est primordial, sous peine de voir réapparaître le spectre de la recurarisation. Par exemple, il faut surtout ne pas être tenté par une anesthésie au pancuronium sans monitoring et injecter la dose maximale de sugammadex en fin d'intervention. L'arrivée d'une nouvelle molécule nécessite la plus grande prudence tant que plusieurs milliers de patients n'auront pas été exposés. D'autres médicaments en ont fait les frais par le passé. L'avenir nous dira si cette nouvelle molécule est un médicament d'exception ou de routine. En tout cas, il est indispensable de maîtriser son utilisation.

Références

- 1 Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 394-5.
- 2 Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block : a survey of management. *Br J Anaesth* 2005 ; 95 : 622-6.

- 3 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 : 1042-8.
- 4 Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 257-68.
- 5 Adam JM, Bennett DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ, et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 2002 ; 45 : 1806-16.
- 6 Naguib M. Sugammadex : another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 575-81.
- 7 Gijsenbergh 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 : 695-703.
- 8 Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins : the future of rapid neuromuscular block reversal ? *Drugs Future* 2003 ; 347-54.
- 9 Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex : a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006 ; 104 : 667-74.
- 10 Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, Demeyer I. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 283-8.
- 11 Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, Rietbergen H, Vandermeersch E, Saldien V, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 563-8.
- 12 Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006 ; 96 : 36-43.
- 13 Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 555-62.
- 14 de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex : a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 239-44.
- 15 Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study : efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 935-43.
- 16 Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 632-7.
- 17 Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block : chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002 ; 41 : 266-70.
- 18 Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 284-94.
- 19 Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections : a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007 ; 107 : 245-52.
- 20 Duvaldestin P, Cunin P, Plaud B, Maison P. Enquête de pratique sur l'utilisation en France des curares chez l'adulte en anesthésie. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008 ; 27 : 483-9.
- 21 Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth* 2008 ; 100 : 622-30.